



РУП "БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ "

ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

производства РУП «Белмедпрепараты»

Необходимо отслеживать информацию по безопасности лекарственных средств, т. к. появляются новые данные в ходе постмаркетинговых наблюдений. Обновление можно посмотреть на сайте Центра экспертиз и испытаний в здравоохранении: www.rceth.by

Содержание

I. АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

1. Антибиотики группы макролидов

Азитромицин-Белмед, капсулы 250 мг	5
Кларилид, таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг и 500 мг	13

2. Антибиотики группы тетрациклина

Доксициклин, капсулы 100 мг	29
Тетрациклин-Белмед, таблетки, покрытые оболочкой, 100 мг	35

3. Антибиотики группы рифамицина

Рифампицин-Белмед, капсулы 150 мг	40
Рифампицин-Белмед, порошок лиофилизированный для приготовления р-ра для внутривенного введения 150 мг	45

4. Антибиотики группы линкозамидов

Линкомицина гидрохлорид, капсулы 250 мг	53
Линкомицина гидрохлорид, р-р для внутривенного и внутримышечного введения 300 мг/мл	57

5. Антибиотики группы цефалоспоринов

1 поколение

Цефазолин-Белмед, порошок для приготовления р-ра для инъекций 500 мг и 1000 мг	61
Цефалексин, капсулы 250 мг	66

3 поколение

Цефотаксима натрия, порошок для приготовления р-ра для инъекций 500 мг и 1000 мг	70
Цефтриаксона натрия, порошок для приготовления р-ра для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг и 1000 мг	76

4 поколение

Цефепим, порошок для приготовления р-ра для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг и 1000 мг	82
---	----

6. Антибиотики группы гликопептидов

Ванкомицин, порошок лиофилизированный для приготовления р-ра для инфузий 500 мг и 1000 мг	91
Капреомицин, лиофилизированный порошок для приготовления р-ра для инъекций 1000 мг	97

7. Антибиотики группы карбапенемов

Меропенем, порошок для приготовления р-ра для внутривенного введения 500 мг и 1000 мг	103
---	-----



Цилапенем, порошок для приготовления р-ра для инфузий 250 мг/250 мг и 500 мг/500 мг	108
---	-----

8. Антибиотики группы аминогликозидов

Гентамицина сульфат, р-р для внутривенного и внутримышечного введения 40 мг/мл	123
Гентамицин, гидрогелевые пластины 1 мг/г	130
Гентамицин, мазь для наружного применения 0,1%	134

9. Антибиотики группы пенициллина

Амклав, порошок для приготовления р-ра для внутривенного введения 500 мг/100 мг и 1000 мг/200 мг	136
Амклав, таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг/125 мг.....	140
Амоксициллин, капсулы 250 мг	147
Ампициллина тригидрат, таблетки 250 мг	152

10. Антибиотики группы хлорамфеникола

Левомецетин, капсулы 250 мг	156
Левомецетин, таблетки 500 мг	160

11. Противотуберкулезные средства

Параминосалициловая кислота, порошок для приготовления р-ра для внутреннего применения 4 г.....	166
ПАСК-натриевая соль, гранулы для приготовления р-ра для приема внутрь 4 г	170
ПАСК-натриевая соль, порошок лиофилизированный для приготовления р-ра для инфузий 3 г.....	174
Циклосерин, капсулы 250 мг.....	178

12. Производные хинолона

Левофлоксацин, капсулы 250 мг	184
Левофлоксацин, р-р для инфузий 5 мг/мл.....	191
Ципрофлоксацин, капсулы 250 мг.....	197
Ципрофлоксацин, р-р для инфузий 2 мг/мл	209

13. Производные сульфаниламида

Стрептоцид, порошок для наружного применения.....	221
---	-----

14. Производные оксазолидинонов

Линезолид, р-р для инфузий 2 мг/мл	223
--	-----

II. ПРОТИВОПРОЗОЙНЫЕ СРЕДСТВА

Производные нитроимидазола

Метронидазол, гель для наружного применения 10 мг/г	239
Метронидазол, р-р для инфузий 5 мг/мл	243
Метронидазол, таблетки 250 мг	248
Орнидазол, таблетки, покрытые оболочкой 500 мг.....	255



III. АНТИСЕПТИКИ

Лотизосепт, р-р для наружного применения	260
Мирамистин, гидрогелевые пластины 0,5 мг/г	263
Септомирин, р-р для наружного применения 0,1 мг/мл	268
Септомирин, гель для наружного применения.....	271
Перекись водорода, р-р для наружного применения 30 мг/мл	274
Хлоргексидина биглюконат, р-р для наружного применения 0,5 мг/мл	276

IV. ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

Актовир, мазь для наружного и местного применения	279
Ацикловир, мазь для наружного применения 50 мг/г.....	282
Ацикловир, порошок лиофилизированный для приготовления р-ра для инфузий 250 мг, 500 мг и 1000 мг	285
Ацикловир-Белмед, таблетки 200 мг.....	293
Бутаминофен, мазь для наружного применения 20 мг/г	297
Валацикловир, таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг.....	299
Оксолин, мазь для местного применения 2,5 мг/г.....	311
Ремантадин-Белмед, таблетки 50 мг	313

V. ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

Нистатин, мазь для наружного применения 100 000 ЕД/г	318
Нистатин, таблетки, покрытые оболочкой 500 000 ЕД	320
Тербинафин, крем для наружного применения 10 мг/г	322
Тербинафин, таблетки 125 мг и 250 мг.....	325
Флуконазол, р-р для инфузий 2 мг/мл.....	331

Азитромицин-Белмед, капсулы 250 мг

Международное непатентованное название

Азитромицин.
Azithromycin.

Состав

Азитромицина (в виде азитромицина дигидрата) – 250,0 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные средства для системного применения. Макролиды.

Код АТХ: J01FA10.

Фармакологические свойства

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 стрептококком группы А, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, включая

метициллинрезистентный *S. Aureus* (MRSA) к эритромицину, азитромицину, другим макролидам и линкозамидам.

Противомикробное действие осуществляется за счет связывания с 50S-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; C_{\max} – 1,0 мг/мл по сравнению с 1,6 мг/мл и почечного клиренса (CLr) – 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 C_{\max} 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 урогенитального тракта (неосложненный уретрит и/или цервицит, кольпит), в том числе урогенитальный 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, подкожной 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 по 250 мг) 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; кандидоз 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 Q-T 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 продолжительно-го 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 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 по-

лучают 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 колита 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 колэктомии. CDAD следует рассматривать у всех пациентов, у которых после применения антибиотиков возникла диарея. Необходимо тщательно собрать 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). *Линкозамыны* ослабляют эффективность, *тетрациклин и хлорамфеникол* – усиливают. Фармацевтически несовместим с *гепарином*. *Цетиризин* – 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 концентрации 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 еже-

дневно 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 *Stax* 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 возможный 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. *Сильденафил* – у здоровых добровольцев-мужчин не получено доказательств влияния азитромицина (500 мг ежедневно в течение 3 дней) на значения AUC и *Stax* силденафила 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 *Stax*, 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.

Состав

Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит: действующее вещество кларитромицин – 250 мг или 500 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные средства для системного применения. Макролиды.

Код АТХ: J01FA09

Фармакологические свойства

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. В фекалиях обнаруживается 5–10% исходного соединения.

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

Кларилид 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 актив-

ной 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

Кларилитид 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, Кларилитид 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 ($CL_{CR} < 30$ 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 CL_{CR} от 30 до 60 мл/мин или < 30 мл/мин, соответственно).

Рекомендуемая дозировка для взрослых		
Инфекционное заболевание	Доза (каждые 12 часов)	Продолжительность (дней)
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: Кларитид/лансопразол/амоксциллин

Рекомендуемая доза для взрослых составляет 500 мг Кларитида два раза в сутки, 30 мг лансопразола два раза в сутки и 1000 мг амоксициллина два раза в сутки. Продолжительность лечения от 10 до 14 дней.

Тройная терапия: Кларитид/омепразол/амоксциллин

Рекомендуемая доза для взрослых составляет 500 мг Кларитида 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: Кларилид/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: Кларилид /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 Кларилид/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* (МАС), 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 ко-

торых 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, эритезма.

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, вскрикивание ; с неизвестной частотой – психозы, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, кошмарные сновидения.

Нарушения со стороны центральной нервной системы: частые – дизгевзия (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 сердца, фибрилляция предсердий, удлинение интервала Q-T, 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, холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярная желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: частые – сыпь, гипергидроз; нечастые – буллезный дерматит¹, зуд, крапивница, макулопапулезная сыпь³; с неизвестной частотой – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, медикаментозная кожная реакция, которая сопровождается эозинофилией и системными проявлениями (DRESS), акне, болезнь Шенлейна-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, утомление.

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 не установленного 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 Q-T 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 Q-T или желудочковые сердечные аритмии, включая пируэтную желудочковую тахикардию (torsades de pointes). Пациентам с почечной или печеночной недостаточностью, принимающим Р-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 изменения 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 Q-T следует с осторожностью применять кларитромицин у пациентов с состоянием здоровья, связанным с повышенной тенденцией к развитию удлинения интервала Q-T 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 СYP3A4.

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 натеглинид, пиоглитазон, репаглинид и розиглитазон кларитромицин может ингибировать энзим СYP3A, 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 протромбинового 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 СYP3A (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 Q-T 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 СYP3A (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 СYP3A, которые могут быть повышены из-за ингибирования СYP3A кларитромицином. Одновременное применение рифабутина и кларитромицина приводило к повышению уровней рифабутина и снижению уровней кларитромицина 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, 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-кларитромицина – микробиологически активного метаболита. Так как микробиологическая активность кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина разная по отношению к различным бактериям, ожидаемый терапевтический эффект может быть не достигнут из-за совместного применения кларитромицина и индукторов ферментов цитохрома P₄₅₀.

Этравирин

Действие кларитромицина ослаблялось этраварином; однако, концентрации активного метаболита 14-ОН-кларитромицина 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-кларитромицина значительно неизменялись при совместном применении с флуконазолом. Изменение дозы кларитромицина не требуется.

Ритонавир

Применение ритонавира и кларитромицина приводило к значительному угнетению метаболизма кларитромицина. C_{max} кларитромицина повышалось на 31%, C_{min} – на 182% и AUC – на 77%. Отмечалось полное угнетение образования 14-ОН-кларитромицина. Из-за большого терапевтического окна уменьшение дозы кларитромицина у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы: при CLCR 30–60 мл/мин дозу кларитромицина необходимо снизить на 50%, при CL_{CR} < 30 мл/мин – на 75%. Дозы кларитромицина, 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 фармакокинетиче-

ского усилителя вместе с другими ингибиторами ВИЧ-протеазы, включая атазанавир и саквинавир.

Влияние кларитромицина на фармакокинетику других лекарственных средств.

Антиаритмические средства

Существуют постмаркетинговые сообщения о развитии пируэтной желудочковой тахикардии, возникшей при одновременном применении кларитромицина с хинидином или дизопирамидом. Рекомендуется проводить ЭКГ-мониторирование для своевременного выявления удлинения интервала Q-T. Во время терапии кларитромицином следует следить за концентрациями этих препаратов в сыворотке крови.

СУРЗА

Совместное применение кларитромицина, известного ингибитора фермента СУРЗА, и препарата, в основном метаболизирующегося СУРЗА, 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 кларитромицина у пациентов, получающих терапию лекарственными средствами – субстратами СУРЗА, особенно если СУРЗА-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 СУРЗА у пациентов, которые одновременно применяют кларитромицин.

Известно (или предполагается), что следующие лекарственные препараты или группы препаратов метаболизируются одним и тем же СУРЗА 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^o.

Омепразол

Применение кларитромицина в комбинации с омепразолом у взрослых здоровых добровольцев приводило к повышению равновесных концентраций омепразола. При применении только омепразола среднее значение pH 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 со-

вместном применении с кларитромицином, что может потребовать уменьшения дозы ингибиторов фосфодиэстеразы.

Теофиллин, 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 толтероидина 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 CYP3A, включая триазолам и альпразолам. Для бензодиазепинов, элиминация которых не зависит от CYP3A (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 CYP3A и P-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды способны угнетать CYP3A и Pgp. При одновременном применении кларитромицина и колхицина угнетение Pgp и/или CYP3A 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 дигиталисной 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 приме-

нении суспензии кларитромицина и зидовудина или дидеоксириозина 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 двустороннее лекарственное взаимодействие между кларитромицином и атазановиром, интраконазолом, саквинавиром.

Верапамил

Сообщалось о развитии артериальной гипотензии, брадиаритмии и лактоацидоза при совместном применении кларитромицина и верапамила.

Условия хранения

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25°C.

Упаковка

По 7, 10, 14, 20 таблеток, покрытых оболочкой, во флакон. Каждый флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Доксициклин, капсулы 100 мг

Международное непатентованное название

Доксициклин.
Doxycycline.

Состав

Каждая капсула содержит: *активное вещество* – доксициклин – 100 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные препараты для системного применения. Тетрациклины.
Доксициклин.

Код АТХ: J01AA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Доксициклин обладает широким спектром антимикробного действия. Ингибирует синтез протеинов в микробной клетке, нарушая связь транспортных аминоацил-РНК с 30S субъединицей рибосомальной мембраны. Оказывает бактериостатическое действие.

Препарат активен в отношении грамположительных микроорганизмов – *Staphylococcus spp.* (в т.ч. *Staphylococcus aureus*, включая продуцирующие пенициллиназу штаммы), *Streptococcus spp.* (в т.ч. *Streptococcus pneumoniae*), *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium spp.*, *Actinomyces israeli*; грамотрицательных микроорганизмов – *Bordetella pertussis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Yersinia spp.*, *Vibrio cholerae*, *Neisseria gonorrhoeae*. Чувствительны к доксициклину *Rickettsia spp.*, *Borrelia burgdorferi*, *Treponema spp.*, *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*, некоторые простейшие (в т.ч. *Plasmodium falciparum*, *Entamoeba histolytica*).

Наиболее чувствительны к доксициклину *Haemophilus influenzae* (91–96%) и внутриклеточные патогены.

В меньшей степени, чем другие антибиотики тетрациклинового ряда, угнетает кишечную флору, отличается более полным всасыванием и большей продолжительностью действия. По степени антибактериальной активности доксициклин превосходит природные тетрациклины. Проникает внутрь клетки, подавляя размножение внутриклеточно расположенных возбудителей.

Высокоэффективен при пневмониях и острых бронхитах микоплазменной этиологии. При наличии показаний к антибактериальной терапии при обострении хронического бронхита, в т.ч. на фоне бронхиальной астмы, применяется как препарат первого ряда у пациентов до 65 лет без сопутствующих заболеваний (такие обострения чаще ассоциированы с *Haemophilus influenzae*).

Оказывает выраженный эффект при обострении бронхолегочной инфекции (обычно стафилококковой этиологии) у пациентов с муковисцидозом, при синдроме Рейтера, обусловленном хламидиями, кожном лейшманиозе. Наиболее эффективен при лечении гранулоцитарного эрлихиоза. У пожилых пациентов проявляет эффект при эмпирической терапии острых простатитов и мочевого инфекционного заболевания, вызванной бактериями *Escherichia*. В сочетании с хинином высокоэффективен при лечении малярии.

К доксициклину устойчивы микроорганизмы: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, большинство штаммов *Bacteroides fragilis*, грибы, вирусы.

Фармакокинетика

При приеме внутрь практически полностью абсорбируется (около 100%). Прием пищи не оказывает существенного влияния на степень всасывания доксициклина. Имеет высокую степень растворимости в липидах и низкую афинность в отношении связывания Ca^{2+} .

Через 2 ч после перорального приема в дозе 200 мг достигается концентрация в плазме – 2,6 мкг/мл, через 24 ч после приема – 1,45 мкг/мл. Связь с белками плазмы – 80–95%. Максимальная концентрация эналаприлата в сыворотке крови – 3,6 мкг/мл, пик содержания в крови отмечается в среднем через 2,6 ч.

Хорошо проникает в большинство органов и тканей организма. Обнаруживается в печени, почках, легких, селезенке, костях, зубах, предстательной железе, тканях глаза, в плевральной и асцитической жидкостях, желчи, синовиальном экссудате, экссудате гайморовых и лобных пазух, в жидкости десневых борозд. Плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. При интактных мозговых оболочках в спинномозговой жидкости не определяется или обнаруживается в незначительном количестве. Проникает через плацентарный барьер, обнаруживается в организме плода, определяется в материнском молоке. Объем распределения – 0,7 л/кг.

Подвергается метаболизму в печени (30–60% от введенной дозы). Период полувыведения – 12–22 ч (в среднем – 16,3 ч). При повторных введениях препарат может кумулировать. В костях и зубах образует нерастворимые комплексы с Ca^{2+} .

Секретируется с желчью, подвергается кишечнo-печеночной рециркуляции, выводится с каловыми массами (20–60%). Почками выделяется 40% принятой дозы за 72 ч (из них 20–50% – в неизменном виде), при тяжелой хронической почечной недостаточности – только 1–5% (у этой категории пациентов доксициклин экскретируется преимущественно с фекалиями).

Показания к применению

Инфекционные заболевания, вызванные чувствительными к доксициклину возбудителями: инфекции дыхательных путей (фарингит, бронхит острый и хронический, трахеит, бронхопневмония, долевая пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры); инфекции ЛОР-органов (отит, тонзиллит, синусит и др.); инфекции мочеполовой системы (цистит, пиелонефрит, простатит, уретрит, уретроцистит, урогенитальный микоплазмоз, эндометрит, эндоцервицит, острый

орхиэпидидимит; гонорея); инфекции желчевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта (холецистит, холангит, гастроэнтероколит, бактериальная дизентерия); инфекции кожи и мягких тканей (флегмоны, абсцессы, фурункулез, панариции, инфицированные ожоги, раны, угревая сыпь и др.); сифилис, фрамбезия, иерсиниоз, легионеллез, риккетсиоз, хламидиоз различной локализации (в т.ч. простатит и проктит), лихорадка Ку, пятнистая лихорадка скалистых гор, тиф (в т.ч. сыпной, клещевой возвратный), болезнь Лайма (боррелиоз) (I стадия), бациллярная и амебная дизентерия, туляремия, холера, актиномикоз, малярия; *в составе комбинированной терапии* – лептоспироз, трахома, пситтакоз, орнитоз, гранулоцитарный эрлихиоз; коклюш, бруцеллез, остеомиелит; сепсис, подострый септический эндокардит, перитонит.

Способ применения и режим дозирования

Применяют внутрь во время или после еды (можно запивать молоком или кефиром). Суточная доза для взрослых в первый день лечения составляет 200 мг. Ее вводят одномоментно или по 100 мг с интервалом 12 часов. В последующие дни применяют в суточной дозе 100 мг. При тяжелом течении инфекции суточная доза в первый день и все последующие дни лечения составляет 200 мг. Препарат применяют обычно в течение 7–10 дней.

Максимальная суточная доза – 300 мг (при тяжелых гонококковых инфекциях допускается увеличение максимальной суточной дозы до 600 мг).

При лечении гонореи назначают больным *острым неосложненным уретритом* в курсовой дозе 500 мг (первый прием – 300 мг, последующие два приема – по 100 мг с интервалом 6 часов); *при осложненных формах гонореи* курсовую дозу антибиотика (800–900 мг) распределяют на 6–7 приемов (300 мг на первый прием, по 100 мг с интервалом 6 часов – на 5–6 последующих).

При угревой сыпи допускается прием по 100 мг в сутки.

При первичном или вторичном сифилисе применяют по 300 мг в сутки в несколько приемов, продолжительность курса лечения – не менее 10 дней.

При лечении лептоспироза назначают по 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней; *для профилактики лептоспироза* – по 200 мг 1 раз в неделю в течение пребывания в неблагополучном районе и 200 мг в конце поездки.

С целью профилактики инфекций после медицинского аборта применяют по 100 мг за 1 ч до аборта и 200 мг – через 30 мин после.

При неосложненных инфекциях мочеиспускательного канала, шейки матки и прямой кишки, вызванных C. trachomatis, назначают по 100 мг 2 раза в сутки в течение не менее 7 дней.

Для лечения малярии, устойчивой к хлорохину назначают по 200 мг в сутки в течение 7 дней (в сочетании с шизонтоцидными препаратами – хинином); *с целью профилактики малярии* – по 100 мг 1 раз в сутки за 1–2 дня до поездки, затем ежедневно в той же дозе во время поездки и в течение 4 недель после возвращения.

Детям старше 12 лет назначают в дозе для взрослых.

При наличии тяжелой печеночной недостаточности требуется снижение суточной дозы доксициклина, поскольку при этом происходит постепенное накопление его в организме (риск гепатотоксического действия).

При нарушениях функции почек обычно коррекции дозы не требуется.

Побочное действие

Со стороны нервной системы: доброкачественное повышение внутричерепного давления (снижение аппетита, рвота, головная боль, отек диска зрительного нерва), токсическое действие на центральную нервную систему (головное головокружение или неустойчивость).

Со стороны органов слуха: шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, отеки.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, запоры или диарея, глоссит, дисфагия, эзофагит (в т.ч. эрозивный), гастрит, изъязвление желудка и 12-перстной кишки, энтероколит (за счет пролиферации резистентных штаммов стафилококков).

Аллергические реакции: макулопапулезная сыпь, кожный зуд, гиперемия кожи, ангионевротический отек, анафилактические реакции, лекарственная красная волчанка, синдром Стивенса-Джонсона.

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

Прочие: желтуха, гепатит (редко), артралгия, миалгия, фотосенсибилизация, суперинфекция; устойчивое изменение цвета зубной эмали, воспаление в аногенитальной зоне. Кандидоз (вагинит, глоссит, стоматит, проктит), дисбактериоз.

Противопоказания

Противопоказано применение доксициклина при повышенной чувствительности к тетрациклинам, порфирии, тяжелой печеночной недостаточности, в период беременности, лактации (на период лечения следует отказаться от грудного вскармливания), детям до 12 лет.

С осторожностью: нарушения функции печени, лейкопения.

Передозировка

Симптомы: усиление выраженности побочных эффектов, гепатотоксичность.

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

Особенности применения

Данная лекарственная форма у детей до 12 лет противопоказана.

Меры предосторожности

Влияние на способность управления автомобилем и работу с движущимися механизмами: пациентам следует воздерживаться от всех видов деятельности, требующих повышенного внимания, быстрой психической и двигательной реакции.

Для предотвращения местно-раздражающего действия (эзофагит, гастрит, изъязвление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта) рекомендуется прием в дневные часы с большим количеством жидкости, пищей или молоком.

В связи с возможным развитием фотосенсибилизации необходимо ограничение инсоляции во время лечения и в течение 4–5 дней после него.

При длительном использовании необходим контроль печени, органов кроветворения.

Может маскировать проявления сифилиса, в связи с чем, при возможности микст-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.

Возможно ложное повышение уровня катехоламинов в моче при их определении флуоресцентным методом. При исследовании биоптата щитовидной железы у пациентов, длительно получавших доксициклин, возможно темно-коричневое прокрашивание ткани в микропрепаратах без нарушения ее функций.

В эксперименте установлено, что доксициклин может оказывать токсическое действие на развитие плода (задержка развития скелета) – блокирует металлопротеазы (ферменты, катализирующие деградацию коллагена и протеогликанов) в хряще, приводит к уменьшению поражений при деформирующем остеоартрозе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Доксициклин может увеличивать плазменную концентрацию циклоспорина. Совместное назначение этих лекарственных средств должно осуществляться только под врачебным контролем.

Совместное применение тетрациклинов и метоксифлурана (средство для ингаляционного наркоза) может привести к развитию тяжелой почечной недостаточности (включая летальные исходы).

Не следует комбинировать доксициклин со средствами, содержащими ионы металлов (антацидами, содержащими соли алюминия, кальция и магния; препаратами, содержащими ионы марганца, цинка, препаратами железа) в связи с образованием неактивных хелатов. Всасывание доксициклина угнетает холестирамин. Барбитураты, карбамазепин, фенитоин снижают концентрацию доксициклина в сыворотке. Доксициклин уменьшает эффективность пеницил-

лина, оральных контрацептивов; при совместном назначении с оральными контрацептивами повышается вероятность кровотечения в цикле. При одновременной терапии антикоагулянтами требуется тщательный контроль свертывания крови (на фоне приема тетрациклинов снижается синтез витамина К).

Упаковка

По 10 капсул в контурных ячейковых упаковках. Одна контурная ячейковая упаковка вместе с инструкцией по применению в пачку.

Упаковка для стационаров: по 150 контурных упаковок с соответствующим количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона.

Тетрациклин-Белмед, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг

Международное непатентованное название

Тетрациклин.

Tetracycline.

Состав

Каждая таблетка содержит *активное вещество*: тетрациклина гидрохлорид – 100 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Антибиотик-тетрациклин

Код АТХ: J01AA07

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Активен в отношении грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus spp.* (в т.ч. *Staphylococcus aureus*, включая продуцирующие пенициллиназу штаммы), *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria spp.*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium spp.*, *Actinomyces israelii*; грамотрицательных микроорганизмов: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Bordetella pertussis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.* (включая *Enterobacter aerogenes*), *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Bartonella bacilliformis*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio fetus*, *Rickettsia spp.*, *Borrelia burgdorferi*, *Brucella spp.* (в комбинации со стрептомицином); при противопоказаниях к применению пенициллинов – *Clostridium spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Actinomyces spp.*; активен также в отношении *Calymmatobacterium granulomatis*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Treponema spp.* К тетрациклину устойчивы: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, большинство штаммов *Bacteroides spp.* и грибов, вирусы, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus faecalis*.

Фармакокинетика

Абсорбция – 75–77%, при приеме пищи снижается. Связь с белками плазмы – 55–65%. Время достижения максимальной концентрации препарата в плазме (Т_{Сmax}) при пероральном приеме – 2–3 ч (для достижения терапевтической концентрации может потребоваться 2–3 дня). В течение последующих 8 ч концентрация постепенно снижается. Максимальная концентрация препарата в плазме – 1,5–3,5 мг/л (для достижения лечебного эффекта достаточно концентрации 1 мг/л).

В организме распределяется неравномерно: максимальная концентрация препарата определяется в печени, почках, легких и в органах с хорошо развитой ретикуло-эндотелиальной системой – селезенке, лимфатических узлах. Концентрация в желчи в 5–10 раз выше, чем в сыворотке крови. В тканях жи-

товидной и предстательной железы концентрация тетрациклина соответствует обнаруживаемой в плазме; в плевральной, асцитической жидкости, слюне, молоке кормящих женщин – 60–100% от концентрации в плазме. В больших количествах накапливается в костной ткани, тканях опухолей, в дентине и эмали молочных зубов. Плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. При интактных мозговых оболочках в спинномозговой жидкости не определяется или обнаруживается в незначительном количестве (5–10% от концентрации в плазме). У больных с заболеваниями центральной нервной системы, особенно при воспалительных процессах в оболочках мозга, концентрация в спинномозговой жидкости составляет 8–36% от концентрации в плазме. Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Объем распределения – 1,3–1,6 л/кг.

Незначительно метаболизируется в печени. Период полувыведения препарата ($T_{1/2}$) – 6–11 ч, при анурии – 57–108 ч. В моче обнаруживается в высокой концентрации через 2 ч после приема и сохраняется в течение 6–12 ч; за первые 12 ч почками выводится до 10–20% дозы. В меньших количествах (5–10% от 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

С целью профилактики развития резистентности и поддержания эффективности препарат следует использовать только для лечения инфекций, вызванных доказано (или предположительно) чувствительными к тетрациклину микроорганизмами. При наличии информации об идентифицированном возбудителе и его чувствительности к антибиотикам врач руководствуется ею для выбора оптимального антибиотика, а при отсутствии таковой эмпирический выбор антибактериального препарата осуществляется на основании локальных эпидемиологических данных и данных о чувствительности.

Тетрациклин показан для лечения инфекций, вызванных чувствительными штаммами соответствующих микроорганизмов при состояниях, перечисленных ниже:

- Инфекции верхних дыхательных путей, вызванные *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Примечание: тетрациклин не должен быть использован при резистентности стрептококков.
- Инфекции нижних дыхательных путей, вызванные *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* (Eaton агент и *Klebsiella spp.*)
- Инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*. (Тетрациклины не являются препаратами выбора при лечении любого типа стафилококковой инфекции).
- Инфекции, вызванные риккетсиями, в том числе пятнистая лихорадка Скалистых гор, группа тифозных инфекций, лихорадка Ку, риккетсиозы.
- Пситтакоз или орнитоз, вызванные *Chlamydia psittaci*.

- Инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis*, такие как неосложненные уретральные инфекции, инфекции канала шейки матки или ректальные, конъюнктивит, трахома, венерическая лимфогранулема.
 - Паховая гранулёма, вызванная *Calymmatobacterium granulomatis*.
 - Возвратный тиф, вызванный *Borrelia sp.*
 - Бартонеллез, вызванный *Bartonella bacilliformis*.
 - Мягкий шанкр, вызванный *Haemophilus ducreyi*.
 - Туляремия, вызванная *Francisella tularensis*.
 - Чума, вызванная *Yersinia pestis*.
 - Холера, вызванная *Vibrio cholerae*.
 - Бруцеллез, вызванный *Brucella species* (тетрациклин может быть использован в сочетании с аминогликозидами).
 - Инфекции, вызываемые *Campylobacter fetus*.
 - В качестве дополнительной терапии при кишечном амебиазе, вызванном *Entamoeba histolytica*.
 - Инфекции мочевых путей, вызванных чувствительными штаммами *Escherichia coli*, *Klebsiella* и т.д.
 - Другие инфекции, вызванные чувствительными штаммами грамотрицательных микроорганизмов, таких как *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Shigella sp.*, *Acinetobacter sp.*, *Klebsiella sp.* и *Bacteroides sp.*
 - При тяжелом акне, в качестве вспомогательной терапии.
- Когда пенициллин противопоказан, тетрациклины являются альтернативными препаратами для лечения следующих инфекций:
- Сифилис и фрамбезии, вызванные *Treponema pallidum* и *pertenue* соответственно.
 - Острый некротический язвенный гингивит, вызванный *Fusobacterium Fusiforme*.
 - Инфекции, вызванные *Neisseria gonorrhoeae*.
 - Сибирская язва, вызванная *Bacillus anthracis*.
 - Инфекции, вызываемые *Listeria monocytogenes*.
 - Актиномикоз, вызванная *Listeria monocytogenes*.
 - Инфекции, вызываемые *Clostridium species*.

Способ применения и дозы

Внутрь, запивая большим количеством жидкости, взрослым – по 500 мг 4 раза в сутки или по 500–1000 мг каждые 12 ч. Максимальная суточная доза – 4000 мг. При угревой сыпи: 500–2000 мг/сутки в разделенных дозах. В случае улучшения состояния (обычно через 3 недели) дозу постепенно снижают до поддерживающей – 500–1000 мг. Адекватная ремиссия угревой сыпи может быть достигнута при использовании препарата через день или прерывистой терапии.

Бруцеллез: 500 мг каждые 6 ч в течение 3 недель, одновременно с внутримышечным введением стрептомицина в дозе 1000 мг каждые 12 ч в течение 1 недели или 1 раз в сутки в течение 2 недель.

Неосложненная гонорея: начальная разовая доза – 1500 мг, затем по 500 мг каждые 6 ч в течение 4 дней (суммарная доза курса лечения – 9000 мг).

Сифилис: 500 мг каждые 6 ч в течение 15 дней (ранний сифилис) или 30 дней (поздний сифилис).

Неосложненные уретральные, эндоцервикальные и ректальные инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis*: 500 мг 4 раза в сутки в течение не менее 7 дней. *Детям старше 8 лет* – из расчета дозы – по 6,25–12,5 мг/кг каждые 6 ч или 12,5–25 мг/кг каждые 12 ч. Следует избегать применения у детей с нарушениями функции почек, при необходимости назначения им тетрациклина его доза должна быть снижена.

Противопоказания

Гиперчувствительность к тетрациклину и другим компонентам препарата, почечная недостаточность, лейкопения, беременность, период лактации, детский возраст до 8 лет (у детей до 8 лет тетрациклин может вызывать долговременное изменение цвета зубов, гипоплазию эмали, замедление продольного роста костей скелета).

С осторожностью. Препарат следует с осторожностью назначать больным с указанием на аллергические реакции в анамнезе.

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, энтероколит.

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

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

Со стороны мочевыделительной системы: азотемия, гиперкреатининемия.

Аллергические и иммунопатологические реакции: макулопапулезная сыпь, гиперемия кожи, ангионевротический отек, анафилактоидные реакции, лекарственная системная красная волчанка, фотосенсибилизация.

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

Передозировка

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

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

Особые указания

В связи с возможным развитием фотосенсибилизации необходимо ограничение инсоляции. При длительном использовании необходим периодический контроль функции почек, печени, органов кроветворения. Может маскировать проявления сифилиса, в связи с чем, при возможности смешанной инфекции, необходимо ежемесячное проведение серологического анализа на протяжении 4 месяцев. Все тетрациклины образуют стойкие комплексы с ионами кальция 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.

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 кровотечений «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.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Противопоказано при беременности (тетрациклины проходят через плаценту, накапливаются в костях и зубных зачатках плода, нарушая их минерализацию, могут вызывать тяжелые нарушения развития костной ткани). Категория действия на плод по FDA-D. На время лечения необходимо прекратить грудное вскармливание (тетрациклин проникает в грудное молоко и может отрицательно влиять на развитие костей и зубов ребенка, а также вызывать реакции фотосенсибилизации, кандидоз полости рта и влагилица у грудных детей).

Влияние на способность к управлению транспортными средствами или потенциально опасными механизмами: нет данных о влиянии на скорость реакции при управлении транспортными средствами или работе с механизмами.

Упаковка

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной. Одну или две контурные упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Рифампицин-Белмед, капсулы 150 мг

Международное непатентованное название

Рифампицин.
Rifampicin.

Состав

На одну капсулу: *активное вещество* – рифампицин – 150 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты, активные в отношении микобактерий. Противотуберкулезные препараты. Антибиотики – ансамицины.

Код АТХ: J04AB02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Рифампицин – полусинтетический антибиотик широкого спектра антимикробного действия из группы рифамицинов класса ансамицины. Действует бактерицидно. Нарушает синтез РНК в бактериальной клетке, ингибируя ДНК-зависимую РНК-полимеразу. Высокоактивен в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, является противотуберкулезным средством I ряда.

Активен в отношении грамположительных бактерий (*Staphylococcus spp.*, включая полирезистентные штаммы, *Streptococcus spp.*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium spp.*) и некоторых грамотрицательных бактерий (*Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Brucella spp.*, *Legionella pneumophila*). Активен в отношении *Chlamydia trachomatis*, *Rickettsia prowazekii*, *Mycobacterium leprae*. Не действует на грибы. Рифампицин оказывает вирулицидное действие на вирус бешенства, подавляет развитие рабического энцефалита.

Устойчивость к рифампицину развивается быстро. Перекрестной устойчивости с другими антибактериальными препаратами (за исключением остальных рифамицинов) не выявлено.

Фармакокинетика

Рифампицин быстро и полно всасывается в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность достигает 90–95%. Максимальная концентрация рифампицина в плазме крови достигается через 2–2,5 часа после приема внутрь. Рифампицин обнаруживается в терапевтических концентрациях в плевральном экссудате, мокроте, содержимом каверн костной ткани; наибольшая концентрация создается в печени и почках. Связывание с белками плазмы крови составляет 80–90%. Рифампицин проникает через гематоэнцефалический барьер, плаценту, обнаруживается в грудном молоке. Биотрансформируется в печени. Период полувыведения – 2–5 часов. На терапевтическом уровне концентрация пре-

парата поддерживается в течение 8–12 часов после приема, в отношении высокочувствительных возбудителей – в течение 24 ч. Выводится из организма с желчью, калом и мочой.

Показания к применению

Рифампицин применяется при туберкулезе (все формы, в том числе туберкулезный менингит) в составе комбинированной терапии; при инфекционно-воспалительных заболеваниях, вызванных чувствительными к препарату возбудителями (в том числе при остеомиелите, пневмонии, пиелонефрите, лепре, бруцеллезе, гонорее, холецистите и др.), а также при менингококковом носительстве.

В связи с быстрым развитием устойчивости к антибиотику в процессе лечения, применение Рифампицина при заболеваниях нетуберкулезной этиологии ограничивается случаями, не поддающимися терапии другими антибиотиками.

Способ применения и дозы

Взрослым назначают по 450–600 мг в сутки в 1–3 приема. Максимальная суточная доза – 900 мг. Детям назначают по 8–15 мг/кг в сутки в 1–3 приема. Максимальная суточная доза для детей – 600 мг.

Возможно применение Рифампицина у взрослых в суточной дозе 1,2 г; у детей – в суточной дозе 20 мг/кг, при этом отмечено дозозависимое усиление выраженности побочного действия препарата.

Применяют препарат внутрь натощак (за $1/2$ –1 час до еды).

Для лечения туберкулеза (как правило, в комбинированной терапии с другими противотуберкулезными препаратами – изониазидом, пиразинамидом, этамбутолом, стрептомицином) средняя суточная доза для взрослых составляет 450 мг, препарат принимают 1 раз в сутки. У больных (особенно в период обострения) с массой тела 50 кг и более суточная доза может быть увеличена до 600 мг.

Средняя суточная доза Рифампицина для детей старше 6 лет составляет 10–20 мг/кг массы тела (но не более 450 мг в сутки), принимают антибиотик 1 раз в сутки. При плохой переносимости Рифампицина суточная доза может быть разделена на 2 приема.

Для лечения мультибациллярных типов лепры (лепроматозного, пограничного, лепроматозного и пограничного) назначают в комбинации с дапсоном и клофазимином: взрослым – по 600 мг 1 раз в месяц; детям – по 10 мг/кг 1 раз в месяц. Минимальная продолжительность лечения – 2 года.

Для лечения мультибациллярных типов лепры (туберкулоидного и пограничного туберкулоидного) назначают в комбинации с дапсоном: взрослым – по 600 мг 1 раз в месяц, детям – по 10 мг/кг 1 раз в месяц. Продолжительность лечения – 6 мес.

При инфекциях нетуберкулезной природы взрослым назначают Рифампицин по 300–900 мг в сутки. Детям – по 8–10 мг/кг массы тела в сутки, рассчитанную дозу препарата разделяют на 2–3 приема. Продолжительность лечения определяется индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости препарата и может составлять 7–10 дней.

При острой гонорее назначают Рифампицин в дозе 900 мг в сутки однократно или в течение 2 дней.

Для профилактики бешенства взрослым назначают внутрь по 450–600 мг в сутки; при тяжелых повреждениях (укус в лицо, голову, кисти рук) – по 900 мг в сутки. Детям от 6 до 12 лет назначают в дозе 8–10 мг/кг массы тела в сутки. Суточную дозу делят на 2–3 приема. Длительность применения препарата – 5–7 суток. Лечение проводят одновременно с активной иммунизацией.

Для профилактики менингококкового менингита взрослым назначают 600 мг каждые 12 часов в течение 2 суток; детям в возрасте 6–12 лет – по 10 мг/кг каждые 12 часов в течение 2 суток.

Для лечения бруцеллеза в комбинации с другими лекарственными средствами Рифампицин назначают в дозе 600–1200 мг в сутки. Суточную дозу делят на 2–4 приема.

Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, эрозивный гастрит, псевдомембранозный колит; повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови, гипербилирубинемия, гепатит.

Со стороны кожных покровов: приливы крови, зуд, сыпь, крапивница, редко – эксфолиативный дерматит, пемфигоидная (пузырчатая) реакция, мультиформная эритема включая синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла и васкулит.

Аллергические реакции: эозинофилия, ангионевротический отек, бронхоспазм, артралгия, лихорадка.

Со стороны нервной системы: головная боль, снижение остроты зрения, атакия, дезориентация; очень редко – психозы.

Со стороны мочевыделительной системы: нефронекроз, интерстициальный нефрит.

Прочие: редко – эозинофилия, лейкопения, агранулоцитоз, дисменорея, индукция порфирии, миастения, гиперурикемия, обострение подагры, отеки, мышечная слабость, миопатия, очень редко – генерализованный тромбогеморрагический синдром.

При нерегулярном приеме или при возобновлении лечения после перерыва возможны гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, головная боль, головокружение, миалгия), кожные реакции, гемолитическая анемия, острая почечная недостаточность, тромбоцитопеническая пурпура (при появлении пурпуры прием Рифамицина следует прекратить для предотвращения кровоизлияний в мозг и летальных исходов).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к Рифампицину или другим рифамицинам, желтуха (в том числе механическая), недавно перенесенный (менее 1 года) инфекционный гепатит, выраженные нарушения функции почек, детский возраст до 6 лет. Противопоказано применение в комбинации с саквинавиром/ритонавиром.

С осторожностью: легочно-сердечная недостаточность II–III степени; истощенные больные; пациенты, злоупотребляющие алкоголем, порфирия.

Передозировка

Симптомы: спутанность сознания, отек легких, судороги, тошнота, рвота, диарея, сонливость, увеличение печени, желтуха, повышение уровня билирубина, печеночных трансаминаз в плазме крови; коричнево-красное или оранжевое окрашивание кожи, мочи, слюны, пота, слез и фекалий пропорционально принятой дозе препарата.

Лечение: прекращение приема препарата. Промывание желудка, назначение активированного угля, форсированный диурез. Симптоматическая терапия (специфического антидота нет).

Особенности применения

Монотерапия туберкулеза Рифампицином часто сопровождается развитием устойчивости возбудителя к антибиотику, поэтому его следует сочетать с другими противотуберкулезными средствами. При лечении нетуберкулезных инфекций возможно быстрое развитие резистентности микроорганизмов; этот процесс можно предупредить, если комбинировать Рифампицин с другими химиотерапевтическими средствами. Введение препарата может сопровождаться окрашиванием мочи, кала, слюны, пота, слезной жидкости, контактных линз в красный цвет.

Рифампицин снижает эффект пероральных контрацептивов, поэтому пациентам рекомендуется использовать дополнительные средства предохранения.

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

Меры предосторожности

Лечение Рифампицином должно проводиться под тщательным врачебным наблюдением. При развитии тромбоцитопении, пурпуры, гемолитической анемии, почечной недостаточности и других серьезных нежелательных реакций прием Рифампицина прекращают.

Лечение препаратом следует начинать после исследования функции печени (определение уровня билирубина и аминотрансфераз в крови, тимоловая проба), а в процессе лечения проводить его ежемесячно. При нарастающих явлениях нарушения функции печени применение препарата следует прекратить. При длительном применении препарата необходимо контролировать картину крови в связи с возможностью развития лейкопении. В случае профилактического применения у бациллоносителей менингококка необходим строгий контроль за состоянием здоровья пациентов для того, чтобы своевременно выявить симптомы заболевания в случае возникновения резистентности к Рифампицину.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами: пациентам следует воздерживаться от всех видов деятельности, требующих повышенного внимания, быстрой психической и двигательной реакции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Рифампицин вызывает индукцию изоферментов цитохрома P450, ускоряя их метаболизм (снижается концентрация в плазме крови и соответственно уменьшается действие), а также может вызывать потенциально опасные лекарственные взаимодействия со следующими лекарственными средствами: непрямые антикоагулянты (кумарины), антидиабетические лекарственные средства (хлорпропамид, толбутамид), сердечные гликозиды (дигитоксин, дигоксин), клофибрат, антиаритмические лекарственные средства (дизопирамид, пирменол, хинидин, мексилетин, токаинид, пропафенон), кортикостероиды, противоэпилептические средства (фенитоин), антибактериальные лекарственные средства (хлорамфеникол, кларитромицин, дапсон, доксициклин, фторхинолоны), противогрибковые препараты (кетоконазол, итраконазол, вориконазол), противовирусные (саквинавир, индинавир, нельфинавир, атазанавир, лопинавир, невирапин), ондансетрон, хинины, симвастатин, теофиллин, трициклические антидепрессанты (амитриптилин, нортриптилин), цитотоксические препараты (иматиниб), диуретики, иммунодепрессанты (циклоспорин, сиролимус, такролимус), иринотекан, гормоны щитовидной железы (левотироксин), лозартан, барбитураты, бета-адреноблокаторы (бисопролол, пропранолол), антипсихотические средства (галоперидол, арипипразол), седативные и снотворные препараты (диазепам, бензодиазепины, зопиклон, золпидем), блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем, нифедипин, верапамил, нимодипин, никардипин).

Антациды, наркотические анальгетики, антихолинергические лекарственные средства и кетоконазол снижают (в случае одновременного приема внутрь) биодоступность Рифампицина.

Изониазид и/или пиразинамид повышают частоту и тяжесть нарушений функции печени в большей степени, чем при назначении одного Рифампицина, у больных с предшествующим заболеванием печени.

Рифампицин ускоряет метаболизм эстрогенов и гестагенов (уменьшается контрацептивный эффект пероральных контрацептивов).

Препараты ПАСКа следует назначать не ранее чем через 4 ч после приема препарата, т.к. возможно нарушение абсорбции.

Упаковка

Капсулы 150 мг в контурной ячейковой упаковке №10×2, №10×150.

Рифампицин-Белмед, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного введения 150 мг

Международное непатентованное название

Рифампицин.

Rifampicin.

Состав

На одну ампулу: *активное вещество* – рифампицин – 150,0 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Средства для лечения туберкулеза. Антибиотики.

Код АТХ: J04AB02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Рифампицин – полусинтетический антибиотик широкого спектра анти-микробного действия из группы рифамицинов класса ансамицины. Действует бактерицидно. Нарушает синтез РНК в бактериальной клетке, ингибируя ДНК-зависимую РНК-полимеразу. Высокоактивен в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, является противотуберкулезным средством I ряда.

Активен в отношении грамположительных бактерий (*Staphylococcus spp.*, включая полирезистентные штаммы, *Streptococcus spp.*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium spp.*) и некоторых грамотрицательных бактерий (*Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Brucella spp.*, *Legionella pneumophila*). Активен в отношении *Chlamydia trachomatis*, *Rickettsia prowazekii*, *Mycobacterium leprae*. Не действует на грибы. Рифампицин оказывает вирулицидное действие на вирус бешенства, подавляет развитие рабического энцефалита.

Устойчивость к рифампицину развивается быстро. Перекрестной устойчивости с другими антибактериальными препаратами (за исключением остальных рифамицинов) не выявлено.

Фармакокинетика

Фармакокинетика у взрослых и детей похожа. Рифампицин обнаруживается в терапевтических концентрациях в плевральном экссудате, мокроте, содержанием каверн костной ткани; наибольшая концентрация создается в печени и почках. Большинство несвязанных фракций в неионизированном виде и свободно распространяются в тканях. Связывание с белками плазмы крови составляет 80–90%. Рифампицин проникает через гематоэнцефалический барьер, плаценту, обнаруживается в грудном молоке.

Биотрансформируется в печени. Период полувыведения – около 3 часов, при дозе 600 мг и увеличивается до 5,1 часа, после дозы 900 мг. При повторном

введении период полувыведения уменьшается и составляет примерно 2–3 часа. В дозе до 600 мг/сут пациентам с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется. При в/в введении терапевтическая концентрация рифампицина сохраняется в течение 8–12 ч; в отношении высокочувствительных возбудителей – в течение 24 ч. Выводится из организма с желчью, калом и мочой. Во время этого процесса рифампицин подвергается активному дезацетилированию и в таком состоянии почти все лекарственные средства в составе желчи находятся около 6 часов. Этот метаболит сохраняет полную антибактериальную активность. Кишечная реабсорбция уменьшается деацетилированием и выведение облегчается. До 30% препарата выводится с мочой.

Показания к применению

Лекарственное средство показано к применению у пациентов, не переносящих оральную терапию препаратом (послеоперационные пациенты, кома, нарушение всасывания).

Туберкулез: лекарственное средство применяется в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами. Используется для лечения всех форм туберкулеза, в том числе лекарственно-устойчивого. Препарат эффективен также против большинства атипичных штаммов микобактерий.

Проказа: лекарственное средство применяется в сочетании с другими противoproказными препаратами.

Другие инфекции: лечение бруцеллеза, болезни легионеров, серьезных стафилококковых инфекций. Для предотвращения появления резистентных штаммов микроорганизмов, прием рифампицина необходимо сочетать с другими антибактериальными препаратами.

В связи с быстрым развитием устойчивости к антибиотику в процессе лечения, применение рифампицина при заболеваниях нетуберкулезной этиологии ограничивается случаями, не поддающимися терапии другими антибиотиками.

Способ применения и дозы

Лечение рифампицином необходимо сочетать с другими антибактериальными препаратами, для предотвращения появления резистентных штаммов микроорганизмов. Для приготовления раствора разводят 150 мг рифампицина в 2,5 мл стерильной воды для инъекций, энергично встряхивают ампулу с порошком до полного растворения, полученный раствор разводят в 125 мл 5% раствора глюкозы. Вводят внутривенно со скоростью 60–80 капель в минуту.

Туберкулез

Взрослые:

600 мг 1 раз в сутки в течение 1 месяца и более с последующим назначением препарата внутрь.

Дети (от 3-х месяцев):

10–20 мг/кг массы тела 1 раз в сутки. Суточная доза не должна превышать 600 мг.

Проказа:

Рекомендуемая суточная доза составляет 10 мг/кг массы тела. Обычная суточная доза для пациентов с массой тела менее 50 кг – 450 мг; для пациентов с массой тела 50 кг и более – 600 мг.

Кроме того, доза рифампицина 600 мг может применяться 1 раз в месяц.

При лечении проказы рифампицин необходимо сочетать с другими антилепрозными препаратами.

Бруцеллез, болезнь легионеров, серьезные стафилококковые инфекции

Взрослые:

Рекомендуемая суточная доза составляет 600–1200 мг, в 2–4 введения. Лечение необходимо сочетать с другими антибактериальными препаратами с аналогичными свойствами, чтобы предотвратить появление резистентных штаммов микроорганизмов. Продолжительность лечения определяется индивидуально, в зависимости от эффективности и переносимости препарата и может составлять 7–10 дней.

Нарушение функции печени:

У пациентов с нарушением функции печени суточная доза не должна превышать 8 мг/кг массы тела.

Применение у пожилых пациентов:

У пожилых пациентов почечная экскреция рифампицина снижается пропорционально снижению физиологической функции почек, но в связи с компенсаторным увеличением экскреции печенью, период полувыведения препарата такой же, как у молодых пациентов. Однако следует проявлять осторожность при использовании препарата у таких пациентов. При появлении возможности переходят на прием препарата внутрь.

Побочное действие

Препарат, как правило, хорошо переносится. Возможно развитие реакций гиперчувствительности, лихорадка, сыпь на коже, тошнота/рвота. Возможно, развитие флебита и боли в месте инфузии.

При прерывистом лечении возможны следующие побочные реакции:

Кожные реакции: гиперемия кожи, зуд, сыпь, крапивница, редко – эксфолиативный дерматит, пемфигоидные реакции, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, васкулит.

Желудочно-кишечные реакции: анорексия, тошнота, рвота, дискомфорт в животе, диарея, псевдомембранозный колит.

Возможно развитие гепатита (следует контролировать функцию печени, смотри раздел «Меры предосторожности»).

Центральная нервная система: редкие случаи психозов.

Тромбоцитопения (с или без пурпуры), как правило, возникает при прерывистой терапии. Возможно развитие кровоизлияния в мозг, если лечение рифампицином было продолжено после появления пурпуры. Зафиксированы редкие случаи внутрисосудистого свертывания крови, эозинофилия, лейкопение

ния, отеки, мышечная слабость, миопатия, агранулоцитоз, надпочечниковая недостаточность у пациентов с недостаточностью функции надпочечников.

При прерывистом лечении возможно развитие:

- «гриппоподобного синдрома»: лихорадка, озноб, головная боль, головокружение, боли в костях появляются чаще всего в течение 3–6 месяца терапии. Частота возникновения синдрома меняется, однако этот синдром возникает у 50% пациентов, получавших препарат один раз в неделю, в дозе 25 мг/кг и более;

- одышка и свистящее дыхание;
- снижение артериального давления и шок;
- анафилактический шок;
- острая гемолитическая анемия;
- острая почечная недостаточность, вызванная острым канальцевым некрозом или острым интерстициальным нефритом.

Если возникают серьезные осложнения, например, почечная недостаточность, тромбоцитопения и гемолитическая анемия, применение препарата следует прекратить. Иногда при длительном лечении рифампицином у женщин были зафиксированы случаи нарушения менструального цикла.

Рифампицин может привести к красноватой окраске мочи, пота, мокроты и слезы. Пациента следует предупредить об этом. Мягкие контактные линзы также могут окрашиваться.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к рифампицину или другим рифамицинам, к любому из вспомогательных веществ, желтуха (в том числе механическая), недавно перенесенный (менее 1 года) инфекционный гепатит, заболевания печени и почек, беременность и лактация (обязателен отказ от грудного вскармливания), легочно-сердечная недостаточность, флебиты. При развитии тромбоцитопении, пурпуры гемолитической анемии, анафилактического шока, почечной недостаточности и других серьезных нежелательных реакций лечение рифампицином прекращают. Использование препарата противопоказано при одновременном введении с комбинацией саквинавир/ритонавир.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, боли в животе, зуд, головная боль, повышенная вялость, увеличение активности печеночных ферментов и/или билирубина, коричневато-красная или оранжевая окраска кожи, мочи, пота, слюны, слез, фекалий (интенсивность окраски пропорциональна количеству принятого рифампицина), при заболеваниях печени может произойти потеря сознания, в педиатрической практике возможен лицевой или периорбитальный отек, возможно развитие гипотензии, синусовой тахикардии, желудочковой аритмии, судорог, остановки сердца и даже смерть.

Минимальная острая или токсическая доза не установлена. Однако, не смертельная острая передозировка у взрослых варьирует от 9 до 12 г рифам-

пицина. Смертельная острая передозировка у взрослых варьирует от 14 до 60 г. Некоторые смертельные случаи отравления рифампицином были связаны с употреблением алкоголя.

Несмертельная передозировка в педиатрической практике в возрасте от 1 до 4 лет – 100 мг/кг массы тела, 1–2 дозы.

Лечение: Симптоматическая терапия (специфического антидота нет): промывание желудка, вызывание рвоты, прием активированного угля, при тошноте и рвоте – противорвотные препараты, гемодиализ, форсированный диурез.

Особенности применения

Монотерапия туберкулеза рифампицином часто сопровождается развитием устойчивости возбудителя к антибиотику, поэтому его следует сочетать с другими противотуберкулезными средствами. При лечении нетуберкулезных инфекций возможно быстрое развитие резистентности микроорганизмов; этот процесс можно предупредить, если комбинировать рифампицин с другими химиотерапевтическими средствами.

Введение препарата может сопровождаться окрашиванием мочи, кала, слюны, пота, слезной жидкости, контактных линз в красный цвет. В/в инфузию проводят под контролем АД.

Применение во время беременности и в период лактации. Противопоказано применение Рифампицина во время беременности и в период лактации. В период лактации использование препарата возможно только в случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

Меры предосторожности

ЛС осторожно применяют при легочно-сердечной недостаточности II–III степени, у истощенных больных, у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, при порфирии.

Лечение рифампицином должно проводиться под тщательным врачебным наблюдением. При длительном введении возможно развитие флебита. При развитии тромбоцитопении, пурпуры, гемолитической анемии, почечной недостаточности и других серьезных нежелательных реакций введение рифампицина прекращают. Меры предосторожности должны быть приняты в случае почечной недостаточности при дозе препарата более 600 мг/сут.

У больных туберкулезом перед началом лечения необходимо проверить функцию печени. У взрослых должны быть проверены следующие показатели: печеночные ферменты, уровень билирубина, креатинина, общий анализ крови и количество тромбоцитов. У детей базовые тесты проводить нет необходимости, за исключением явного или клинически подозреваемого тяжелого состояния пациента. У пациентов с нарушением функции печени препарат следует принимать только в случае необходимости и под тщательным врачебным наблюдением. У таких лиц необходимо корректировать дозу лекарственного средства и контролировать функцию печени, особенно аланинаминотрансфе-

разу (АЛТ) и аспаратаминотрансферазу (АСТ). Исследования должны быть проведены до начала терапии, еженедельно в течение 2-х недель, затем каждые 2-е недели в ближайшие 6 недель. При появлении признаков нарушения функции печени препарат должен быть отменен. Следует рассмотреть к применению другие противотуберкулезные препараты, после консультации специалиста. Если после нормализации функции печени был снова назначен прием рифампицина, необходимо ежедневно контролировать функцию печени. У пациентов с нарушением функции печени, у пациентов пожилого возраста, истощенных больных и, возможно, у детей до 2-х лет следует соблюдать осторожность при одновременном применении с изониазидом (повышается риск гепатотоксичности).

У некоторых пациентов гипербилирубинемия может возникнуть в первые дни лечения. Умеренное повышение уровня билирубина и/или уровня трансаминаз не является показанием для прерывания лечения. Необходимо в динамике контролировать функцию печени и клиническое состояние пациента. Рифампицин может привести к нарушению желчевыделения контрастного средства, используемого для визуализации желчного пузыря, из-за конкуренции за желчевыделение. Таким образом, исследование необходимо проводить до введения препарата.

Из-за возможности иммунологической реакции, включая анафилактический шок, возникающих в связи с прерывистой терапией (от 2 до 3 раз в неделю), пациенты должны тщательно наблюдаться и должны быть проинформированы об опасности прерывистого лечения.

При длительном применении препарата необходимо контролировать картину крови в связи с возможностью развития лейкопении.

В случае профилактического применения у бактерионосителей менингококка необходим строгий контроль за состоянием здоровья пациентов для того, чтобы своевременно выявить симптомы заболевания в случае возникновения резистентности к рифампицину. В период лечения нельзя применять микробиологические методы определения концентрации фолиевой кислоты и витамина В₁₂ в сыворотке крови. Необходимо рассмотреть альтернативные методы анализа. Прием препарата может усилить метаболизм эндогенных субстратов, в том числе гормонов надпочечников, гормонов щитовидной железы и витамина D.

Рифампицин не должен применяться внутримышечно или подкожно. Следует избегать кровоизлияния во время инъекции; может наблюдаться местное раздражение и воспаление из-за инфильтрации. Если это произошло, необходимо произвести инъекцию в другом месте.

Терапия в период беременности (особенно в I триместре) возможна только по жизненным показаниям. При назначении в последние недели беременности может наблюдаться послеродовое кровотечение у матери и кровотечение у новорожденного. В этом случае назначают витамин К. При исследованиях на животных было показано, что рифампицин оказывает тератогенный эффект. Препарат проникает через плацентарный барьер, однако его воздействие на человеческий плод не известно. Женщинам репродуктивного возраста во вре-

мя лечения следует применять надежные методы контрацепции (пероральные гормональные контрацептивы и дополнительные негормональные методы контрацепции).

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами: пациентам следует воздерживаться от всех видов деятельности, требующих повышенного внимания, быстрой психической и двигательной реакции. Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Рифампицин – сильный индуктор цитохрома P450, может вызывать потенциально опасные лекарственные взаимодействия. Одновременное применение рифампицина с другими препаратами, которые также метаболизируются цитохромом P450, может ускорить их метаболизм и снижение действия. В этом случае может потребоваться корректировка дозы этих лекарственных средств. Примеры препаратов, метаболизирующихся цитохромом P450:

- антиаритмические препараты (например, дизонирамид, мексилетин, хинидин, пропафенон, токаирид);
- противозипилептические (например, фенитоин);
- антагонист гормона (антиэстрогены, например, тамоксифен, торемифен, гестинон);
- нейролептики (например, галоперидол, арипипразол);
- антикоагулянты (например, кумарины);
- противогрибковые препараты (например, флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол);
- противовирусные препараты (например, саквинавир, индинавир, эфавиренз, ампренавир, нелфинавир, атазанавир, лопинавир, невирапин);
- барбитураты;
- бета-блокаторы (например, бисопролол, пропранолол);
- анксиолитики и снотворные средства (например, диазепам, бензодиазепины, золпиколон, золпидем);
- блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, нифедипин, верапамил, нимодипин, исрадипин, никардипин, низолдипин);
- антибактериальные препараты (например, хлорамфеникол, кларитромицин, дапсон, доксициклин, фторхинолоны, телитромицин);
- кортикостероиды;
- сердечные гликозиды (дигитоксин, дигоксин);
- клофибрат;
- гормональные контрацептивы;
- эстроген;
- препараты антидиабетические (например, хлорпропамид, толбутамид, сульфонилмочевина, розиглитазон);
- иммунодепрессанты (например, циклоспорин, сиролимус, такролимус);
- иринотекан;
- гормон щитовидной железы (например, левотироксин);

- лозартан;
- анальгетики (например, метадон, наркотические анальгетики);
- празиквантел;
- прогестагены;
- хинин;
- рилузолом;
- антагонисты 5-HT₃ рецепторов (например, ондансетрон);
- статины, метаболизирующиеся СУРЗА4 (например, симвастатин);
- теофиллин;
- трициклические антидепрессанты (например, амитриптилин, нортриптилин);
- цитотоксические препараты (например, иматиниб);
- мочегонные средства (например, эплеренон).

Пациентам, принимающим оральные контрацептивы, следует рекомендовать использовать альтернативные, негормональные методы контрацепции.

При приеме рифампицина контролировать состояние пациентов, страдающих сахарным диабетом, становится труднее.

Если рифампицин принимается одновременно с комбинацией саквинавир/ритонавир, увеличивается риск гепатотоксичности. Следует избегать такого одновременного применения лекарственных средств.

Одновременное применение кетоконазола и рифампицина приводит к уменьшению концентраций обоих препаратов.

Параллельное применение рифампицина и эналаприла приводит к снижению концентрации эналаприлата, активного метаболита эналаприла. Необходимо корректировать дозировку препарата. Одновременное применение антацидов может снижать всасывание рифампицина. Суточные дозы рифампицина следует принимать, по крайней мере, за 1 час до приема антацидов.

Если препарат используется одновременно с галотаном или изониазидом увеличивается риск гепатотоксичности. Следует избегать одновременного приема рифампицина и галотана. У пациентов, получающих одновременно рифампицин и изониазид, следует тщательно следить за функцией печени. П-аминосалициловая кислота нарушает всасывание рифампицина. Следует избегать совместного применения с ингибиторами ВИЧ-протеазы (индинавир, нельфинавир).

Упаковка

В ампулах в упаковке № 10.

Линкомицина гидрохлорид, капсулы 250 мг

Международное непатентованное название

Линкомицин.
Lincomycin.

Состав

Одна капсула содержит *активное вещество*: линкомицин (в виде линкомицина гидрохлорида) – 250 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные препараты для системного применения. Линкозамиды. Линкомицин.

Код АТС: J01FF02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Антибиотик, продуцируемый *Streptomyces lincolnensis*, оказывает бактериостатическое действие. Подавляет белковый синтез бактерий вследствие обратного связывания с 50S субъединицей рибосом, нарушает образование пептидных связей. Активен в отношении грамположительных кокков (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, в т.ч. *Streptococcus pneumoniae*); *Haemophilus influenzae*; *Bacillus anthracis*, *Mycoplasma spp.*, *Bacteroides spp.*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*. Эффективен в отношении *Staphylococcus spp.*, устойчивых к пенициллину, тетрациклинам, хлорамфениколу, стрептомицину, цефалоспорином (30% *Staphylococcus spp.*, устойчивых к эритромицину, имеют перекрестную устойчивость к линкомицину). Не действует на *Enterococcus spp.* (в т.ч. *Enterococcus faecalis*), грамотрицательные микроорганизмы, грибы, вирусы, простейшие; уступает по активности эритромицину в отношении спорообразующих анаэробов, *Neisseria spp.*, *Corynebacterium spp.* Устойчивость к линкомицину развивается медленно. В высоких дозах обладает бактерицидным эффектом.

Фармакокинетика

Абсорбция – 30–40% (прием пищи замедляет скорость и степень всасывания). Время достижения максимальной концентрации в сыворотке крови – 2–4 ч. Хорошо проникает в ткани легких, печени, почек, через плацентарный барьер, в грудное молоко; в высоких концентрациях обнаруживается в костной ткани и суставах. Через гематоэнцефалический барьер линкомицин проникает незначительно, при менингите – проницаемость повышается. Частично метаболизируется в печени. Период полувыведения – 5 ч. Выводится в неизмененном виде и в виде метаболитов с желчью и почками.

Показания к применению

Линкомицин является антибиотиком резерва при инфекциях, вызванных штаммами стафилококка и другими грамположительными микроорганизмами, резистентными к пенициллинам и другим антибиотикам, а также при аллергии к данным антибиотикам. Препарат применяют при острых и хронических остеомиелитах, гнойных инфекциях кожи и мягких тканей, эмпиеме плевры, при сепсисе, септическом эндокардите, абсцессе и гангрене легкого, пневмониях, тазовых инфекциях, инфекционных поражениях суставов, рожистом воспалении, отитах и других инфекциях, вызванных чувствительными к этому антибиотику микроорганизмами.

Вследствие того, что линкомицин накапливается в костной ткани, он является одним из наиболее эффективных препаратов при лечении острых и хронических остеомиелитов и других инфекционных поражений костей; суставов.

Способ применения и режим дозирования

Внутрь, за 1–2 ч до или через 2–3 ч после еды (прием пищи замедляет и снижает всасывание).

Для взрослых суточная доза – 1000–2000 мг, разовая – 500 мг.

Для детей суточная доза – 30 мг/кг (в 2–3 приема с интервалами 8–12 ч), при тяжелых инфекциях – до 60 мг/кг (максимальная суточная доза).

Продолжительность лечения в зависимости от формы и тяжести заболевания составляет 7–14 дней (при остеомиелите – 3 недели и более).

При нарушениях функции печени и почек следует уменьшить разовую дозу на $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$ и увеличить интервал между приемами препарата. При тяжелых нарушениях функции почек уменьшают дозу до 25–30% от стандартной.

Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: глоссит, стоматит, боль в животе, тошнота, рвота, диарея, колит (в т.ч. псевдомембранозный), кандидоз желудочно-кишечного тракта, зуд ануса; желтуха, нарушение функции печени (в т.ч. повышение активности «печеночных» трансаминаз).

Со стороны органов кроветворения: нейтропения, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопеническая пурпура, апластическая анемия, панцитопения.

Аллергические реакции: ангионевротический отек, сывороточная болезнь, анафилактические реакции; редко – многоформная эритема (в некоторых случаях сходная с синдромом Стивенса-Джонсона).

Со стороны кожных покровов: сыпь, крапивница, эксфолиативный или везикулобуллезный дерматит.

Со стороны мочеполовой системы: нарушение функции почек (азотемия, олигурия, протеинурия), вагинит.

Со стороны органов чувств: шум в ушах, вертиго.

Противопоказания

Гиперчувствительность к линкомицину и клиндамицину, тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность; колит; беременность (за исключением случаев, когда это необходимо по «жизненным» показаниям), период лактации (необходимо приостановить грудное вскармливание), ранний грудной возраст (до 1 месяца).

С осторожностью. Грибковые заболевания кожи, слизистых полости рта, влагалища.

Передозировка

Симптомы: усиление выраженности проявлений побочного действия, диарея, колит.

Лечение: симптоматическая терапия. Специфического антидота нет.

Особенности применения

Не следует комбинировать препарат с миорелаксантами. На фоне длительного лечения необходим периодический контроль активности «печеночных» трансаминаз и функции почек. При появлении признаков псевдомембранозного колита (диарея, лейкоцитоз, лихорадка, боль в животе, выделение с каловыми массами крови и слизи) в легких случаях достаточно отмены препарата и назначения ионообменных смол (колестирамин), в тяжелых случаях показано возмещение потери жидкости, электролитов и белка, ванкомицин или бацитрацин.

При тяжелых инфекциях рекомендовано применение в сочетании с аминогликозидами или другими антибиотиками, действующими на грамотрицательные бактерии.

Меры предосторожности

Следует немедленно прекратить применение при появлении диареи или примеси крови в стуле.

Влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами: при применении линкомицина нельзя исключить вероятность появления головокружения и расслабления скелетной мускулатуры, поэтому вождение автотранспорта и другие виды деятельности, требующие повышенного внимания и скорости реакции, не рекомендуются.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармацевтически несовместим с ампициллином, канамицином, новобиоцином, барбитуратами, теофиллином, кальция глюконатом, гепарином и магния сульфатом. Антагонизм – с пенициллинами, цефалоспоринами, эритромицином, хлорамфениколом и другими бактерицидными антибиотиками, синергизм – с аминогликозидами.

Усиливает миорелаксацию, вызываемую курареподобными средствами. При применении одновременно со средствами для ингаляционного нарко-

за (хлороформ, циклопропан, энфлуран, галотан, изофлуран, метоксифлуран, трихлорэтилен) возможно возникновение нейромышечной блокады, депрессия или паралич дыхания (апноэ).

Антидиарейные препараты утяжеляют течение псевдомембранозного колита вследствие замедления выведения токсинов.

При сочетании линкомицина с наркотическими анальгетиками повышается риск угнетения дыхания вплоть до апноэ (вещества, угнетающие проведение нервно-мышечного возбуждения, оказывают угнетающее действие в отношении функции дыхания, аддитивное с депрессорным влиянием на дыхательный центр у опиоидных анальгетиков).

Адсорбирующие и антидиарейные средства уменьшают всасывание линкомицина, в связи с этим линкомицин принимают за 2 часа до или через 4 часа после приема внутрь этих препаратов.

Упаковка

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку. По 2 контурные упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку.

Линкомицина гидрохлорид, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 300 мг/мл

Международное непатентованное название

Линкомицин.

Lincomycin.

Состав

На одну ампулу: активное вещество: линкомицин (в виде линкомицина гидрохлорида) – 300 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные препараты для системного применения. Линкозамиды.

Код АТХ: J01FF02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Антибиотик, продуцируемый *Streptomyces lincolnensis*, оказывает бактериостатическое действие. Подавляет белковый синтез бактерий вследствие обратимого связывания с 50S субъединицей рибосом, нарушает образование пептидных связей. Активен в отношении грамположительных кокков (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, в т.ч. *Streptococcus pneumoniae*); *Haemophilus influenzae*; *Bacillus anthracis*, *Mycoplasma spp.*, *Bacteroides spp.*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*. Эффективен в отношении *Staphylococcus spp.*, устойчивых к пенициллину, тетрациклину, хлорамфениколу, стрептомицину, цефалоспорином (30% *Staphylococcus spp.*, устойчивых к эритромицину, имеют перекрестную устойчивость к линкомицину). Не действует на *Enterococcus faecalis* (в т.ч. *Enterococcus faecalis*), грамотрицательные микроорганизмы, грибы, вирусы, простейшие; уступает по активности эритромицину в отношении спорообразующих анаэробов, *Neisseria spp.*, *Corynebacterium spp.* Оптимум действия находится в щелочной среде (рН 8–8.5). Устойчивость к линкомицину развивается медленно. В высоких дозах обладает бактерицидным эффектом.

Фармакокинетика

После парентерального введения широко распределяется в организме. При однократном внутримышечном введении в дозе 600 мг пиковая плазменная концентрация линкомицина достигается через 30 минут. При 120-минутном внутривенном введении 600 мг лекарственное средство терапевтическая концентрация сохраняется в течение 14 часов.

Хорошо проникает в ткани легких, печени, почек, через плацентарный барьер, в молоко матери. В высоких концентрациях обнаруживается в костной ткани и суставах. Через гематоэнцефалический барьер проникает плохо, одна-

ко проницаемость гематоэнцефалического барьера повышается при менингите. Метаболизируется в печени.

Выводится в неизменном виде и в виде метаболитов через желудочно-кишечный тракт и с мочой.

Период полувыведения составляет около 5 ч. При заболеваниях печени и почек период полувыведения увеличивается, отмечается значительная индивидуальная вариабельность динамики уровня линкомицина в плазме крови. При почечной недостаточности (терминальная стадия) период полувыведения равен 10–20 часов, при нарушениях функции печени – 8–12 часов.

Показания к применению

Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами (прежде всего *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.*, особенно микроорганизмами, устойчивыми к пенициллинам, а также при аллергии к пенициллину): сепсис, подострый септический эндокардит, абсцесс легкого, эмпиема плевры, плеврит, отит, остеомиелит (острый и хронический), гнойный артрит, послеоперационные гнойные осложнения, раневая инфекция, инфекции кожи и мягких тканей (пиодермия, фурункулез, флегмона, рожа).

Способ применения и режим дозирования

Внутримышечно и внутривенно.

Суточная доза для взрослых при парентеральном введении составляет 1800 мг, разовая – 600 мг. При тяжелом течении инфекции суточная доза может быть увеличена до 2400 мг. Максимальная суточная доза – 8000 мг. Препарат вводят 3 раза в сутки с интервалами 8 часов.

Детям назначают в дозе 10–20 мг/кг каждые 8–12 часов.

Внутривенно линкомицина гидрохлорид вводят только капельно со скоростью 60–80 капель в минуту. Перед введением 2 мл 30% раствора антибиотика (600 мг) разбавляют 250 мл изотонического раствора хлорида натрия. Продолжительность инфузии должна составлять не менее 1 ч.

Продолжительность лечения – 7–14 дней; при остеомиелите продолжительность курса лечения составляет 3 недели и более.

Больным с почечно-печеночной недостаточностью линкомицин назначают парентерально в суточной дозе, не превышающей 1800 мг, с интервалами между введениями 12 часов. При клиренсе креатинина 10–50 мл в минуту препарат назначают в стандартной дозе два раза в сутки. При клиренсе креатинина менее 10 мл в минуту дозу линкомицина уменьшают до 25–30% от стандартной.

Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боли в эпигастрии, абдоминальная боль, глоссит, стоматит, транзиторная гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз, при длительном применении – кандидоз желудочно-кишечного тракта, псевдомембранозный колит.

Со стороны органов кроветворения: обратимые лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения.

Аллергические реакции: крапивница, эксфолиативный дерматит, отек Квинке, анафилактический шок.

Местные реакции: при внутривенном введении – флебит.

При быстром внутривенном введении: снижение артериального давления, головокружение, общая слабость, расслабление скелетной мускулатуры.

Противопоказания

Гиперчувствительность, беременность (за исключением случаев, когда это необходимо по «жизненным» показаниям), тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность; период лактации, ранний грудной возраст (до 1 месяца).

С осторожностью. Грибковые заболевания кожи, слизистой оболочки полости рта, влагиалища; миастения (для парентерального введения).

Передозировка

Симптомы: усиление выраженности проявлений побочного действия, диарея, колит.

Лечение: симптоматическая терапия. Специфический антидот к линкомицину неизвестен.

Особенности применения

Во избежание развития тромбоза и асептического некроза вводить лучше глубоко внутримышечно.

Внутривенно вводить без предварительного разведения нельзя.

Назначение пациентам с печеночной недостаточностью допустимо лишь по «жизненным» показаниям.

При появлении признаков псевдомембранозного колита (диарея, лейкоцитоз, лихорадка, боль в животе, выделение с каловыми массами крови и слизи) в легких случаях достаточно отмены препарата и назначения ионообменных смол (колестирамин), в тяжелых случаях показано возмещение потери жидкости, электролитов и белка, ванкомицин, как раствор для приема внутрь, в суточной дозе 0,5–2 г (за 3–4 приема) в течение 10 дней или бацитрацин.

При тяжелых инфекциях рекомендовано применение в сочетании с аминоклизидами или другими антибиотиками, действующими на грамотрицательные бактерии.

При появлении диареи или примеси крови в стуле следует прекратить введение лекарственного средства.

Меры предосторожности

На фоне длительного лечения необходим периодический контроль активности «печеночных» трансаминаз и функции почек.

Влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами: при применении линкомицина нельзя исключить вероятность появления головокружения и расслабления скелетной мускулатуры, поэтому вождение автотранспорта и другие виды деятельности, требующие повышенного внимания и скорости реакции, не рекомендуются.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармацевтически несовместим с канамицином. Усиливает миорелаксацию, вызываемую курареподобными средствами. Антагонизм – с эритромицином, хлорамфениколом, ампициллином и другими бактерицидными антибиотиками, синергизм – с аминогликозидами. Противодиарейные лекарственные средства снижают эффект линкомицина (интервал между их применением должен составлять не менее 4 ч). Усиливает действие лекарственных средств для ингаляционного наркоза, миорелаксантов и опиоидных анальгетиков, повышая риск нервно-мышечной блокады и остановки дыхания. При одновременном применении с линкомицином ингибитором P450, сила действия теофиллина может увеличиваться и потребовать снижения его дозы.

Упаковка

По 1 мл в ампулах в упаковке № 10.

Цефазолин-Белмед,

порошок для приготовления раствора для инъекций
500 мг и 1000 мг

Международное непатентованное название

Цефазолин.
Cefazolin.

Состав

Один флакон содержит: *активное вещество*: цефазолин (в виде цефазолина натриевой соли) – 500 мг или 1000 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные средства для системного применения. Бета-лактамы антибиотики. Цефалоспорины I поколения.

Код АТХ: J01DB04.

Фармакологические свойства

Полусинтетический антибиотик группы цефалоспоринов I поколения для парентерального применения.

Фармакодинамика

Фармакологическое действие – антибактериальное широкого спектра, бактерицидное. Взаимодействует со специфическими пенициллинсвязывающими белками на поверхности цитоплазматической мембраны, тормозит синтез пептидогликанового слоя клеточной стенки (ингибирует транспептидазу, угнетает образование поперечных сшивок цепочек пептидогликана), высвобождает аутолитические ферменты клеточной стенки, вызывая ее повреждение и гибель бактерий.

Установлена *in vitro* и подтверждена клинически активность в отношении грамположительных микроорганизмов – *Staphylococcus aureus* (включая пенициллиназопродуцирующие штаммы), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитические стрептококки группы А), *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, ряда грамотрицательных бактерий – *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus influenzae*. Активен также в отношении *Spirochaetaceae* и *Leptospiraceae*.

Устойчивы к цефазолину большинство индолположительных штаммов *Proteus spp.* (*Proteus vulgaris*), *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Serratia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*, анаэробные микроорганизмы, метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus spp.*, многие штаммы *Enterococcus spp.* Не действует на риккетсии, вирусы, грибы и простейшие.

Фармакокинетика

При приеме внутрь препарат разрушается в желудочно-кишечном тракте, поэтому цефазолин вводят только парентерально. После в/м введения быстро всасывается; около 90% введенной дозы связывается с белками крови. Максимальная концентрация цефазолина в крови при в/м введении наблюдается через 1 ч после инъекции. При в/м введении в дозах 0,5 г или 1 г C_{\max} составляет 37 и 64 мкг/мл, через 8 ч сывороточные концентрации составляют 3 и 7 мкг/мл соответственно. При в/в введении в дозе 1 г C_{\max} – 185 мкг/мл, концентрация в сыворотке через 8 ч – 4 мкг/мл. $T_{1/2}$ из крови – примерно 1,8 ч при в/в и 2 ч после в/м введения. Терапевтические концентрации сохраняются в плазме крови на протяжении 8–12 ч. Проникает в суставы, ткани сердечно-сосудистой системы, в брюшную полость, почки и мочевыводящие пути, плаценту, среднее ухо, дыхательные пути, кожу и мягкие ткани. Концентрация в ткани желчного пузыря и желчи значительно выше, чем в сыворотке крови. В синовиальной жидкости уровень цефазолина становится сравнимым с уровнем в сыворотке примерно через 4 ч после введения. Плохо проходит через ГЭБ. Проходит через плацентарный барьер, обнаруживается в амниотической жидкости. Секретируется (в незначительных количествах) в грудное молоко. Объем распределения – 0,12 л/кг.

Не биотрансформируется. Выводится преимущественно почками в неизменном виде: в течение первых 6 ч – примерно 60%, через 24 ч – 70–80%. После в/м введения в дозах 0,5 г и 1,0 г максимальная концентрация в моче составляет 2400 мкг/мл и 4000 мкг/мл, соответственно. Незначительное количество препарата выделяется с желчью.

Показания к применению

Цефазолин применяют при инфекционно-воспалительных заболеваниях у взрослых и детей старше 1 мес., вызванных чувствительными микроорганизмами:

- инфекциях верхних и нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры);
- инфекциях ЛОР-органов (в т.ч. средний отит);
- инфекциях мочевыводящих и желчевыводящих путей, органов малого таза (пиелит, пиелонефрит, цистит, уретрит, эндометрит, гонорея);
- инфекциях кожи и мягких тканей (рожистое воспаление, вторично-инфицированные дерматозы);
- раневых, ожоговых и послеоперационных инфекциях;
- инфекционно-воспалительных заболеваниях костей и суставов (в т.ч. остеомиелит);
- эндокардите, сепсисе, перитоните, мастите;
- сифилисе;
- для профилактики хирургических инфекций в пред- и послеоперационном периоде.

Способ применения и дозы

Препарат вводят в/м и в/в (струйно или капельно). Режим дозирования устанавливается индивидуально с учетом тяжести течения заболевания, вида возбудителя и его чувствительности к цефазолину.

Взрослым разовая доза цефазолина при инфекциях вызванных грамположительными микроорганизмами, составляет 0,25–0,5 г каждые 8 ч.

При инфекциях дыхательных путей средней тяжести, вызванных пневмококками, или инфекциях мочевыводящих путей взрослым препарат назначают в дозе 0,5–1 г каждые 12 ч. При заболеваниях, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, препарат назначают в дозе 0,5–1 г каждые 6–8 ч.

При тяжелых инфекциях (*сепсис, эндокардит, перитонит, деструктивная пневмония, острый остеомиелит, осложненные урологические инфекции*) суточная доза препарата для взрослых может быть увеличена до максимальной – 6 г/сут, с интервалом между введениями 6–8 ч.

Для профилактики послеоперационной инфекции – в/в, 1 г за 0,5–1 ч до операции, 0,5–1 г – во время операции и по 0,5–1 г – каждые 8 ч в течение первых суток после операции.

Детям старше 1 мес препарат назначают в суточной дозе 20–50 мг/кг массы тела (в 3–4 приема); при тяжелых инфекциях – 90–100 мг/кг. Максимальная суточная доза для детей составляет 100 мг/кг.

Средняя продолжительность лечения составляет 7–10 сут.

При назначении цефазолина пациентам с нарушением функции почек необходима коррекция режима дозирования. У взрослых дозу препарата снижают и увеличивают интервал между ее введениями. Начальная доза препарата, независимо от степени нарушения функции почек, составляет 0,5 г. Далее рекомендуются следующие режимы дозирования цефазолина у взрослых пациентов с нарушением функции почек:

- при клиренсе креатинина 55 мл/мин и более можно вводить полную дозу;
- при клиренсе креатинина 35–54 мл/мин можно вводить полную дозу, но интервалы между введениями необходимо увеличить до 8 ч;
- при клиренсе креатинина менее 11–34 мл/мин вводят ½ дозы с интервалом между введениями 12 ч;
- при клиренсе креатинина 10 мл/мин и менее вводят ½ дозы с интервалом между введениями 18–24 ч.

При нарушении функции почек у детей сначала вводится обычная разовая доза препарата, последующие дозы корректируют с учетом степени почечной недостаточности:

- при клиренсе креатинина 70–40 мл/мин препарат вводят в суточной дозе 12–30 мг/кг, разделенной на 2 введения с интервалом 12 ч;
- при клиренсе креатинина 40–20 мл/мин препарат вводят в суточной дозе 5–12,5 мг/кг, разделенной на 2 введения с интервалом 12 ч;
- при клиренсе креатинина менее 5–20 мл/мин препарат вводят в суточной дозе 2–5 мг/кг, разделенной на 2 введения с интервалом 24 ч.



Побочное действие

Возможны аллергические реакции (сыпь на коже, гипертермия, крапивница, зуд, эозинофилия, бронхоспазм, мультиформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), анафилаксия), транзиторное повышение уровня транс-аминаз в крови; судороги; лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения или тромбоцитоз, гемолитическая анемия; крайне редко – холестатическая желтуха, гепатит. У пациентов с нарушением функции почек при лечении цефазолином, особенно в высоких дозах, возможны проявления нефротоксичности препарата (повышение уровня азота мочевины и креатинина в сыворотке крови); в таких случаях дозу снижают и лечение проводят под контролем динамики этих показателей.

Возможны расстройства ЖКТ (потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея); в отдельных случаях – псевдомембранозный колит. При продолжительном применении могут развиваться дисбактериозы, суперинфекция, обусловленная устойчивыми к препарату возбудителями, кандидамикоз (в т.ч. кандидозный стоматит).

Лабораторные показатели: положительная реакция Кумбса, увеличение протромбинового времени.

В/м введение может быть болезненным, при в/в введении возможны флебиты.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к антибиотикам цефалоспоринового ряда; беременность. Препарат не назначают недоношенным детям и детям первого месяца жизни.

С осторожностью: почечная недостаточность, заболевания кишечника (в т.ч. колит в анамнезе).

Передозировка

Парентеральное введение необоснованно высоких доз препарата может вызвать головокружение, парестезии и головную боль. При передозировке цефазолином или его кумуляции у пациентов с хронической почечной недостаточностью могут возникать нейротоксические явления, при этом отмечаются повышенная судорожная готовность, генерализованные клонико-тонические судороги, рвота, тахикардия. Препарат выводится из организма при гемодиализе; перитонеальный диализ менее эффективен.

Особенности применения

Для в/м введения содержимое флакона *ex tempore* 0,5 г препарата растворяют в 2 мл, 1 г – в 4 мл изотонического раствора натрия хлорида или стерильной воды для инъекций. Полученный раствор вводят глубоко в мышцу.

Для в/в струйного введения разовую дозу препарата разводят в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят медленно, в течение 3–5 мин. При в/в капельном введении препарат разводят в 50–100 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы и вводят в течение 20–30 мин (скорость введения составляет 60–80 капель в 1 мин).

Для применения пригодны только прозрачные свежеприготовленные растворы препарата.

Применение во время беременности и в период лактации. В период кормления грудью препарат применяют с осторожностью, прекратив на период лечения грудное вскармливание. Применение в период беременности допускается только по жизненным показаниям.

Меры предосторожности

Пациенты, имеющие в анамнезе аллергические реакции на пенициллины, карбапенемы, могут иметь повышенную чувствительность к цефалоспориновым антибиотикам, поэтому следует помнить о возможности развития перекрестных аллергических реакций.

Во время лечения цефазолином возможно получение положительных (прямой и непрямой) проб Кумбса и ложноположительной реакции мочи на глюкозу. Препарат не влияет на результаты глюкозурических тестов, проведенных с помощью ферментных методов. При назначении препарата возможно обострение заболеваний ЖКТ, особенно колита.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами. Необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами из-за возможности развития судорог.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не рекомендуется применять одновременно с антикоагулянтами и диуретиками, в т.ч. фуросемид, этакриновая кислота (при одновременном применении с петлевыми диуретиками происходит блокада канальцевой секреции цефазолина).

Отмечается синергизм антибактериального действия при комбинации с аминогликозидными антибиотиками. Аминогликозиды увеличивают риск развития поражения почек. Фармацевтически несовместим с аминогликозидами (взаимная инактивация). Препарат нельзя смешивать в одном инфузионном флаконе с другими антибиотиками (химическая несовместимость).

Экскреция препарата снижается при одновременном назначении с пробеницидом. Лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, замедляют выведение, увеличивают концентрацию в крови и повышают риск развития токсических реакций.

Упаковка

По 500 мг или 1000 мг во флаконы. Флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку. Упаковка для стационаров: 40 флаконов с соответствующим количеством инструкций по применению помещают в групповую коробку.



Цефалексин, капсулы 250 мг

Международное непатентованное название

Цефалексин.
Cefalexin.

Состав

Одна капсула содержит: *активное вещество*: цефалексин – 250 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные препараты для системного применения. Цефалоспорины.

Код АТХ: J01DA01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Цефалоспориновый антибиотик I поколения. Действует бактерицидно, нарушает синтез клеточной стенки микроорганизмов. Достаточно устойчив к пенициллиназам грамположительных микроорганизмов, разрушается бета-лактамазами грамотрицательных микроорганизмов. Широкий спектр действия: активен в отношении грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus spp.*, не продуцирующих и продуцирующих пенициллиназу, *Staphylococcus epidermidis* (пенициллиноустойчивые штаммы); *Streptococcus spp.* (в т.ч. *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*), *Corynebacterium diphtheriae*; *Clostridium spp.*, *Bacillus anthracis*, *Actinomyces israelii*; грамотрицательных микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* (в т.ч. *Klebsiella pneumoniae*), *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella*), *Proteus mirabilis*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Treponema spp.* Не действует на *Pseudomonas aeruginosa*, псевдомонады др. видов, *Proteus spp.* (индолположительные штаммы), *Mycobacterium tuberculosis*, анаэробные микроорганизмы, *Enterococcus faecalis*, *Haemophilus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Aeromonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, метициллиноустойчивые штаммы стафилококков.

Фармакокинетика

Цефалексин при приеме внутрь быстро и почти полностью (95%) всасывается. Прием пищи замедляет резорбцию, не влияя на ее полноту. Белками плазмы связывается около 15%. Объем распределения – 0,26 л/кг. Максимальная концентрация антибиотика в плазме крови создается через 1,5–2 часа и поддерживается на терапевтическом уровне в течение 4–6 часов. После приема внутрь 250, 500 и 1000 мг цефалексина максимальная плазменная концентрация составляет 9, 18 и 32 мкг/мл соответственно. Распределяется относительно равномерно в различных тканях и жидкостях организма: легких, слизистой бронхов, печени, сердце, почках. Плохо диффундирует через неизменный гематоэнцефа-

лический барьер. Препарат проникает через плаценту, обнаруживается в грудном молоке.

Период полувыведения составляет от 30 минут до 2 часов. Выводится в основном почками (путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции) в неизменном виде (70–89%), в небольшом количестве – с желчью. Почечный клиренс – 210 мл/мин. В высоких концентрациях обнаруживается в моче. Максимальная концентрация в моче после приема внутрь 250, 500 и 1000 мг цефалексина составляет 1000, 2200 и 5000 мкг/мл соответственно. При нарушении функции почек концентрация в крови увеличивается, а период полувыведения удлиняется до 20–40 ч.

Показания к применению

Инфекционные заболевания различной локализации, вызванные чувствительными к цефалексину микроорганизмами: инфекции верхних и нижних дыхательных путей (бронхит, острая пневмония и обострение хронической бронхопневмонии); мочеполовой системы (острый и хронический в стадии обострения пиелонефрит, цистит, простатит, эндометрит, гонорея, вульвовагинит и др.); ЛОР-органов (ангина, острый средний отит, синусит и др.); гнойные инфекции кожи и мягких тканей (фурункулез, абсцессы, пиодермия и др.); лимфадениты, лимфангиты; при остром и хроническом (в стадии обострения) остеомиелите для долечивания после парентерального введения других антибиотиков.

Способ применения и режим дозирования

Внутрь, независимо от приема пищи, запивают водой.

Для взрослых разовая доза – 250–500 мг, суточная – 1000–2000 мг.

Для детей суточная доза – 25–50 мг/кг. Суточную дозу делят на 4 приема.

При тяжелом течении инфекций, а также при выделении возбудителей, умеренно чувствительных к цефалексину, суточная доза антибиотика может быть до максимальной допустимой.

Максимальная суточная доза для взрослых составляет 4000 мг, для детей – 100 мг/кг (в четыре приема).

Продолжительность лечения обычно составляет 7–14 дней.

При нарушениях выделительной функции почек при клиренсе креатинина до 5–20 мл/мин максимальная суточная доза не должна превышать 1500 мг, а при клиренсе креатинина менее 5 мл/мин – 500 мг.

Побочное действие

Аллергические реакции: крапивница, ангионевротический отек, эритематозные высыпания, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), анафилаксия, артралгия, артрит, эозинофилия, зуд половых органов и заднего прохода.

Со стороны нервной системы: головокружение, слабость, головная боль, возбуждение, галлюцинации, судороги.

Со стороны мочеполовой и мочевыделительной системы: вагинит, выделения из влагалища, кандидамикоз половых органов, интерстициальный нефрит.

Со стороны пищеварительной системы: боли в области живота, сухость слизистой оболочки полости рта, снижение аппетита, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, токсический гепатит, холестатическая желтуха, кандидамикоз кишечника, ротовой полости, редко – псевдомембранозный колит.

Со стороны органов кроветворения: нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения.

Лабораторные показатели: повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы; увеличение протромбинового времени.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т.ч. к другим бета-лактамам антибиотикам).

С осторожностью. Почечная недостаточность, выраженное нарушение функции печени, псевдомембранозный колит (в анамнезе), беременность (только по «жизненным» показаниям), период лактации (следует прекратить грудное вскармливание).

Данная лекарственная форма не предназначена для детей младше 6 лет.

Передозировка

Симптомы: рвота, тошнота, боли в эпигастрии, диарея, гематурия.

Лечение: активированный уголь, поддержание проходимости дыхательных путей, контроль жизненно важных функций, газов крови, электролитного баланса.

Особенности применения

Беременность и лактация: применение препарата в период беременности и лактации оправдано лишь в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Пациенты, имевшие в анамнезе аллергические реакции на пенициллины, карбапенемы, могут иметь повышенную чувствительность к цефалоспориновым антибиотикам.

Во время лечения цефалексином возможна положительная прямая реакция Кумбса, а также ложноположительная реакция мочи на глюкозу.

В период лечения не следует употреблять этанол.

У пациентов с нарушением функции почек возможна кумуляция (требуется коррекция режима дозирования).

При стафилококковой инфекции существует перекрестная резистентность между цефалоспоринами и изоксазолилпенициллинами.

Меры предосторожности

Влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами: при применении цефалексина вождение автотранспорта

и другие виды деятельности, требующие повышенного внимания и скорости реакции, не рекомендуются.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Усиливает эффект непрямым антикоагулянтов. Усиливает нефротоксичность аминогликозидов, полимиксинов, фенилбутазона, фуросемида. Салицилаты и индометацин замедляют выведение цефалексина почками. Лекарственные средства, снижающие канальцевую секрецию, повышают концентрацию препарата в крови и замедляют его выведение.

Упаковка

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку. По 3 контурные упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку.

Упаковка для стационаров: по 150 контурных упаковок с соответствующим количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона.

Цефотаксима натрия соль, порошок для приготовления раствора для инъекций 500 мг и 1000 мг

Международное непатентованное название

Цефотаксим.
Cefotaxime.

Состав

Один флакон содержит: *активное вещество* – цефотаксим натрия (в пересчете на цефотаксим) – 500 мг или 1000 мг

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные средства для системного применения. Бета-лактамы антибиотики. Цефалоспорины III поколения. Цефотаксим.

Код АТХ: J01DD01.

Фармакологические свойства

Полусинтетический антибиотик группы цефалоспоринов III поколения для парентерального применения.

Фармакодинамика

Фармакологическое действие – антибактериальное широкого спектра, бактерицидное. Обладает высокой тропностью к пенициллинсвязывающим белкам оболочки микробов, блокирует полимеразу пептидогликана, нарушает биосинтез мукопептида клеточной стенки микроорганизмов.

Обладает широким спектром противомикробного действия. Устойчив к 4 (из 5) бета-лактамазам грамотрицательных бактерий и пенициллиназе стафилококков. Активен в отношении *Staphylococcus aureus*, в т.ч. вырабатывающих пенициллиназу, *Staphylococcus epidermidis*, некоторых штаммов *Enterococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae* (особенно *Diplococcus pneumoniae*), *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитические стрептококки группы А), *Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы В), *Bacillus subtilis*, *Bacillus mycoides*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Erysipelothrix insidiosa*, *Eubacterium*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter spp.*, *Haemophilus influenzae*, включая ампициллинрезистентные штаммы, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, в т.ч. штаммов, вырабатывающих пенициллиназу, *Propionibacterium*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus inconstans*, *Serratia marcescens*, многие штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter spp.*, *Providencia rettgeri*, *Serratia spp.*, *Veillonella*, *Yersinia*, *Bordetella pertussis*, *Moraxella*, *Aeromonas hydrophilia*, *Fusobacterium*, *Bacteroides spp.*, *Clostridium species*, *Peptostreptococcus species*, *Peptococcus spp.* Может действовать на мультирезистентные штаммы, устойчи-

вые к пенициллинам, цефалоспорином первых поколений и аминогликозидам. В отношении грамположительных кокков менее активен, чем цефалоспорины I и II поколения.

Устойчивы к цефотаксиму: *Acinetobacter baumannii*, *Bacteroides fragilis*; *Clostridium difficile*; *Enterococcus spp.*; *Gram negative anaerobes*; *Listeria monocytogenes*, *Methi-R staphylococcus*; *Pseudomonas aeruginosa*, *cepacia*; *Stenotrophomonas maltophilia*.

Цефотаксим *in vitro* активен в отношении следующих микроорганизмов: аэробы, грамотрицательные микроорганизмы (*Providencia spp.*, *Salmonella spp.* (включая *Salmonella typhi*), *Shigella spp.*), но эффективность и безопасность цефотаксима натрия при лечении инфекций, вызываемых данными микроорганизмами, не была оценена в адекватных и хорошо контролируемых клинических испытаниях.

Образцы для бактериологической культуры должны быть получены до начала лечения для того, чтобы изолировать и идентифицировать болезнетворные микроорганизмы и определить их чувствительность к антибиотикам. Лечение должно быть начато прежде, чем будут известны результаты исследований на чувствительность. Однако как только эти результаты станут доступными, лечение антибактериальными средствами должно быть соответствующим образом скорректировано.

Фармакокинетика

Цефотаксим применяют внутримышечно и внутривенно (при приеме внутрь не всасывается). При в/м введении препарат быстро всасывается; около 25–40% введенной дозы связывается с белками крови (преимущественно с альбуминами). Максимальная концентрация цефотаксима в крови при в/м введении наблюдается через 30 мин после инъекции. При в/м введении в дозах 0,5 г или 1 г C_{\max} составляет 11,7 и 20,5 мкг/мл. Через 5 минут после в/в введения в дозах 0,5; 1 и 2 г C_{\max} составляет 38,9; 101,7 и 214,4 мкг/мл соответственно. $T_{1/2}$ из плазмы примерно 1 ч независимо от способа введения. Бактерицидные концентрации в крови после в/м введения сохраняются на протяжении 12 ч после инъекции. Создает терапевтические концентрации в большинстве тканей (миокард, кости, желчный пузырь, кожа, мягкие ткани) и жидкостей (синовиальная, перикардальная, перитонеальная, спинно-мозговая, плевральный выпот) организма, мокроте, желчи, моче, проходит через плаценту, проникает в грудное молоко.

Выводится почками – около 60% введенной дозы выводится в течение 6 ч после начала инфузии. Примерно 20–36% цефотаксима экскретируется в неизменном виде, 15–25% – в виде дезацетилцефотаксима (основной метаболит), обладающего антибактериальной активностью, 20–25% – в виде двух других неактивных метаболитов – М2 и М3. В незначительных количествах экскретируется с желчью. При повторных в/в введениях в дозе 1 г каждые 6 ч в течение 14 суток кумуляции не наблюдается.

При однократной инфузии в течение 10–15 мин в дозе 50 мг/кг у новорожденных с массой тела при рождении 1,5 кг и более $T_{1/2}$ цефотаксима составляет

3,4 ч; у детей с массой тела менее 1,5 кг (вне зависимости от возраста) период полувыведения более продолжительный и составляет 4,6 ч; у пациентов старше 80 лет $T_{1/2}$ – 2,5 ч; при почечной недостаточности $T_{1/2}$ не превышает 2,5 ч.

Показания к применению

Цефотаксим применяют при тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваниях вызванных чувствительными микроорганизмами:

- инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов (за исключением энтерококковых);
- инфекции мочевыводящих и желчевыводящих путей, органов малого таза, акушерско-гинекологические инфекции (пиелит, пиелонефрит, цистит, уретрит, эндометрит, гонорея, в т.ч. вызванная микроорганизмами, выделяющими пенициллиназу). Цефотаксим, как и другие цефалоспорины, не активен в отношении *Chlamidia trachomatis*, поэтому когда цефалоспорины используются при лечении больных с воспалительными процессами органов малого таза, и хламидии являются одними из подозреваемых патогенов, должна быть назначена соответствующая антихламидийная терапия;
- инфекции кожи и мягких тканей (включая раневые, ожоговые и послеоперационные инфекции);
- инфекционно-воспалительные заболевания костей и суставов (в т.ч. остеомиелит);
- бактериемия, септицемия, эндокардит;
- интраабдоминальные инфекции, перитонит;
- бактериальный менингит (за исключением листериозного);
- инфекции на фоне иммунодефицитных состояний;
- для профилактики хирургических инфекций в пред- и послеоперационном периоде.

Способ применения и дозы

Препарат вводят в/м и в/в (струйно или капельно). Режим дозирования устанавливается индивидуально с учетом тяжести течения заболевания, вида возбудителя и его чувствительности к цефотаксиму.

Обычная доза цефотаксима для взрослых и детей старше 12 лет *при неосложненных инфекциях, а также при инфекциях мочевыводящих путей* – в/м или в/в, по 1 г каждые 8-12 ч; *при неосложненной острой гонорее* – в/м, 1 г однократно; *при инфекциях средней тяжести* – в/м или в/в, по 1–2 г каждые 12 ч; *при тяжелом течении инфекций, например при менингите* – в/в, по 2 г каждые 4–8 ч, максимальная суточная доза – 12 г. Недоношенным и новорожденным до 1 недели препарат вводят только в/в, 50 мг/кг каждые 12 ч; в возрасте 1–4 нед – в/в, 50 мг/кг каждые 8 ч; детям, массой тела до 50 кг – в/в или в/м, 50–180 мг/кг в 4–6 введений. *При тяжелом течении инфекций, в т.ч. менингите*, суточную дозу детям увеличивают до 100–200 мг/кг, в/м или в/в в 4–6 приемов, максимальная суточная доза – 12 г.

Цефотаксим выводится, в основном, почками, и риск токсических реакций на это средство может быть выше у пациентов с нарушенной функцией почек. В таком случае дозу цефотаксима уменьшают. При клиренсе креатинина 20 мл/мин и менее, дозу цефотаксима уменьшают в 2 раза.

Поскольку пожилые пациенты имеют большую вероятность снижения функции почек, у них может потребоваться снижение дозы и мониторинг почечной функции.

Для профилактики хирургических инфекции в пред- и постоперационном периоде цефотаксим вводят в/в в дозе 1 г за 30–90 мин до начала операции. При необходимости введение повторяют через 6–12 ч.

Особенности применения

Для в/м введения 0,5 г цефотаксима *ex tempore* разводят в 2 мл изотонического раствора натрия хлорида или стерильной воды для инъекций (соответственно 1 г цефотаксима разводят в 4 мл растворителя). Полученный раствор вводят глубоко в ягодичную мышцу. Для в/в струйного введения разовую дозу препарата разводят следующим образом: 0,5–1 г в 4 мл, 2 г в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят медленно, в течение 3–5 минут. При в/в капельном введении 1–2 г препарата разводят в 50–100 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы и вводят в течение 50–60 мин (скорость введения составляет 30–40 капель в 1 мин).

Для применения пригодны только прозрачные свежеприготовленные растворы препарата.

Побочное действие

Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль, головокружение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): сердечные аритмии (при быстром струйном введении), нейтропения, транзиторная лейкопения, гранулоцитопения, эозинофилия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, гипопротромбинемия, аутоиммунная гемолитическая анемия.

Со стороны органов ЖКТ: тошнота, рвота, боль в животе, диарея/запор, метеоризм, дисбактериоз, транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз, ЛДГ, ЩФ и билирубина в плазме крови; редко – псевдомембранный колит, стоматит, глоссит.

Со стороны мочеполовой системы: повышение концентрации азота мочевины и креатинина в плазме крови, интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, олигурия.

Аллергические реакции: сыпь, гиперемия, крапивница, эозинофилия, многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, озноб/лихорадка, ангионевротический отек, анафилактический шок.

Прочие: суперинфекция, вагинальный и оральный кандидоз; реакции в месте введения: при в/м введении – боль, уплотнение и воспаление тканей в месте введения; при в/в введении – флебит.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т.ч. к пенициллинам, другим цефалоспорином, карбапенемам), беременность (адекватных и строго контролируемых исследований не проведено), для в/м введения – детский возраст до 2,5 лет.

С осторожностью: кормление грудью (проникает в грудное молоко), период новорожденности (в/в введение допустимо по жизненным показаниям, когда ожидаемый терапевтический эффект превышает потенциальный риск); наличие в анамнезе энтероколита (особенно неспецифического язвенного колита), хроническая почечная недостаточность.

Передозировка

Симптомы: повышение уровней мочевины и креатинина (наиболее частые признаки передозировки), повышение нервно-мышечной возбудимости, судороги, тремор, энцефалопатия (особенно у пациентов с почечной недостаточностью).

Лечение: симптоматическое, поддержание жизненно важных функций. Специфический антидот отсутствует.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном приеме с аминогликозидами, полимиксином В и петлевыми диуретиками усиливается нефротоксичность. Увеличивает риск кровотечений при сочетании с антиагрегантами (в т.ч. НПВС).

Пробенецид замедляет экскрецию, повышает концентрацию в плазме и $T_{1/2}$ (возрастает вероятность побочных проявлений).

Фармацевтически несовместим с растворами других антибиотиков в одном шприце или одном инфузионном растворе.

Особенности применения

Применение во время беременности и в период лактации

Тератогенные эффекты

Репродуктивные исследования, проведенные у лабораторных животных, не подтвердили наличие эмбриотоксических и тератогенных эффектов. Хорошо контролируемые исследования у беременных женщин не проведены. Результаты репродуктивных исследований на животных не всегда соответствуют эффектам у человека.

Нетератогенные эффекты

В перинатальных и постнатальных опытах с крысами и щенками в группе, получавшей цефотаксим в дозе 1200 мг/кг/сутки, новорожденные животные имели меньший вес, чем в контрольной группе. Более низкий вес также наблюдался в дальнейшем.

Кормящие матери

Цефотаксим в низких концентрациях проникает в грудное молоко. Следует соблюдать осторожность при назначении цефотаксима кормящим матерям.

Меры предосторожности

Анафилактические реакции. Назначение цефалоспоринов требует сбора аллергологического анамнеза (аллергический диатез, реакции гиперчувствительности к бета-лактамым антибиотикам). Если у больного развилась реакция гиперчувствительности, то лечение должно быть прекращено. Использование цефотаксима строго противопоказано у пациентов с указанием в анамнезе на реакцию гиперчувствительности немедленного типа на цефалоспорины. В случае каких-либо сомнений присутствие врача при первом введении препарата обязательно ввиду возможной анафилактической реакции. Известна перекрестная аллергия между цефалоспоринами и пенициллинами, которая возникает в 5–10% случаев. У людей, в анамнезе которых имеются указания на аллергию к пенициллинам, препарат применяют с крайней осторожностью.

Псевдомембранозный колит. В первые недели лечения может возникать псевдомембранозный колит, проявляющийся тяжелой, длительной диареей. Диагноз подтверждается при колоноскопии и/или гистологическом исследовании. Это осложнение расценивают как весьма серьезное: немедленно прекращают введение препарата и назначают адекватную терапию, включающую пероральный прием ванкомицина или метронидазола.

Сочетание с нефротоксичными препаратами требует контроля функции почек, применение более 10 дней – контроля клеточного состава крови.

Пожилым и ослабленным больным следует назначить витамин К (профилактика гипокоагуляции).

Во время лечения цефотаксимом возможна ложноположительная проба Кумбса и ложноположительная реакция мочи на глюкозу (рекомендуется использование глюкозооксидазных методов определения глюкозы в крови).

Влияние на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами. Лекарственное средство вызывает головокружение и может нарушить способность к управлению автомобилем и работе с движущимися механизмами.

Упаковка

По 500 мг или 1000 мг во флаконы. Флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку.

Упаковка для стационаров: 40 флаконов с соответствующим количеством инструкций по применению в групповые коробки.

Цефтриаксона натриевая соль, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг и 1000 мг

Международное непатентованное название

Цефтриаксон.
Ceftriaxone.

Состав

Каждый флакон содержит: *активное вещество* – цефтриаксон (в виде цефтриаксона натриевой соли) – 500 мг или 1000 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Прочие бета-лактамы антибиотики.

Код АТХ: J01DD04.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Обладает антибактериальным бактерицидным действием. Ингибирует синтез клеточной стенки бактерий. Цефтриаксон устойчив к действию бета-лактамаз, продуцируемых большинством грамположительных и грамотрицательных бактерий. Обладает широким спектром действия. Активен в отношении грамположительных аэробов – *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus viridians*, *Streptococcus hovis*, грамотрицательных аэробов – *Aeromonas spp.*, *Alcaligenes spp.*, *Moraxella catarrhalis* (в т.ч. и штаммы, образующие бета-лактамазы), *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.* (некоторые штаммы, образующие пеницилиназу), *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella spp.* (в т.ч. *Klebsiella pneumoniae*), *Moraxella spp.*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae* (в т.ч. штаммы, образующие пеницилиназу), *Neisseria meningitis*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia spp.*, *Salmonella spp.* (в т.ч. *Salmonella typhi*), *Serratia spp.* (в т.ч. *Serratia marcescens*), *Shigella spp.*, *Vibrio spp.* (в т.ч. *Vibrio cholerae*), *Yersinia spp.* (в т.ч. *Yersinia enterocolitica*), анаэробов – *Bacteroides spp.* (в т.ч. некоторые штаммы *Bacteroides fragilis*), *Clostridium spp.* (кроме *Clostridium difficile*), *Fusobacterium spp.* (кроме *Fusobacterium mortiferum*, *Fusobacterium veritum*), *Gaffkya anaerobica*, *Peptostreptococcus spp.*, *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus*, *Borrelia burgdorferi*, *Burkholderia cepacia*, *Caphocytophaga SPP.*, *Escherichia coli*, *Pasteuralla multocida*, *Proteus penneri*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas spp.*

К цефтриаксону устойчивы штаммы *Staphylococcus spp.*, устойчивые к метициллину; штаммы *Enterococcus spp.* (*Enterococcus faecalis*), *Clostridium difficile*, *Bacteroides spp.*, продуцирующие бета-лактамазы.

Не гидролизуется R-плазмидными бета-лактамазами, а также большинством хромосомных пенициллиназ и цефалоспоринов, может действовать на мультирезистентные штаммы, толерантные к пенициллинам, цефалоспориновым первым поколениям и аминогликозидам. Приобретенная устойчивость некоторых штаммов бактерий обусловлена продуцированием бета-лактамазы, инактивирующей цефтриаксон («цефтриаксоназы»).

Фармакокинетика

Не всасывается из ЖКТ при приеме внутрь. После внутримышечного введения быстро и полно всасывается, биодоступность составляет 100%. Минимальные антимикробные концентрации обнаруживаются в течение 24 часов и более. Препарат хорошо проникает в органы, жидкости организма (перитонеальную, плевральную, спинномозговую, синовиальную), в костные и хрящевые ткани. Проходит через плаценту и в незначительных количествах проникает в грудное молоко (3–4%). Стабильная концентрация препарата достигается в течение 4 суток. C_{\max} после в/м введения достигается через 2–3 часа, после в/в введения – в конце инфузии. Стах после в/м введения цефтриаксона в дозе 0,5 г – 38 мкг/мл, 1 г – 76 мкг/мл; при в/в введении 0,5 г – 82 мкг/мл, 1 г – 151 мкг/мл, 2 г – 257 мкг/мл. У взрослых, после введения 50 мкг/кг, концентрация в спинномозговой жидкости во много раз превосходит МПК для наиболее распространенных возбудителей менингита. У детей с менингитом, после в/в введения препарата в дозе 50–75 мг/кг, $T_{1/2}$ составляет 4,3–4,6 часа. Обратимо связывается с альбумином (59–83%). Объем распределения у взрослых составляет 0,12–0,14 л/кг. (5,78–13,5 л), у детей – 0,3 л/кг. Плазменный Cl равен 0,58–1,45 л/ч, почечный – 0,32–0,73 л/ч. У взрослых $T_{1/2}$ составляет 6–9 часов, что позволяет применять препарат 1 раз в сутки. Период полувыведения у больных, находящихся на гемодиализе: при Cl креатинина 0–4 мл/мин – 14,7 часа; при Cl креатинина 5–15 мл/мин – 15,7 часа; при Cl креатинина 16–30 мл/мин – 11,4 часа; при Cl креатинина 31–60 мл/мин – 12,4 часа. У грудных детей впервые 8 дней жизни, а также у лиц старше 75 лет период полувыведения, в среднем, в два или в три раза больше, чем у взрослых молодого возраста. У больных с нарушением функции почек или печени фармакокинетика цефтриаксона изменяется незначительно, отмечается лишь небольшое увеличение периода полувыведения. Если нарушена только функция почек, возрастает выведение с желчью, если нарушена только функция печени, возрастает выведение через почки. Выводится почками 50–60% препарата в неизменном виде. 40–50% экскретируется вместе с желчью в кишечник, где далее биотрансформируется в неактивный метаболит. У новорожденных через почки выводится более 60% препарата.

Показания к применению

- Инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей (в т.ч. пневмония, абсцесс легких, эмпиема плевры, инфекции ЛОР-органов);
- инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов;
- инфекции органов брюшной полости (перитонит, воспалительные заболевания ЖКТ, желчевыводящих путей, холангит, эмпиема желчного пузыря);

- инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза и мочевыводящих путей (в т.ч. пиелит, пиелонефрит, цистит, простатит, эпидидимит);
- бактериальный менингит и эндокардит, сепсис, болезнь Лайма, шигеллез, сальмонеллез, сальмонеллоносительство, тифозная лихорадка;
- острая и осложненная гонорея, и другие инфекции, передающиеся половым путем (в т.ч. мягкий шанкр и сифилис);
- профилактика и лечение инфекций при хирургических вмешательствах.

Способ применения и дозы

В/м (глубоко в мышцу), в/в путем инъекции длительностью 2–4 минуты. Для взрослых и детей старше 12 лет суточная доза составляет 1–2 г. Максимальная суточная доза для взрослых – 4 г. Новорожденным в возрасте до 14 дней доза составляет 20–50 мг/кг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза – не более 50 мг/кг. Детям в возрасте от 15 дней и до 12 лет – 20–80 мг/кг 1 раз в сутки. У детей с массой 50 кг и выше препарат применяется в рекомендованных для взрослых дозах. Дозы 50 мг/кг массы тела и более необходимо назначать в виде в/в инфузии в течение 30 мин. Лечение следует продолжать в течение 2–3 дней после исчезновения клинических признаков инфекции. Продолжительность терапии – от 4 до 14 дней, при осложненных инфекциях может потребоваться более продолжительное лечение.

Для профилактики послеоперационных осложнений – однократно 1–2 г (в зависимости от степени опасности заражения) за 30–90 минут до начала операции.

При бактериальном менингите у грудных детей и детей младшего возраста (до 12 лет) лечение начинают с дозы 100 мг/кг (но не более 4 г) 1 раз в сутки. После идентификации возбудителя и определения его чувствительности дозу, можно соответственно уменьшить.

Продолжительность лечения зависит от возбудителя и может составлять от 4 дней для *Neisseria meningitidis* до 10–14 дней для чувствительных штаммов *Enterobacteriaceae*.

Инфекции кожи и мягких тканей: 50–75 мг/кг/сутки один раз в день или 25–37,5 мг/кг/сутки каждые 12 часов (не более 2 г/сутки). При среднем отите – в/м 50 мг/кг один раз в день, не более 1 г в сутки.

При гонорее препарат вводится в/м, 250 мг однократно.

Болезнь Лайма – 50 мг/кг (вышая суточная доза – 2 г) взрослым и детям один раз в сутки в течение 14 дней.

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью. У пациентов с нарушением функции почек нет необходимости уменьшать дозу, если функция печени остается нормальной. При хронической почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) суточная доза не должна превышать 2 г. У пациентов с нарушениями функции печени нет необходимости уменьшать дозу, если функция почек остается нормальной.

При сочетании тяжелой почечной и печеночной недостаточности следует регулярно определять концентрацию цефтриаксона в плазме и при необхо-

димости корректировать его дозу. Больным, находящимся на диализе, дополнительного введения препарата после диализа не требуется. Следует, однако, контролировать концентрацию цефтриаксона в сыворотке на предмет возможной коррекции дозы, поскольку скорость выведения у этих больных может снижаться. Суточная доза у диализных пациентов не должна быть выше 2 г.

Пожилые пациенты. Коррекция дозы не требуется при условии, что функции почек и печени не нарушены.

Побочное действие

Аллергические реакции: крапивница, сыпь, зуд, озноб, эритема, лихорадка, отеки, эозинофилия, анафилактический шок, сывороточная болезнь, абдоминальная боль, бронхоспазм; редко – аллергический пневмонит.

Местные реакции: при в/в введении – флебиты, болезненность, ощущение тепла, уплотнение по ходу вены; при в/м введении – болезненность, гиперемия в месте введения (ощущение тепла), стянутости или уплотнения в месте введения.

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль.

Со стороны мочеполовой системы: кандидомикоз, вагинит, олигурия; редко – нефролитиаз.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, нарушения вкуса, метеоризм, стоматит, глоссит, диарея, дисбактериоз, псевдомембранозный колит, панкреатит; редко – вздутие живота, «сладж-феномен» желчного пузыря.

Со стороны органов кроветворения: анемия, лейкопения, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, гранулоцитопения, тромбоцитоз, базофилия, гемолитическая анемия; редко – агранулоцитоз, моноцитоз.

Со стороны системы гемостаза: удлинение протромбинового времени.

Прочее: повышенное потоотделение, «приливы» крови, снижение АД, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, суперинфекции, гематурия, носовые кровотечения; редко – сердцебиение, судороги, сывороточная болезнь.

Лабораторные показатели: повышение активности печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия, гиперкреатинемия, повышение содержания мочевины, глюкозурия, наличие осадка в моче; редко – гематурия.

Противопоказания

Гиперчувствительность к цефтриаксону или к другим препаратам группы цефалоспоринов, пенициллинам, карбапенемам: беременность (I триместр), гипербилирубинемия новорожденных, гипоальбуминемия, ацидоз или сниженное связывание билирубина; новорожденные, которым показано в/в введение растворов, содержащих Ca^{2+} .

С осторожностью: почечная и/или печеночная недостаточность, кровотечения и заболевания желудочно-кишечного тракта (неспецифический язвенный колит, энтерит или колит, связанный с применением антибактериальных препаратов), недоношенные дети.

Передозировка

Симптомы: при длительном введении возможно возникновение аллергических реакций, диспептических расстройств.

Лечение: специфического антидота нет; лечение симптоматическое.

Особенности применения

Для внутримышечного введения 0,5 г препарата растворяют в 2 мл, а 1 г – в 3,5 мл 1% раствора лидокаина. Полученный раствор нельзя вводить внутривенно! При внутримышечном введении в одну ягодичную мышцу рекомендуется вводить не более 1 г препарата.

Для внутривенного введения препарат растворяют в стерильной воде для инъекций в соотношении 1:10 (0,5 г – в 5 мл; 1 г – в 10 мл). Вводят в/в медленно (в течение 2–4 мин).

Для внутривенной инфузии 2 г препарата растворяют в 40 мл раствора, свободного от ионов кальция (0,9% раствор NaCl, 5% или 10% раствор декстрозы, 5% раствор леулезы). Инфузия должна длиться не менее 30 минут.

Свежеприготовленные растворы препарата стабильны в течение 6 часов при комнатной температуре и в течение 24 часов при 2–8°C.

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

Влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами. В связи с возможностью развития головокружения следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем и другими потенциально опасными механизмами.

Меры предосторожности

При одновременной почечной и печеночной недостаточности у больных, находящихся на гемодиализе, следует регулярно определять концентрацию препарата в плазме. При длительном лечении контролировать гематологические показатели крови, показатели функционального состояния печени и почек. Следует соблюдать осторожность у пациентов с нарушениями функции почек при сопутствующем лечении с аминогликозидами и диуретиками.

В редких случаях при УЗИ желчного пузыря отмечаются затемнения (преципитаты кальциевой соли цефтриаксона), которые исчезают после прекращения лечения. При развитии симптомов или признаков, указывающих на возможное заболевание желчного пузыря, или при наличии УЗИ-признаков «сладж-феномена» рекомендуется прекратить введение препарата. При применении препарата описаны редкие случаи панкреатита, развившегося, возможно, вследствие обструкции желчных путей. У большинства пациентов имелись факторы риска застоя желчных путей (предшествующая терапия препаратом, тяжелые сопутствующие заболевания, полностью парентеральное питание); при этом нельзя исключить пусковую роль образования преципитатов в желч-

ных путях под влиянием цефтриаксона. Описаны случаи фатальных реакций в результате отложения цефтриаксон- Ca^{2+} преципитатов в легких и почках новорожденных.

Цефтриаксон не должен назначаться новорожденным (возраст до 28 дней включительно), если вводятся (либо предполагается введение) кальцийсодержащие внутривенные растворы.

Пациентам в возрасте старше 28 дней цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы могут вводиться последовательно при условии тщательного промывания инфузионных систем между введениями совместимым раствором. Интервал между введением цефтриаксона и Ca^{2+} – содержащих растворов должен составлять не менее 48 часов.

Цефтриаксон не должен вводиться одновременно с внутривенными кальцийсодержащими растворами через У-образный коннектор инфузионной системы любой возрастной группе.

При лечении цефтриаксоном могут отмечаться ложноположительные результаты пробы Кумбса, пробы на галактоземию, при определении глюкозы в моче (глюкозурию рекомендуется определять только ферментным методом).

Пожилым и ослабленным может потребоваться назначение витамина К.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Совместно с аминогликозидами обладает синергизмом в отношении многих грамотрицательных бактерий. Несовместим с алкоголем (возможны покраснение лица, спазм в животе и области желудка, тошнота, рвота, головная боль, снижение артериального давления, тахикардия, одышка). Нестероидные противовоспалительные препараты и другие ингибиторы агрегации тромбоцитов увеличивают вероятность кровотечения. При одновременном применении с петлевыми диуретиками и другими нефротоксичными препаратами возрастает риск развития нефротоксического эффекта.

Фармацевтически несовместим с растворами других противомикробных средств.

Бактериостатические антибиотики снижают бактерицидное действие цефтриаксона.

Упаковка

По 500 мг или 1000 мг во флаконы вместимостью 10 мл. Флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку.

Упаковка для стационаров: 40 флаконов с соответствующим количеством инструкций по применению в групповые коробки.

Цефепим, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг и 1000 мг

Международное непатентованное название

Цефепим.
Cefepime.

Состав

Один флакон содержит: *активное вещество* – цефепим (в виде цефепима гидрохлорида) – 500 мг или 1000 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные средства для системного применения. Бета-лактамы антибиотики. Цефалоспорины IV поколения.

Код АТХ: J01DE01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Действует бактерицидно, нарушая синтез клеточной стенки микроорганизмов. Обладает широким спектром действия. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая большинство штаммов, резистентных к аминогликозидам или цефалоспориновым антибиотикам III поколения. Цефепим высокоустойчив к действию большинства бета-лактамаз; обладает малым сродством в отношении бета-лактамаз, кодируемых хромосомными генами, быстро проникает в грамотрицательные бактерии. Отношение МБК (минимальная бактерицидная концентрация)/МПК для цефепима составляет менее 2 для более чем 80% изолятов всех чувствительных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Препарат активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов:

– аэробные грамположительные бактерии: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу); другие штаммы стафилококков, включая *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*; *Streptococcus pyogenes* (стрептококки группы А); *Streptococcus pneumoniae* (включая штаммы со средней устойчивостью к пенициллину – МПК от 0,1 до 0,3 мкг/мл); (стрептококки группы В), *Streptococcus viridians*.

Большинство штаммов энтерококков, например *Enterococcus faecalis* и метициллинустойчивых стафилококков резистентны к цефепиму.

– аэробные грамотрицательные бактерии: *Pseudomonas spp.*, включая *P. aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* (включая *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*), *Enterobacter spp.* (включая *E. agglomerans*), *Proteus spp.* (включая *P. mirabilis*, *P. vulgaris*), *Acinetobacter calcoaceticus (Iwofii)*, *Citrobacter spp.* (включая *C. diversus*,

C. freundii), *Haemophilus influenza* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу), *Hafnia alvei*, *Morganella morganii*, *Moraxella catarrhalis* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу), *Neisseria gonorrhoeae* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу), *Providenciaci spp.* (включая *P.rettgeri*, *P.stuartii*), *Serratia* (включая *S. marcescens*).

Цефепим неактивен в отношении многих штаммов *Stenotrophomonas* (ранее *Xanthomonas maltophilia* и *Pseudomonas maltophilia*).

Цефепим неактивен в отношении большинства штаммов *Clostridium*.

Фармакокинетика

Время достижения максимальной концентрации при в/в и в/м введении в дозе 0,5 г – к концу инфузии и 1–2 часа соответственно. Средние максимальные (С_{max}) концентрации цефепима в плазме крови при в/в введении в дозе 0,25 г; 0,5 г; 1 г и 2 г – 18, 39, 82 и 164 мкг/мл соответственно; при однократном в/м введении в дозе 0,5 г; 1 г и 2 г – 14, 30 и 57 мкг/мл соответственно, время достижения средней терапевтической концентрации в плазме 12 часов. Средняя терапевтическая концентрация при в/в введении – 0,7 мкг/мл; при в/м введении 0,2 мкг/мл. Терапевтические концентрации цефепима достигаются в моче, желчи, перитонеальной жидкости, слизистом секрете бронхов, мокроте, простате, аппендиксе и желчном пузыре. Объем распределения – 0,25 л/кг, у детей от 2 месяцев до 16 лет – 0,33 л/кг. Метаболизируется в печени и почках на 15% с образованием N-метилпирролидина, который быстро превращается в соответствующий N-оксид. Около 80% цефепима экскретируется с мочой в неизмененном виде главным образом за счет клубочковой фильтрации; менее 1% введенной дозы обнаруживается в моче в форме N-метилпирролидина. Связывание цефепима с белками сыворотки крови составляет менее 19% и не зависит от концентрации антибиотика в крови. Фармакокинетические параметры цефепима у детей после в/в введения в дозе 50 мг/кг сравнимы с экспозицией у взрослых после в/в дозы 2 г. Абсолютная биодоступность цефепима у 8 пациентов после в/м инъекции в дозе 50 мг/кг составляла 82,3 (±15)%. Проникает в грудное молоко.

Общий клиренс препарата составляет 120 мл/мин. Средний почечный клиренс цефепима составляет 110 мл/мин. Фармакокинетика цефепима существенно не изменяется у больных с нарушенной функцией печени или муковисцидозом (коррекции дозы не требуется); при почечной недостаточности период полувыведения цефепима увеличивается, при этом наблюдается линейная зависимость между общим клиренсом цефепима и клиренсом креатинина. Период полувыведения цефепима 2 часа; при проведении гемодиализа составляет 13 ч, при непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе – 19 ч. Не кумулирует в организме.

Исследования фармакокинетики у *пожилых лиц* (65 лет и старше) установили уменьшение общего клиренса цефепима в зависимости от клиренса креатинина. Поэтому дозы цефепима у пожилых людей должны корректироваться по мере необходимости, если клиренс креатинина пациента составляет 60 мл/мин или меньше.

Показания к применению

Цефепим применяют при бактериальных инфекциях, вызванных чувствительными микроорганизмами:

- Пневмония (умеренной и тяжелой степени).
- Неосложненные и осложненные инфекции мочевыводящих путей (в том числе пиелонефрит) тяжелой степени, вызванные *Escherichia coli* или *Klebsiella pneumoniae*, или легкой и умеренной степени тяжести, вызванные *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, или *Proteus mirabilis*, включая случаи, связанные с сопутствующей бактериемией этими микроорганизмами.
- Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей.
- Осложненные интраабдоминальные инфекции (в сочетании с метронидазолом).
- Фебрильная нейтропения.

Цефепим показан в качестве монотерапии для эмпирического лечения у пациентов с фебрильной нейтропенией. У пациентов с высоким риском тяжелой инфекции (в том числе у пациентов с недавней трансплантацией костного мозга, с гематологическими злокачественными опухолями, с тяжелой или длительной нейтропенией).

Способ применения и дозы

Препарат вводят взрослым и детям с массой тела более 40 кг в/в (медленно в течение 30 минут) и в/м (глубоко в мышцу). Режим дозирования устанавливается индивидуально с учетом тяжести течения заболевания, вида возбудителя и его чувствительности к цефепиму

Рекомендованные дозы препарата для пациентов с клиренсом креатинина более чем 60 мл/мин

Тип инфекции	Доза	Частота введения препарата	Продолжительность (дни)
Взрослые			
Пневмония (от умеренной до тяжелой), вызванная <i>S.pneumoniae</i> *, <i>P. eruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacter species</i>	1–2 г в/в	Каждые 12 ч	10
Фебрильная нейтропения	2 г в/в	Каждые 8 ч	7**
От легкой до умеренной степени, неосложненные или осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит, вызванные <i>E. coli</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>P. mirabilis</i> *	0,5–1 г в/в, в/м***	Каждые 12 ч	7-10

Тяжелые неосложненные или осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит, вызванные <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> *	2 г в/в	Каждые 12 ч	10
От умеренной до тяжелой степени, неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i>	2 г в/в	Каждые 12 ч	10
Осложненные интраабдоминальные	2 г в/в	Каждые 12 ч	7-10
Детям (от 2 месяцев до 16 лет): Максимальная доза для детей не должна превышать рекомендуемую дозу для взрослых. Обычная рекомендуемая доза детям с массой тела до 40 кг при осложненных или неосложненных инфекциях мочевых путей (включая пиелонефрит), неосложненных инфекциях кожи и кожных структур, пневмонии, а также при эмпирическом лечении нейтропенической лихорадки составляет 50 мг/кг каждые 12 часов (больным с нейтропенической лихорадкой каждые 8 часов).			

**Или до излечения нейтропении. У пациентов, у которых прошла лихорадка, но у которых остается нейтропения в течение более чем 7 дней, необходимо пересмотреть частоту приема препарата.

*** Внутримышечный путь введения используется только для от легкой до умеренной степени, неосложненной или осложненной инфекции мочевыводящих путей, вызванной *E. coli*, когда внутримышечный путь введения является наиболее подходящим.

Пациенты с нарушенной функцией печени:

Нет необходимости в корректировке дозы препарата у пациентов с нарушенной функцией печени.

Пациенты с нарушенной функцией почек:

У пациентов с клиренсом креатинина менее или равном 60 мл/мин, доза препарата должна быть скорректирована, с учетом более медленной скорости выведения препарата почками. Рекомендованная начальная доза лекарственного средства должна быть такой же, как у пациентов с нормальной функцией почек, за исключением пациентов, находящихся на гемодиализе.

Рекомендуемые поддерживающие дозы препарата для взрослых пациентов с нормальной и нарушенной функцией почек и для пациентов, находящихся на гемодиализе, представлены ниже в таблице

Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза препарата			
Более, чем 60 (рекомендована нормальная доза препарата)	500 мг, каждые 12 ч	1 г, каждые 12 ч	2 г, каждые 12 часов	2 г, каждые 8 часов
30–60	500 мг, каждые 24 ч	1 г, каждые 24 ч	2 г, каждые 24 часа	2 г, каждые 12 часов
11–29	500 мг, каждые 24 ч	500 мг, каждые 24 ч	1 г, каждые 24 ч	2 г, каждые 24 ч
Менее, чем 11	250 мг, каждые 24 ч	250 мг, каждые 24 ч	500 мг, каждые 24 ч	1 г, каждые 24 ч
Непрерывный амбулаторный перитонеальный диализ	500 мг, каждые 48 ч	1 г, каждые 48 ч	2 г, каждые 48 ч	2 г, каждые 48 ч
Гемодиализ	1 г в день, затем 500 мг каждые 24 ч, после 1 г каждые 24 ч.			

Когда имеются только данные по стационарной концентрации креатинина сыворотки, можно пользоваться следующей формулой для определения клиренса креатинина:

Мужчины: Креатининовый клиренс (мл/мин) = вес (кг) × 140 – возраст/72 × креатинин сыворотки (мг/дл).

Женщины: вышеприведённое значение × 0,85 .

У больных, находящихся на гемодиализе, за 3 часа удаляется из организма приблизительно 68% общего количества цефепима. По завершении каждого сеанса диализа необходимо вводить повторную дозу, равную исходной дозе.

Данные о корректировке дозы в педиатрической практике для детей с нарушенной функцией почек отсутствуют. Однако, поскольку фармакокинетика схожа у взрослых пациентов и у детей, у *детей с нарушениями функции почек* рекомендуются такие же изменения режима дозирования, как и взрослым, в соответствии с приведенной выше таблицей.

Побочное действие

Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль, головокружение, астения, парестезия, бессонница, чувство беспокойства, спутанность сознания, судороги, галлюцинации, кома.

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): тахикардия, отдышка, периферические отеки, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, эозинофилия, панцитопения, гемолитическая анемия, апластическая анемия, кровотечения.

Со стороны дыхательной системы: кашель.

Со стороны органов ЖКТ: тошнота, рвота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, псевдомембранозный энтероколит, нарушения функции печени (включая холестаза).

Со стороны мочеполовой системы: вагинит, нарушение функции почек, олигурия, токсическая нефропатия.

Аллергические реакции: сыпь (в том числе эритематозные высыпания), зуд, лихорадка, анафилактические реакции, положительная реакция Кумбса, эозинофилия, многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, редко – токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Прочие: реакции в месте введения: при в/м введении – боль, уплотнение и воспаление тканей в месте введения; при в/в введении – флебит; боли в спине и горле, повышенное потоотделение, развитие суперинфекции, кандидоз.

Лабораторные показатели: снижение гематокрита; увеличение протромбинового времени, повышение концентрации мочевины, креатинина, билирубина; повышение плазменного уровня кальция, повышение активности печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ) и щелочной фосфатазы, увеличение или уменьшение уровня фосфора в крови.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т.ч. к пенициллинам, другим цефалоспорином, бета-лактамам антибиотикам, L-аргину).
С осторожностью: беременность, кормление грудью (проникает в грудное молоко), заболевания желудочно-кишечного тракта (в том числе в анамнезе): язвенный колит, региональный энтерит или антибиотико-ассоциированный колит; хроническая почечная недостаточность.

Передозировка

Симптомы: повышение нервно-мышечной возбудимости, судороги, энцефалопатия (нарушение сознания, в том числе спутанность сознания, галлюцинации, ступор и кома, особенно у пациентов с почечной недостаточностью), миоклонус.

Лечение: гемодиализ.

Особенности применения

Использование в педиатрии. Профиль безопасности применения препарата у детей и у взрослых одинаков. Безопасность и эффективность применения

препарата у детей в возрасте до 2 месяцев не установлена. Препарат рекомендуется применять у детей с 2 месяцев.

В/в путь введения предпочтителен для больных с тяжелыми или угрожающими жизни инфекциями, особенно при угрозе шока.

Для в/в введения цефепим растворяют в стерильной воде для инъекций, 5% растворе декстрозы или 0,9% растворе натрия хлорида для инъекций. Для в/м введения – в стерильной воде для инъекций с парабеном или бензиловым спиртом, 0,5% или 1% растворе лидокаина гидрохлорида. Приготовленный раствор хранить не более 24 ч при комнатной температуре или в течение 7 дней – в холодильнике. Изменение цвета не влияет на активность препарата.

Применение во время беременности и в период лактации. С особой осторожностью применять во время беременности и в период лактации (на время лечения грудное вскармливание необходимо прекратить), если польза для матери превышает риск для плода и ребенка.

Меры предосторожности

У пациентов с клиренсом креатинина равным или менее 60 мл/мин, следует корректировать дозу Цефепима. Длительность лечения и дозировка должна определяться степенью почечной недостаточности, тяжестью инфекции и чувствительностью возбудителей. Во время постмаркетинговых наблюдений были зарегистрированы серьезные нежелательные явления, в том числе опасные для жизни или смертельные: энцефалопатия (нарушение сознания, в том числе спутанность сознания, галлюцинации, ступор и кома), миоклонус, судороги. Большинство случаев произошло у пациентов с нарушениями функций почек, которые получили дозы цефепима, превысившие рекомендуемые. В некоторых случаях энцефалопатия наблюдалась у пациентов, получавших дозы в соответствии с функциональным состоянием их почек. В большинстве случаев симптомы нейротоксичности были обратимы и разрешились после прекращения лечения цефепимом и/или после гемодиализа. Лечение антибактериальными агентами изменяет нормальную флору толстой кишки и приводит к избыточному росту *C.difficile*. При использовании почти всех антибактериальных препаратов, в том числе цефепима, встречались случаи диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, от умеренной до тяжелой степени, с фатальным исходом. *C. difficile* производит токсины А и В, которые способствуют развитию диареи. Эти штаммы *C. difficile* являются причиной повышенной заболеваемости и смертности, так как вызванные ими инфекции могут быть рефрактерными к антибактериальной терапии. У всех пациентов с антибиотик-ассоциированной диареей следует помнить о высоком риске диареи, вызванной *C. difficile*. Если диарея подозревается или подтверждается, лечение цефепимом следует прекратить и назначить соответствующую терапию. Назначение цефепима при отсутствии доказанной или подозреваемой бактериальной инфекции или с профилактической целью увеличивает риск развития лекарственно-устойчивых бактерий. Как для других противомикробных препаратов, длительное применение цефепима может привести к чрезмерно быстрому росту нечувствитель-

ных микроорганизмов. Повторная оценка чувствительности имеет большое значение. Если во время терапии происходит суперинфекция, соответствующие меры должны быть приняты. Многие цефалоспорины, включая цефепим, приводят к уменьшению активности протромбина. В группу риска входят больные с почечной или печеночной недостаточностью или плохим питанием, а также пациенты, получающие длительный курс антибактериальной терапии. Пациентам группы риска следует контролировать протромбиновое время и вводить экзогенный витамин К. Во время лечения препаратами цефепима были зарегистрированы положительные тесты прямой реакции Кумбса. Это следует учитывать при тестировании новорожденных, матери которых получили цефалоспориновый антибиотик до родов. Цефепима гидрохлорид следует назначать с осторожностью у лиц с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в анамнезе, особенно колитом. Безопасность и эффективность цефепима у детей установлена при лечении неосложненных и осложненных инфекций мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), неосложненных инфекциях кожи и мягких тканей, пневмонии, а также для эмпирической терапии фебрильной нейтропении в возрастных группах от 2 месяцев до 16 лет. Использование цефепима в этих возрастных группах подтверждают данные адекватных и хорошо контролируемых исследований у взрослых с дополнительными фармакокинетическими исследованиями. Безопасность и эффективность у детей в возрасте до 2-х месяцев не установлена. Пациентам, у которых имеется менингеальное обсеменение из отдаленных очагов инфекции или подозревается менингит, следует назначить альтернативный антибиотик с доказанной клинической эффективностью при этой патологии.

Клиническая эффективность и безопасность лекарственного средства у пациентов пожилого возраста сопоставимы с клинической эффективностью и безопасностью у пациентов других возрастных групп. Серьезные нежелательные явления встречались у пожилых пациентов с почечной недостаточностью и нескорректированными дозами цефепима. Этот препарат, как известно, существенно выделяется через почки, и риск развития токсических реакций от препарата, в том числе опасных для жизни или смертельных, может быть выше у пациентов с нарушенной функцией почек. Поскольку у пожилых пациентов более вероятно снижение функции почек, у них следует проявлять осторожность в выборе дозы и контролировать функциональное состояние почек.

Применение цефепима может привести к ложноположительной реакции на глюкозу в моче. Рекомендуется использовать тесты, основанные на ферментативных оксидазных реакциях.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами. Из-за возможного нарушения сознания и головокружения в период лечения следует 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

Фармацевтически несовместим с другими противомикробными препаратами и гепарином. При необходимости одновременного назначения следует вводить каждый антибиотик отдельно. При одновременном приеме с аминоклизидами, полимиксином и петлевыми диуретиками усиливается нефротоксичность, ототоксичность, повышается концентрация цефепима в сыворотке крови, удлиняется период полувыведения. НПВП замедляют выведение цефалоспоринов, увеличивается риск развития кровотечений. При одновременном назначении с бактерицидными антибиотиками (аминогликозиды) проявляется синергизм, с бактериостатическими (макролиды, тетрациклины, хлорамфеникол) – антагонизм.

Несовместим с раствором метронидазола (перед введением раствора метронидазола для профилактики инфекции при хирургических операциях следует промыть инфузионную систему от раствора цефепима).

Упаковка

По 500 мг или 1000 мг во флаконы стеклянные вместимостью 10 мл. 1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку.

Упаковка для стационаров: по 40 флаконов с соответствующим количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона.

Ванкомицин, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий 500 мг и 1000 мг

Международное непатентованное название

Ванкомицин.
Vancomycine.

Состав

Каждый флакон содержит: *активное вещество* – ванкомицин (в виде ванкомицина гидрохлорида в пересчете на 100% вещество) – 500 мг или 1000 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Антибиотик, гликопептид.

Код АТХ: J01XA01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Антибактериальное средство, продуцируется *Amycolatopsis orientalis*, действует бактерицидно на большинство микроорганизмов (на энтерококки - бактериостатически). Блокирует синтез клеточной стенки бактерий в участке, отличном от того, на который действуют пенициллины и цефалоспорины (не конкурирует с ними за участки связывания), прочно связываясь с D-аланил-D-аланиновой частью предшественника клеточной стенки, что приводит к лизису клетки. Способен также изменять проницаемость клеточных мембран бактерий и избирательно тормозить синтез РНК. Активен в отношении грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus spp.* (включая пенициллиназообразующие и метициллинорезистентные штаммы), *Streptococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae* (включая штаммы, резистентные к пенициллину), *Corynebacterium spp.*, *Enterococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Actinomyces spp.* Проявляет наиболее выраженное антибактериальное действие при pH8, при снижении pH до 6 эффект резко уменьшается. Активно действует только на микроорганизмы, находящиеся в стадии размножения. Устойчивы почти все грамотрицательные бактерии, *Mycobacterium spp.*, грибы, вирусы, простейшие. Не имеет перекрестной резистентности с др. антибиотиками.

Фармакокинетика.

Плохо абсорбируется при приеме внутрь. При интраперитонеальном введении возможно системное всасывание до 60% (при введении в дозе 30 мг/кг концентрация в плазме – около 10 мг/кг). Около 60% дозы абсорбируется через 6 ч. Связь с белками плазмы – 55%. После в/в введения объем распределения – 0,39–0,92 л/кг. Максимальная концентрация после в/в инфузии 500 мг – 49 мкг/мл через 30 мин и 20 мкг/кг через 1–2 ч; после в/в инфузии 1 г – 63 мкг/мл через 60 мин и 23–30 мкг/мл через 1–2 ч. Терапевтические концентрации определя-

ются в асцитической, синовиальной, плевральной и перикардиальной жидкостях, в жидкости перитонеального диализата, в моче, ткани ушка предсердия. Не проникает через ГЭБ (при менингите обнаруживается в ликворе в терапевтических концентрациях). Проникает через плаценту. Выделяется с грудным молоком. Практически не метаболизируется. Период полувыведения ($T_{1/2}$) при нормальной функции почек: взрослые – около 6 ч (4–11 ч), новорожденные – 6–10 ч, грудные дети – 4 ч, дети более старшего возраста – 2–3 ч; $T_{1/2}$ при хронической почечной недостаточности (олигурия или анурия) у взрослых – 6–10 дней. При многократном введении возможна кумуляция, 75–90% препарата выводится почками путем пассивной фильтрации впервые 24 ч; у пациентов с удаленной или отсутствующей почкой выводится медленно и механизм выведения неизвестен. В небольших и умеренных количествах может выводиться с желчью. В незначительных количествах выводится при гемодиализе или перитонеальном диализе.

Показания к применению

Эндокардит

Ванкомицин эффективен как при монотерапии, так и в комбинации с аминогликозидами для лечения эндокардита, вызываемого *Streptococcus viridans* или *S. bovis*. При эндокардите, вызванном энтерококками (например, *E. faecalis*), ванкомицин эффективен только в сочетании с аминогликозидами. Имеются сведения о том, что ванкомицин эффективен при лечении дифтероидного эндокардита. Ванкомицин успешно применяется в сочетании с рифампицином, аминогликозидами или с обоими антибиотиками при раннем эндокардите, обусловленном *S. epidermidis* или *diphtheroidis*, после протезирования клапана. В отдельных случаях ванкомицин показан для профилактики эндокардита.

Сепсис

Инфекции костей и суставов

Инфекции нижних отделов дыхательного тракта

Инфекции кожи и мягких тканей

Ванкомицин может также применяться при инфекциях, вызванных грамположительными микроорганизмами в случаях:

- аллергии к пенициллину;
- непереносимости или отсутствию ответа на лечение другими антибиотиками, включая пенициллины или цефалоспорины;
- инфекций, вызванных микроорганизмами, чувствительными к ванкомицину, но устойчивыми к другим антимикробным препаратам.

Псевдомембранозный колит – как раствор для приема внутрь (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Способ применения и дозы

Препарат вводят только внутривенно (внутримышечные инъекции болезненны) со скоростью не более 10 мг/мин; продолжительность инфузии должна быть не менее 60 мин.

Взрослым – по 0,5 г или 7,5 мг/кг каждые 6 часов, либо по 1 г или 15 мг/кг каждые 12 часов.

Новорожденным детям – по 15 мг/кг, а затем 10 мг/кг каждые 12 часов; у детей в возрасте 1 месяца применяют ту же дозу каждые 8 часов.

Дети старше 1 месяца – по 10 мг/кг каждые 6 часов или по 20 мг/кг каждые 12 часов.

Пациентам с нарушенной функцией почек необходимо индивидуально подбирать дозу. Для подбора дозы ванкомицина для этой группы больных можно использовать уровень креатинина сыворотки. У пожилых пациентов ванкомицин имеет более низкий клиренс и больший объём распределения. У этой группы подбор дозы целесообразно проводить на основании концентраций ванкомицина в сыворотке. У недоношенных детей и у пожилых больных в результате сниженной функции почек может потребоваться значительное снижение дозы. Следует регулярно контролировать концентрацию ванкомицина в сыворотке. В приведённой ниже таблице указаны дозы ванкомицина в зависимости от клиренса креатинина.

Таблица доз ванкомицина для больных с нарушенной функцией почек

Клиренс креатинина мл/мин	Доза ванкомицина мг/24 часа
100	1545
90	1390
80	1235
70	1080
60	925
50	770
40	620
30	465
20	310
10	155

Эту таблицу нельзя применять для определения дозы препарата при анурии. Таким пациентам следует назначать начальную дозу 15 мг/кг массы тела для быстрого создания терапевтических концентраций препарата в сыворотке. Доза, необходимая для поддержания стабильной концентрации препарата, составляет 1,9 мг/кг/24 часа. Больным с выраженной почечной недостаточностью целесообразно вводить поддерживающие дозы 250–1000 мг один раз в несколько дней (при КК 10–50 мл/мин – 1 г каждые 3–7 дней, менее 10 мл/мин – 1 г каждые 7–14 дней). При анурии рекомендуется доза 1 г каждые 7–10 дней.



Инструкции по приготовлению раствора для внутривенного введения

Раствор для инъекций готовят непосредственно перед введением препарата. Для этого во флакон с сухим, стерильным порошком ванкомицина добавляют необходимый объём воды для инъекций, чтобы получить раствор с концентрацией 50 мг/мл.

ТРЕБУЕТСЯ ДАЛЬНЕЙШЕЕ РАЗВЕДЕНИЕ приготовленного раствора.

Приготовленные растворы ванкомицина перед введением подлежат дальнейшему разведению до концентрации не более 5 мг/мл. Требуемую дозу, разведённого вышеуказанным образом ванкомицина, следует вводить путём дробных внутривенных инфузий в течение не менее 60 минут. В качестве растворителей можно использовать 5% раствор декстрозы для инъекций или 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций. Перед инъекцией приготовленный раствор для парентерального введения следует проверять визуально, если это возможно, на наличие механических примесей и изменение цвета.

Приготовление раствора для приёма внутрь

Ванкомицин может применяться перорально для лечения псевдомембранозного колита, вызванного

C. Difficile, вследствие применения антибиотиков, а также для лечения стафилококкового энтероколита. Внутривенное введение ванкомицина не имеет преимуществ для лечения данных заболеваний. Ванкомицин не эффективен при приёме внутрь в случае других типов инфекций. Соответствующую дозу (взрослые – по 0,5–2 г 3–4 раза, дети – 0,04 г/кг 3–4 раза) можно приготовить в 30 мл воды и дать больному выпить её или ввести через зонд. Для улучшения вкуса раствора к нему можно добавлять обычные пищевые сиропы. Продолжительность лечения – 7–10 дней.

Побочное действие

Постинфузионные реакции (вследствие быстрого введения): анафилактические реакции (снижение АД, бронхоспазм, диспноэ, кожная сыпь, зуд), синдром «красного человека», связанный с высвобождением гистамина (озноб, лихорадка, учащенное сердцебиение, гиперемия верхней половины туловища и лица, спазм мышц грудной клетки и спины).

Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность (вплоть до развития почечной недостаточности) чаще при комбинации с аминогликозидами или при назначении более 3 нед в высоких концентрациях, проявляющаяся повышением концентрации креатинина и азота мочевины. Редко – интерстициальный нефрит.

Со стороны органов пищеварения: тошнота, псевдомембранозный колит.

Со стороны органов чувств: ототоксичность – снижение слуха, вертиго, звон в ушах.

Со стороны органов кроветворения: обратимая нейтропения, преходящая тромбоцитопения, редко – агранулоцитоз.

Местные реакции (при нарушении правил инфузии): флебит, боль в месте введения, некроз тканей в месте введения.

Аллергические реакции: лихорадка, тошнота, озноб, эозинофилия, сыпь (включая эксфолиативный дерматит), злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), васкулит.

Противопоказания

Гиперчувствительность, период лактации, неврит слухового нерва, беременность (I триместр).

С осторожностью: Нарушение слуха (в т.ч. в анамнезе), почечная недостаточность, беременность (II и III триместры).

Передозировка

Симптомы: усиление выраженности побочных явлений.

Лечение: Корректирующая терапия, направленная на поддержание клубочковой фильтрации. Ванкомицин плохо удаляется при проведении диализа. Имеются сведения о том, что гемофильтрация и гемоперфузия через полисульфоновую ионообменную смолу приводит к увеличению клиренса ванкомицина.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном назначении с местными анестетиками у детей могут появиться эритематозные высыпания и гиперемия кожных покровов лица, у взрослых – нарушение внутрисердечной проводимости. Не рекомендуется одновременное назначение с нефро- и ототоксичными ЛС (аминогликозиды, амфотерицин В, АСК или др. салицилаты, бацитрацин, буметанид, капреомицин, кармустин, паромомицин, циклоспорин, «петлевые» диуретики, полимиксин В, цисплатин, этакриновая кислота). Колестирамин снижает эффективность. Антигистаминные ЛС, меклозин, фенотиазины, тиоксантены могут маскировать симптомы ототоксического действия ванкомицина (шум в ушах, вертиго). Общие анестетики и векурония бромид – риск снижения АД или развития нервно-мышечной блокады. Инфузия ванкомицина возможна минимум за 60 мин до их введения.

Раствор ванкомицина имеет низкий рН, что может вызвать физическую или химическую нестабильность при смешивании с другими растворами. Следует избегать смешивания со щелочными растворами. Растворы ванкомицина и бета-лактамов антибиотиков являются физически несовместимыми при смешивании. Вероятность преципитации возрастет с увеличением концентрации ванкомицина. Необходимо адекватно промыть внутривенную систему между применениями данных антибиотиков. Кроме того, рекомендуется снизить концентрацию ванкомицина до 5 мг/мл и менее.

Меры предосторожности

Применение во II–III триместре беременности возможно только по «жизненным» показаниям. При назначении недоношенным и нормальным ново-

рожденным желателен контроль за концентрацией в сыворотке крови. При одновременном приеме с общими анестетиками увеличивается частота побочных эффектов, поэтому ванкомицин лучше вводить перед общей анестезией. В период лечения необходимо проведение аудиограммы, определение функции почек (анализ мочи, показатели креатинина и азота мочевины). Желательно определять концентрации ванкомицина в сыворотке крови (при почечной недостаточности, у пациентов старше 60 лет). Максимальные концентрации не должны превышать 40 мкг/мл, а минимальные – 10 мкг/мл. Концентрации свыше 80 мкг/мл считаются токсичными. Для больных с почечной недостаточностью дозы ванкомицина должны подбираться индивидуально.

Быстрое введение (например, в течение нескольких минут) ванкомицина может сопровождаться выраженным понижением артериального давления и в редких случаях, остановкой сердца. Ванкомицин следует вводить в виде разведенного раствора в течение не менее 60 минут, чтобы избежать побочных реакций, связанных с инфузией. Ванкомицин следует назначать с осторожностью пациентам с аллергией на тейкопланин, т.к. были зарегистрированы случаи перекрестной аллергии.

Ванкомицин является «раздражающим агентом», поэтому диффузия растворенного препарата через сосудистую стенку может вызвать некроз прилегающих тканей. Могуч наблюдаться тромбофлебиты, хотя вероятность их развития может быть уменьшена за счет медленного введения разбавленных растворов (2,5-5 г/л) и чередования мест введения препарата.

Упаковка

По 500 мг во флаконы в упаковке № 1, № 40 или 1000 мг во флаконы № 1, № 40.

Капреомицин, лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций 1000 мг

Международное непатентованное название

Капреомицин.
Capreomycin.

Состав

Каждый флакон содержит: *активное вещество* – капреомицин (в виде капреомицина сульфата) – 1000 мг

Фармакотерапевтическая группа

Средство для лечения туберкулеза, антибиотик.

Код АТХ: J04AB30.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противотуберкулезное средство, полипептидный антибиотик, продуцируемый *Streptomyces capreolus* (МПК – 1,25–2,5 мг/л при определении в жидкой среде). Представляет собой комплекс из 4 микробиологически активных компонентов, структура которых полностью не установлена. Смесь капреомицинов IA, IB, IIA и IIB имеет примерное процентное отношение 25, 67, 3 и 6%. Применяется в форме капреомицина сульфата.

Избирательно активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, локализирующихся вне- и внутри клетки. Ингибирует синтез белка в бактериальной клетке, оказывает бактериостатическое действие. При монотерапии быстро вызывает появление резистентных штаммов; отмечается перекрестная устойчивость к канамицину, виомицину и в некоторых случаях к амикацину и неомицину. Перекрестной резистентности не наблюдалось между капреомицином и изониазидом, аминсалициловой кислотой, циклосерином, стрептомицином, этионамидом и этамбутолом.

Фармакокинетика

Практически не всасывается из желудочно-кишечного тракта (менее 1%), поэтому применяется парентерально. При внутримышечном введении в дозе 1 г C_{max} в плазме (20–47 мг/л) достигается через 1–2 ч, и через 10 ч концентрация составляет 4 мг/л. После внутривенной однократной инфузии и дозе 1 г C_{max} составляет 30–50 мг/л. АУС при внутривенном и внутримышечном введении одинакова. Не проходит через гематоэнцефалический барьер, проникает через плацентарный барьер. Не метаболизируется, экскретируется в неизменном виде, преимущественно почками (в течение 12 ч – 50–60% дозы) путем клубочковой фильтрации и в небольших количествах – с желчью. Концентрация в моче в течение 6 ч после введения в дозе 1 г составляет в среднем 1,68 мг/мл (средний объем мочи 228 мл).

$T_{1/2}$ составляет 3–6 ч. У пациентов с нормальной функцией почек не кумулирует при ежедневном введении в дозе 1 г в течение 30 дней. При нарушении функции почек $T_{1/2}$ увеличивается и проявляется тенденция к кумуляции.

Показания к применению

Лечение легочных форм туберкулеза, вызванных чувствительными к нему штаммами *Mycobacterium tuberculosis*, в том случае, если противотуберкулезные препараты первого ряда (изониазид, рифампин, этамбутол, аминосалициловая кислота, стрептомицин) неэффективны, или же не могут применяться из-за токсического действия, или отсутствия устойчивых туберкулезных бактерий.

Способ применения и режим дозирования

Средняя доза составляет 1 г/сутки (не следует превышать дозу 20 мг/кг/сутки). Препарат вводят внутривенно или внутримышечно ежедневно на протяжении 60 или 120 дней, а затем – по 1 г любым из двух способов 2–3 раза в неделю. Лечение туберкулеза следует продолжать в течение 12–24 мес. Если нет возможности вводить препараты для инъекций, то при выписке больного из больницы их следует заменить на пероральные формы.

Больным с нарушением функции почек проводят коррекцию дозы и интервала между введениями в зависимости от клиренса креатинина (см. таблицу), чтобы достичь среднего равновесного уровня капреомицина в плазме 10 мг/л. Чем более выражены изменения почек, тем предпочтительнее длительные интервалы между введениями.

Расчет дозы препарата для достижения среднего равновесного уровня капреомицина в плазме крови 10 мг/л, с учетом клиренса креатинина

КК (мл/мин)	Клиренс капреомицина (л/кг/ч × 102)	Период полувыведе- дения	Доза (мг/кг) для следующих интервалов между введениями		
			24 ч	48 ч	72 ч
0	0.54	55.5	1.29	2.58	3.87
10	1.01	29.4	2.43	4.87	7.3
20	1.49	20	3.58	7.16	10.7
30	1.97	15.1	4.72	9.45	14.2
40	2.45	12.2	11.7		
50	2.92	10.2	14		
60	3.4	8.8			
80	4.35	6.8			
100	5.31	5.6			
110	5.78	5.2			

Правила приготовления инъекционного раствора

Содержимое флакона (1 г) растворяют в 2 мл физиологического раствора или в воде для инъекций. Для окончательного растворения содержимого флакона следует подождать 2–3 мин. Раствор вводят глубоко внутримышечно. Для внутривенной инфузии полученный раствор разводят в 100 мл физиологического раствора и вводят в течение 60 минут.

Для введения дозы 1 г необходимо использовать все содержимое флакона. Для введения дозы менее 1 г рекомендуется пользоваться следующей таблицей разведений:

Количество растворителя, добавляемое во флакон, содержащий 1 г препарата	Полученный объем раствора капреомицина	Концентрация раствора
2,15 мл	2,85 мл	350 мг/мл
2,63 мл	3,33 мл	300 мг/мл
3,3 мл	4 мл	250 мг/мл
4,3 мл	5 мл	200 мг/мл

При разведении раствор может приобрести бледно-соломенную окраску (а при проведении инфузии в течение длительного времени и потемнеть), но это не сопровождается потерей активности или появлением токсичности.

Раствор используется свежеприготовленным.

Побочное действие

Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность – токсический нефрит, повреждение почек с некрозом канальцев, дизурия, почечная недостаточность, повышение уровня азота мочевины в крови более 20 мг/100 мл (36% случаев), и более 30 мг/100 мл (10% случаев), повышение уровня креатинина в сыворотке крови, появление аномального мочевого осадка: цилиндрурия, микрогематурия, лейкоцитурия. В единичном случае – нарушения электролитного баланса, напоминающие синдром Бартера.

Со стороны нервной системы и органов чувств: необычная усталость или слабость, сонливость, нервно-мышечная блокада, затруднение дыхания (вследствие понижения тонуса дыхательных мышц) вплоть до остановки дыхания (после быстрого внутривенного введения возможна нейромышечная блокада и дыхательный паралич); ототоксичность – понижение слуха (субклиническое – 11%, клинически выраженное – 3%), в т.ч. необратимое, шум, звон, гудение или ощущение «закладывания» в ушах; вестибулотоксичность – нарушение координации движений, неустойчивость походки, головокружение.

Со стороны органов ЖКТ: тошнота, рвота, анорексия, жажда, гепатотоксичность с нарушением функциональных показателей печени (особенно на фоне заболеваний печени в анамнезе).

Аллергические реакции: крапивница, макуло-папулезная кожная сыпь, зуд, покраснение кожи, лихорадка.

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кровотворение, гемостаз): аритмия (вследствие электролитных нарушений), лейкоцитоз, лейкопения, эозинофилия (5%), в редких случаях – тромбоцитопения.

Прочие: нарушение электролитного баланса, в т.ч. гипокалиемия, гипокальциемия, гипомagneмия; миалгия; болезненность, инфильтрация, развитие стерильных абсцессов или повышенная кровоточивость в месте введения.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Беременность, кормление грудью.
- Детский возраст (безопасность и эффективность применения не определены).

Передозировка

Симптомы: нарушение функции почек, вплоть до острого некроза канальцев (риск повышается у пожилых, на фоне исходной дисфункции почек, обезвоживания), повреждение слухового и вестибулярного отделов VIII пары черепно-мозговых нервов, нервно-мышечная блокада вплоть до остановки дыхания (особенно при быстром в/в введении), электролитный дисбаланс: гипокалиемия, гипокальциемия, гипомagneмия, нарушения электролитного баланса, напоминающие синдром Бартера.

Лечение: при лечении передозировки капреомицина следует иметь в виду возможность передозировки сразу несколькими препаратами, взаимодействия комбинируемых препаратов и особенности фармакокинетики индивидуального больного. Проводится назначение активированного угля, промывание желудка. Следует обеспечить тщательное наблюдение за больным и поддержание основных жизненных функций: дыхания, кровообращения, концентрации газов крови, уровня электролитов. Больным с нормальной функцией почек следует проводить гидратацию так, чтобы поддерживать отток мочи на уровне от 3 до 5 мл/кг/час (при нормальной функции почек). Следует тщательно контролировать водный баланс, уровень электролитов, клиренс креатинина. Для выведения капреомицина у больных с выраженными нарушениями функции почек можно эффективно применять гемодиализ. Для купирования нервно-мышечной блокады, в т.ч. угнетения дыхания и апноэ – введение антихолинэстеразных средств, препаратов кальция.

Особенности применения

Перед началом лечения капреомицином необходимо подтвердить наличие чувствительности к капреомицину штамма *Mycobacterium tuberculosis*. Капреомицин рекомендуется использовать в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами, а не в качестве монотерапии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Капреомицин следует применять с большой осторожностью у больных с почечной недостаточностью и уже имеющимися нарушениями слуха. Следует сопоставить риск дополнительного нарушения функции VIII пары черепно-мозговых нервов и повреждения почек с положительным эффектом лечения.

Для пожилых больных, больных с нарушенной почечной функцией или обезвоживанием, больных, получающих другие нефротоксические препараты, гораздо выше риск развития острого некроза канальцев.

Исследование почечной функции следует проводить как до начала лечения, так и еженедельно в ходе лечения капреомицином. Повышение уровня азота мочевины свыше 30 мг/100 мл, или другие признаки снижения почечной функции требуют тщательного обследования больного, снижения дозы, или полной отмены препарата.

Также следует проводить аудиометрию (1–2 раза в неделю) для диагностики нарушения слуха на высоких частотах, определение показателей функции вестибулярного аппарата, печени – как до начала лечения, так и в процессе лечения капреомицином. Поскольку во время лечения капреомицином может развиваться гипокалиемия, следует проводить частое определение уровня калия в сыворотке.

С осторожностью применяют у пациентов со склонностью к аллергическим реакциям, особенно при лекарственной аллергии.

Следует соблюдать ограничения к применению у больных с миастенией, паркинсонизмом, дегидратацией (может возрасти риск токсического действия из-за повышенных концентраций в сыворотке крови).

Во время и после хирургического вмешательства с осторожностью используют на фоне средств, вызывающих нервно-мышечную блокаду (особенно при высокой вероятности неполного прекращения нервно-мышечной блокады в послеоперационном периоде). Во время лечения следует постоянно контролировать режим и схемы дозирования, правильность и регулярность выполнения назначений. В случае пропуска инъекции вводят как можно скорее, только если не наступило время введения следующей дозы; не удваивают дозы. При отсутствии улучшения состояния в течение 2–3 недель или появлении новых симптомов заболевания необходима консультация специалиста.

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность применения препарата для лечения детей не установлены.

Беременность и лактация

Противопоказано при беременности (капреомицин проходит через плаценту, адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено).

На период лечения необходимо прекратить грудное вскармливание (неизвестно, проникает ли капреомицин в грудное молоко).

В опытах на крысах, получавших суточные дозы >50 мг/кг (3,5 дозы для человека), показано тератогенное действие, проявившееся в появлении у некоторых животных изогнутых ребер.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению потенциально опасными механизмами.

Не проводили исследований влияния капреомицина на возможность управления транспортными средствами и работы с опасными приспособлениями и механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В комбинации с другими противотуберкулезными лекарственными средствами (стрептомицин, биомицин), а также при сочетании с полимиксином, колистином, амикацином, гентамицином, тобрамицином, ванкомицином, канамицином, неомицином, фуросемидом, этакриновой кислотой или метоксифлураном ототоксическое и нефротоксическое действие взаимно усиливается. Миорелаксирующий эффект усиливается эфиром для наркоза, аминогликозидами, полимиксинами, цитратными консервантами крови, снижается – неостигмином.

Упаковка

По 1000 мг во флаконы вместимостью 10 мл. Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку.

Упаковка для стационаров: по 40 флаконов с соответствующим количеством инструкций по применению в групповые коробки.

Меропенем,

порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 500 мг и 1000 мг

Международное непатентованное название

Меропенем.

Meropenem.

Состав

Каждый флакон/бутылка содержат: меропенем (в виде меропенема и натрия карбоната) – 500 мг или 1000 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Бета-лактамы антибиотики. Карбапенемы.

Код АТХ: J01DH02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Антибиотик для парентерального применения из группы карбапенемов, оказывает бактерицидное действие (подавляет синтез клеточной стенки бактерий), легко проникает через клеточную стенку бактерий, устойчив к действию большинства бета-лактамаз. В отличие от имипенема практически не разрушается в почечных канальцах дегидропептидазой-1 (не нуждается в сочетании с циластатинном – специфическим ингибитором дегидропептидазы-1) и, соответственно, не образуются нефротоксические продукты распада, обладает высоким аффинитетом к белкам, связывающим пенициллин. Бактерицидные и бактериостатические концентрации практически не различаются. Взаимодействует с рецепторами – специфическими пенициллин-связывающими белками на поверхности цитоплазматической мембраны, тормозит синтез пептидогликанового слоя клеточной стенки, подавляет транспептидазу, способствует высвобождению аутолитических ферментов клеточной стенки, что в итоге вызывает ее повреждение и гибель бактерий. Спектр антибактериальной активности меропенема включает в себя большинство клинически значимых грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных штаммов бактерий: Грамположительные аэробы: *Enterococcus faecalis* (включая ванкомицин-устойчивые штаммы), *Staphylococcus aureus* (пенициллиназонепродуцирующие и пенициллиназопродуцирующие [метициллин-чувствительные]); *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* (только пенициллин-чувствительные); *Streptococcus pyogenes*, *Viridans group streptococci*. Грамотрицательные аэробы: *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (пенициллиназонепродуцирующие и пенициллиназопродуцирующие), *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*. Анаэробные бактерии: *Bacteroides*

frasilis, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Peptostreptococcus* spp. Меропенем эффективен *in vitro* в отношении нижеуказанных микроорганизмов, однако клинически его эффективность при заболеваниях, вызываемых этими возбудителями, не доказана: **Грамположительные аэробы:** *Staphylococcus epidermidis* (пенициллиназонепродуцирующие и пенициллиназопродуцирующие [метициллин-чувствительные]). **Грамотрицательные аэробы:** *Acinetobacter* spp., *Aeromonas hydrophila*, *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Haemophilus influenzae* (ампициллин-устойчивые, пенициллиназонепродуцирующие штаммы), *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis* (пенициллиназонепродуцирующие и пенициллиназопродуцирующие), *Morganella morganii*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella* spp., *Serratia marcescens*, *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*. **Анаэробные бактерии:** *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides ureolyticus*, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Eubacterium lentum*, *Fusobacterium* spp., *Prevotella bivia*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella melaninogenica*, *Porphyromonas asaccharolytic*, *Propionibacterium acnes*.

Фармакокинетика

При в/в введении 250 мг в течение 30 мин C_{max} – 11 мкг/мл, для дозы 500 мг – 23 мкг/мл, 1 г – 49 мкг/мл (абсолютной фармакокинетической пропорциональной зависимости от введенной дозы для C_{max} и AUC нет). При увеличении дозы с 0,25 до 2 г клиренс уменьшается с 287 до 205 мл/мин. При в/в болюсном введении в течение 5 мин 500 мг C_{max} – 52 мкг/мл, 1 г – 112 мкг/мл. Связь с белками плазмы – 2%. Хорошо проникает в большинство тканей и жидкостей организма, в т.ч. в СМЖ больных бактериальным менингитом, достигая концентраций, превышающих требуемые для подавления большинства бактерий (бактерицидные концентрации создаются через 0,5–1,5 ч после начала инфузии). В незначительных количествах проникает в грудное молоко. Подвергается незначительному метаболизму в печени с образованием единственного неактивного метаболита. $T_{1/2}$ – 1 ч, у детей до 2 лет – 1,5–2,3 ч. В диапазоне доз 10–40 мг/кг у взрослых и детей наблюдается линейная зависимость фармакокинетических параметров. Не кумулирует. Выводится почками – 70% в неизменном виде в течение 12 ч. Концентрация меропенема в моче, превышающая 10 мкг/мл, поддерживается в течение 5 ч после введения 500 мг. У больных с почечной недостаточностью клиренс коррелирует с клиренсом креатинина. У пожилых пациентов снижение клиренса меропенема коррелирует со снижением клиренса креатинина, связанным с возрастом. $T_{1/2}$ – 1,5 ч. Выводится при гемодиализе.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания (монотерапия или в комбинации с др. противомикробными лекарственными средствами), вызванные одним или несколькими чувствительными к меропенему возбудителями: инфекции нижних дыхательных путей (в т.ч. пневмонии, включая госпитальные); внутрибрюшные инфекции (в т.ч. осложненный аппендицит, перитонит, пельвиоперитонит); инфекции мочевыводящей системы (в т.ч. пиелонефрит, пиелит); инфек-

ции кожи и мягких тканей (в т.ч. рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы); инфекции органов малого таза (в т.ч. эндометрит); бактериальный менингит; эмпирическое лечение (в виде монотерапии или в комбинации с противовирусными или противогрибковыми лекарственными средствами) при подозрении на инфекцию у взрослых пациентов с фебрильными эпизодами с нейтропенией.

Способ применения и дозы

Препарат вводят в/в болюсно (в разведении стерильной водой 5 мл на каждые 250 мг), в течение 5 мин либо в/в инфузионно, в течение 15–30 мин (в разведении до 50–200 мл совместимой инфузионной жидкостью).

Взрослым при пневмонии, инфекциях мочевыводящих путей, инфекционно-воспалительных заболеваниях органов малого таза, инфекциях кожи и мягких тканей – в/в, по 500 мг каждые 8 ч; при госпитальной пневмонии, перитоните, подозрении на бактериальную инфекцию у больных с нейтропенией, септицемии – в/в, по 1 г 3 раза в сутки; при менингите – по 2 г каждые 8 ч.

При хронической почечной недостаточности дозу корректируют в зависимости от клиренса креатинина: при клиренсе креатинина 26–50 мл/мин – по 0,5–1 г 2 раза в сутки; 10–25 мл/мин – по 250–500 мг 2 раза в сутки; менее 10 мл/мин – по 500 мг 1 раз в сутки.

Детям в возрасте от 3 мес до 12 лет разовая доза для в/в введения – 10–20 мг/кг 3 раза в сутки; детям с массой тела более 50 кг применяют дозировки для взрослых; при менингите – в/в, 40 мг/кг каждые 8 ч. Опыт применения у детей с нарушениями функции почек отсутствует.

Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: боли в эпигастральной области, тошнота, рвота, диарея, запор, анорексия, желтуха, холестатический гепатит, гипербилирубинемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз и ЩФ, ЛДГ, редко – кандидоз полости рта, псевдомембранозный энтероколит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: развитие или усугубление сердечной недостаточности, остановка сердца, тахи- или брадикардия, снижение или повышение АД, обморочные состояния, инфаркт миокарда, тромбоэмболия ветвей легочной артерии.

Аллергические реакции: зуд кожи, кожная сыпь, крапивница, мультиформная экссудативная эритема, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), ангионевротический отек, анафилактический шок.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, парестезии, бессонница, сонливость, повышенная возбудимость, агитация, тревожность, депрессия, нарушение сознания, галлюцинации, эпилептиформные припадки, судороги.

Изменения лабораторных показателей: эозинофилия, нейтропения, лейкопения, редко – агранулоцитоз, гипокалиемия, лейкоцитоз, гиперкреатининемия, обратимая тромбоцитопения, снижение частичного тромбопластинового времени.

Местные реакции: воспаление, флебит, тромбофлебит, болезненность в месте введения; повреждение тканей с сопутствующим подъемом КФК (при в/м введении).

Прочие: положительная прямая или непрямая пробы Кумбса, анемия, гиперолемия, диспноэ, вагинальный кандидоз.

Противопоказания

Гиперчувствительность, беременность, период лактации, детский возраст младше 3 мес.

Меры предосторожности

Пациенты, имеющие в анамнезе гиперчувствительность к карбапенемам, пеницилинам или др. бета-лактамым антибиотикам, могут проявлять гиперчувствительность к меропенему. Лечение больных с заболеваниями печени должно проводиться под тщательным контролем активности «печеночных» трансаминаз и концентрации билирубина. В процессе лечения возможно развитие устойчивости возбудителей, в связи с чем длительное лечение проводят под постоянным контролем распространения резистентных штаммов. У лиц с жалобами на ЖКТ, особенно страдающих колитами, необходимо учитывать возможность развития псевдомембранозного колита (токсин, продуцируемый *Clostridium difficile*, является одной из основных причин колитов, связанных с антибиотиками), первым симптомом которого может служить развитие диареи на фоне лечения. При монотерапии известной или подозреваемой инфекции нижних дыхательных путей тяжелого течения, вызываемой *Pseudomonas aeruginosa*, рекомендуется регулярное определение чувствительности возбудителя. Опыта применения препарата у детей с нейтропенией, с первичным или вторичным иммунодефицитом нет.

Применение при беременности и в период лактации

Клиническая безопасность меропенема при беременности не устанавливалась. Экспериментальные исследования на животных не показали каких-либо неблагоприятных эффектов на развивающийся плод. При беременности и в период лактации необходимо оценить потенциальное преимущество и возможный риск от применения препарата для плода, младенца и матери. В каждом случае препарат необходимо применять под прямым наблюдением врача. Меропенем определяется в грудном молоке животных в очень низких концентрациях. На период лечения рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

Передозировка

Случайная передозировка возможна во время лечения, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

Симптомы: специфические симптомы отсутствуют.

Лечение: проводят симптоматическую терапию. В норме происходит быстрая элиминация препарата через почки. У пациентов с почечными нарушениями гемодиализ эффективно удаляет меропенем и его метаболиты.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Несовместим с гепарином. Совместим с 0,9% раствором NaCl, 5–10% раствором декстрозы, с 0,02% раствором натрия гидрокарбоната, 5% раствором декстрозы с 0,225% NaCl, 5% раствором декстрозы с 0,15% KCl, 2,5 и 10% раствором маннитола. Ганцикловир повышает риск развития генерализованных судорог. Проявляет антагонизм при взаимодействии с бета-лактамами антибиотиками. Лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, замедляют выведение и увеличивают концентрацию в плазме.

Особые указания

Рекомендуется для в/в инъекций и инфузий применять свежеприготовленный раствор Меропенема, однако разведенный Меропенем сохраняет удовлетворительную эффективность при хранении при комнатной температуре (не выше 25°C) или в холодильнике (при 4°C) в сроки, указанные в таблице.

Растворитель	Сохранение раствором стабильности	
	при 15–25°C	при 4°C
вода для инъекций	8ч	48 ч
0,9% р-р натрия хлорида	8ч	48 ч
5% р-р декстрозы	3 ч	14 ч
5% р-р декстрозы с 0,225% р-ром натрия хлорида	3 ч	14ч
5% р-р декстрозы с 0,9% р-ром натрия хлорида	3 ч	14ч
5% р-р декстрозы с 0,15% р-ром калия хлорида	3 ч	14ч
2,5% или 10% р-р маннитола для инфузий	3 ч	14 ч
10% р-р декстрозы	2ч	8ч
5% р-р декстрозы с натрия бикарбонатом для в/в инъекций	2ч	8ч

Раствор меропенема нельзя замораживать.

Упаковка

По 500 мг во флаконы, по 1000 мг в бутылки.

Флакон или бутылку вместе с инструкцией по применению в пачку.



Цилапенем, порошок для приготовления раствора для инфузий 250 мг/250 мг и 500 мг/500 мг

Международное непатентованное название

Имипенем/Циластатин.

Imipenem/Cilastatin.

Состав

Каждый флакон содержит: имипенема (в виде имипенема моногидрата) – 250 мг или 500 мг и циластатина (в виде циластатина натриевой соли) – 250 мг или 500 мг (в виде смеси имипенема и циластатина натриевой соли)*.

*Смесь имипенема и циластатина натриевой соли содержит натрия бикарбонат.

Фармакотерапевтическая группа

Бета-лактамы антибиотиков. Карбапенем + почечной дегидропептидазы блокатор.

Код АТХ: J01DH51.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Бета-лактамы антибиотиков широкого спектра действия. Подавляет синтез клеточной стенки бактерий и оказывает бактерицидное действие в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, аэробных и анаэробных. Имипенем – производное тиенамицина, относится к группе карбапенемов. Циластатин натрия ингибирует дегидропептидазу – фермент, метаболизирующий имипенем в почках, что значительно увеличивает концентрацию неизмененного имипенема в мочевыводящих путях. Циластатин не имеет собственной антибактериальной активности, не угнетает бета-лактамазу бактерий.

Цилапенем активен в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis* и *Bacteroides fragilis*. Устойчив к разрушению бактериальной бета-лактамазой, что делает его эффективным в отношении многих микроорганизмов, таких как *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.* и *Enterobacter spp.*, которые устойчивы к большинству бета-лактамы антибиотиков. Антибактериальный спектр включает практически все клинически значимые патогенные микроорганизмы. Активен в отношении грамотрицательных аэробных бактерий: *Achromobacter spp.*, *Acinetobacter spp.* (панее *Mima* – *Herellea*), *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes spp.*, *Bordetella bronchicanis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Bordetella pertussis*, *Brucella melitensis*, *Campylobacter spp.*, *Capnocytophaga spp.*, *Citrobacter spp.* (в т.ч. *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*), *Eikenella corrodens*, *Enterobacter spp.* (в т.ч.

Enterobacter aerogenes, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*), *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae* (включая штаммы, образующие бета-лактамазу), *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella spp* (в т.ч. *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella pneumoniae*), *Moraxella spp.*, *Morganella morganii* (ранее *Proteus morganii*), *Neisseria gonorrhoeae* (включая штаммы, образующие пенициллиназу), *Neisseria meningitidis*, *Yersinia spp.* (ранее *Pasteurella*), в т.ч. *Yersinia multocida*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*; *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus spp.* (в т.ч. *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*), *Providencia spp.* (в т.ч. *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri* (ранее *Proteus rettgeri*), *Providencia stuartii*), *Pseudomonas spp.* (в т.ч. *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas stutzeri*), *Salmonella spp.* (в т.ч. *Salmonella typhi*), *Serratia spp.* (в т.ч. *Serratia marcescens*, *Serratia proteamaculans*), *Shigella spp.*; грамположительных аэробных бактерий: *Bacillus spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia spp.*, *Pediococcus spp.*, *Staphylococcus aureus* (включая штаммы, образующие пенициллиназу), *Staphylococcus epidermidis* (включая штаммы, образующие пенициллиназу), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus* группа C, *Streptococcus* группа G, зеленящие стрептококки включая альфа- и гамма-гемолитические штаммы); грамотрицательных анаэробных бактерий: *Bacteroides spp.* (в т.ч. *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella melaninogenica* (ранее *Bacteroides melaninogenicus*), *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaioaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*), *Bilophila wadsworthia*, *Fusobacterium spp* в т.ч. (*Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium nucleatum*), *Porphyromonas asaccharolytica* (ранее *Bacteroides asaccharolyticus*), *Prevotella bivia* (ранее *Bacteroides bivius*), *Prevotella disiens* (ранее *Bacteroides disiens*), *Prevotella intermedia* (ранее *Bacteroides intermedius*), *Veillonella spp.*; грамположительных анаэробных бактерий: *Actinomyces spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium spp.* (в т.ч. *Clostridium perfringens*), *Eubacter spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Microaerophilic streptococcus*, *Mobiluncus spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.* (включая *Propionibacterium acne*); др. микроорганизмов: *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium smegmatis*. Некоторые *Staphylococcus spp.* (устойчивые к метициллину), *Streptococcus spp.* (группа D), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterococcus faecium* и некоторые штаммы *Pseudomonas aeruginosa* нечувствительны к имипенему. Эффективен против многих инфекций, вызванных бактериями, устойчивыми к цефалоспорином, аминогликозидам, пенициллинам. *In vitro* действует синергидно с аминогликозидами в отношении некоторых штаммов *Pseudomonas aeruginosa*.

Фармакокинетика

Связь с белками плазмы имипенема – 20%, циластатина – 40%. C_{\max} имипенема при в/в введении в дозе 250, 500 или 1000 мг в течение 20 мин – 14–24, 21–58 и 41–83 мкг/мл соответственно; C_{\max} циластатина при в/в введении в дозе 250, 500 или 1000 мг в течение 20 мин – 15–25, 31–49 и 56–80 мкг/мл. Быстро и хорошо распределяется в большинстве тканей и жидкостей организма. Наивысшие



концентрации достигаются в плевральном выпоте, перитонеальной и интерстициальной жидкостях и репродуктивных органах. В низких концентрациях обнаруживается в СМЖ. Объем распределения у взрослых – 0,23–0,31 л/кг, у детей 2–12 лет – 0,7 л/кг, у новорожденных – 0,4–0,5 л/кг. Блокирование канальцевой секреции имипенема циластатином приводит к ингибированию его почечного метаболизма и накоплению в моче в неизменном виде. Циластатин метаболизируется до N-ацетилового соединения. При в/в введении $T_{1/2}$ имипенема и циластатина у взрослых – 1 ч, у детей 2–12 лет – 1–1,2 ч, у новорожденных $T_{1/2}$ имипенема – 1,7–2,4 ч, циластатина – 3,8–8,4 ч; при нарушении функции почек $T_{1/2}$ имипенема – 2,9–4 ч, циластатина – 13,3–17,1 ч. Выводится преимущественно почками (70–76% в течение 10 ч) путем клубочковой фильтрации ($2/3$) и активной канальцевой секреции ($1/3$); 1–2% выводится через желчь с калом и 20–25% – внепочечным путем (механизм неизвестен). Быстро и эффективно (73–90%) выводится посредством гемодиализа (в результате 3-часового сеанса прерывистой гемофильтрации удаляется 75% полученной дозы).

Показания к применению

Цилапем для внутривенного введения показан для лечения тяжелых инфекций, вызванных чувствительными штаммами указанных микроорганизмов в условиях, перечисленных ниже:

- инфекций нижних дыхательных путей, вызванных *Staphylococcus aureus* (продуцирующие пенициллиназу штаммы), *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella spp.*, *Serratia marcescens*;
- инфекций мочевыводящих путей (осложненных и неосложненных), вызванных *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (продуцирующие пенициллиназу штаммы), *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*;
- интраабдоминальных инфекций, вызванных *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (продуцирующие пенициллиназу штаммы), *Staphylococcus epidermidis*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Morganella morganii*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, включая *B.fragilis*, *Fusobacterium spp.*;
- гинекологических инфекций, вызванные *Enterococcus faecalis*; *Staphylococcus aureus* (продуцирующие пенициллиназу штаммы), *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*; *Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы В), *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, включая *B. fragilis*;
- бактериального сепсиса, вызванного *Enterococcus faecalis*; *Staphylococcus aureus* (продуцирующие пенициллиназу штаммы), *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*, *Bacteroides spp.*, включая *B.fragilis*, *Pseudomonas aeruginosa*;

- инфекций костей и суставов, вызванных *Enterococcus faecalis*; *Staphylococcus aureus* (продуцирующие пенициллиназу штаммы), *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*;

- инфекций кожи и ее структур, вызванных *Enterococcus faecalis*; *Staphylococcus aureus* (продуцирующие пенициллиназу штаммы), *Staphylococcus epidermidis*, *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, включая *B. fragilis*, *Fusobacterium spp.*;

- инфекционный эндокардит, вызванный *Staphylococcus aureus* (продуцирующие пенициллиназу штаммы);

- полимикробных инфекций, в том числе когда *Streptococcus pneumoniae* (воспаление легких, септицемия), *Streptococcus pyogenes* (кожа и ее структуры) или *Staphylococcus aureus* не продуцирующий пенициллиназу является одним из возбудителей. Тем не менее, монобактериальные инфекции, вызванные этими микроорганизмами, как правило, курируются антибиотиками с узким спектром, такими как пенициллин G.

Цилапенем не показан пациентам с менингитом, поскольку безопасность и эффективность не была установлена.

При использовании в педиатрии смотри информацию разделов меры предосторожности и способ применения и дозы.

Хотя клиническое улучшение наблюдается у пациентов с муковисцидозом, хроническими заболеваниями легких и инфекциями нижних дыхательных путей, вызванных синегнойной палочкой, эрадикация возбудителя не всегда может быть достигнута.

Как и другие бета-лактамы антибиотики, некоторые штаммы синегнойной палочки могут развивать резистентность довольно быстро при лечении Цилапенемом. Во время терапии инфекции, вызванной синегнойной палочкой, должно проводиться периодическое тестирование чувствительности.

Инфекции устойчивые к другим антибиотикам (например: цефалоспорины, пенициллин, аминогликозиды) отвечают на лечение Цилапенемом.

Чтобы уменьшить развитие лекарственно-устойчивых бактерий и поддерживать эффективность Цилапенема и других антибактериальных препаратов, Цилапенем должен использоваться только для лечения или профилактики инфекций, с доказанным или предполагаемым чувствительным микроорганизмом. Когда информация о культуре и восприимчивости доступна, должны быть рассмотрены условия для выбора или изменения антибактериальной терапии. В отсутствие таких данных, сведения местной эпидемиологии и восприимчивости могут способствовать эмпирическому выбору терапии.

Способ применения и дозы

Препарат вводят внутривенно, капельно. **Лекарственная форма для в/м введения не должна использоваться для в/в инфузий и наоборот.** В рекомендациях по дозировке Цилапенема указано количество имипенема, подлежаще-



го введению. Расчет общей суточной дозы Цилапенема должен основываться на степени тяжести инфекции и распределяться на несколько приемов в равных дозах с учетом степени чувствительности одного или нескольких патогенных микроорганизмов, функции почек и массы тела.

Схема дозирования для взрослых пациентов с нормальной функцией почек

Дозировки цилапенема, приведенные в таблице 1, рассчитаны для пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина более 70 мл/мин/1,73 м²) и массой тела > 70 кг. У пациентов с клиренсом креатинина < 70 мл/мин/1,73 м² (см. таблицу 2) и/или массой тела менее 70 кг (см. таблицу 3) необходимо снижение дозы препарата. Особенно важно снижение дозы в зависимости от массы тела у тех больных, у которых масса значительно ниже 70 кг, и/или имеется умеренно выраженная или тяжелая почечная недостаточность.

Средняя терапевтическая суточная доза составляет 1–2 г имипенема, разделенная на 3–4 приема (см. таблицу 1). Для лечения инфекций средней тяжести препарат может также применяться в дозе 1 г дважды в день.

В случае инфекций, вызванных менее чувствительными м/о, суточная доза препарата для внутривенных инфузий может быть увеличена до максимальной – 4 г имипенема в сутки или 50 мг/кг в сутки в зависимости от того, какая доза будет меньше.

Каждая доза Цилапенема для внутривенных инфузий, меньше или равная 0,5 г, должна вводиться внутривенно в течение 20–30 минут. Каждая доза свыше 0,5 г, должна вводиться внутривенно на протяжении 40–60 мин. Больным, у которых во время инфузий появляется тошнота, следует уменьшить скорость введения препарата.

Таблица 1. Режим дозирования Цилапенема для внутривенных инфузий взрослым пациентам с нормальной функцией почек и весом > 70 кг*

Степень тяжести инфекции	Доза имипенема	Перерыв между инфузиями	Общая суточная доза
Легкая	0,25 г	6 часов	1,0 г
Средняя	0,5 г	8 часов	1,5 г
	1,0 г	2 часа	2,0 г
Тяжелая (чувствительные возбудители)	0,5 г	6 часов	2,0 г
Тяжелая и/или угрожающая жизни, вызванная менее чувствительными микроорганизмами (в первую очередь некоторыми штаммами <i>P. aeruginosa</i>)	1,0 г	8 часов	3,0 г
	1,0 г	6 часов	4,0 г

* У пациентов с массой тела менее 70 кг необходимо дальнейшее пропорциональное снижение вводимых доз.

В связи с высокой антимикробной активностью Цилапенема рекомендуется, чтобы его общая суточная доза не превышала 50 мг/кг или 4 г (имипенема)/сутки. Однако, больные муковисцидозом с нормальной почечной функцией, получали лечение в дозе до 90 мг/кг в сутки, разделенной на несколько приемов, при этом общая доза не превышала 4 г (имипенема) в день. Препарат применяется в монотерапии у онкологических больных с ослабленным иммунитетом в случае подтвержденных или предполагаемых инфекций, например сепсиса.

Режим дозирования у взрослых с нарушенной функцией почек

Для коррекции дозы препарата при лечении взрослых пациентов с нарушенной функцией почек *необходимо*: основываясь на характеристиках инфекции выбрать из Таблицы 1 общую суточную дозу препарата. Из Таблицы 2 подобрать соответствующую уменьшенную дозу препарата, исходя из суточной дозы (Таблица 1) и клиренса креатинина данного пациента. (Для расчета времени инфузии см. Раздел «Способ применения и дозы: Схема дозирования для взрослых пациентов с нормальной функцией почек»).

Таблица 2. *Режим дозирования для внутривенных инфузий у взрослых с нарушенной функцией почек и массой тела > 70 кг**

Общая суточная доза имипенема в граммах из Таблицы 1	Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м ²)		
	41–70	21–40	6–20
1,0 г в день	по 0,25 г через 8 часов	по 0,25 г через 12 часов	по 0,25 г через 12 часов
1,5 г в день	по 0,25 г через 6 часов	по 0,25 г через 8 часов	по 0,25 г через 12 часов
2,0 г в день	по 0,5 г через 8 часов	по 0,25 г через 6 часов	по 0,25 г через 12 часов
3,0 г в день	по 0,5 г через 6 часов	по 0,5 г через 8 часов	по 0,5 г через 12 часов
4,0 г в день	по 0,75 г через 8 часов	по 0,5 г через 6 часов	по 0,5 г через 12 часов

* У пациентов с массой тела менее 70 кг необходимо дальнейшее пропорциональное снижение вводимых доз.

Таблица 3. *Режим дозирования для внутривенных инфузий у взрослых с массой тела менее 70 кг*

Максимальная суточная доза 1,0 г

Масса тела	Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м ²)			
	>71	41–70	21–40	6–20
>70	по 0,25 г через 6 часов	по 0,25 г через 8 часов	по 0,25 г через 12 часов	по 0,25 г через 12 часов
60	по 0,25 г через 8 часов	по 0,125 г через 6 часов	по 0,25 г через 12 часов	по 0,125 г через 12 часов
50	по 0,125 г через 6 часов	по 0,125 г через 6 часов	по 0,125 г через 8 часов	по 0,125 г через 12 часов
40	по 0,125 г через 6 часов	по 0,125 г через 8 часов	по 0,125 г через 12 часов	по 0,125 г через 12 часов
30	по 0,125 г через 8 часов	по 0,125 г через 8 часов	по 0,125 г через 12 часов	по 0,125 г через 12 часов

Максимальная суточная доза 1,5 г

Масса тела	Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м ²)			
	>71	41–70	21–40	6–20
>70	по 0,5 г через 8 часов	по 0,25 г через 6 часов	по 0,25 г через 8 часов	по 0,25 г через 12 часов
60	по 0,25 г через 6 часов	по 0,25 г через 8 часов	по 0,25 г через 8 часов	по 0,25 г через 12 часов
50	по 0,25 г через 6 часов	по 0,25 г через 8 часов	по 0,125 г через 8 часов	по 0,125 г через 12 часов
40	по 0,25 г через 8 часов	по 0,125 г через 6 часов	по 0,125 г через 8 часов	по 0,125 г через 12 часов
30	по 0,125 г через 6 часов	по 0,125 г через 8 часов	по 0,125 г через 8 часов	по 0,125 г через 12 часов

Максимальная суточная доза 2,0 г

Масса тела	Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м ²)			
	>71	41–70	21–40	6–20
>70	по 0,5 г через 6 часов	по 0,5 г через 8 часов	по 0,25 г через 6 часов	по 0,25 г через 12 часов

60	по 0,5 г через 8 часов	по 0,25 г через 6 часов	по 0,25 г через 8 часов	по 0,25 г через 12 часов
50	по 0,25 г через 6 часов	по 0,25 г через 6 часов	по 0,25 г через 8 часов	по 0,25 г через 12 часов
40	по 0,25 г через 6 часов	по 0,25 г через 8 часов	по 0,25 г через 12 часов	по 0,25 г через 12 часов
30	по 0,25 г через 8 часов	по 0,125 г через 6 часов	по 0,125 г через 8 часов	по 0,125 г через 12 часов

Максимальная суточная доза 3,0 г

Масса тела	Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м ²)			
	>71	41–70	21–40	6–20
>70	по 1,0 г через 8 часов	по 0,5 г через 6 часов	по 0,5 г через 8 часов	по 0,5 г через 12 часов
60	по 0,75 г через 8 часов	по 0,5 г через 8 часов	по 0,5 г через 8 часов	по 0,5 г через 12 часов
50	по 0,5 г через 6 часов	по 0,5 г через 8 часов	по 0,25 г через 6 часов	по 0,25 г через 12 часов
40	по 0,5 г через 8 часов	по 0,25 г через 6 часов	по 0,25 г через 8 часов	по 0,25 г через 12 часов
30	по 0,25 г через 6 часов	по 0,25 г через 8 часов	по 0,25 г через 8 часов	по 0,25 г через 12 часов

Максимальная суточная доза 4,0 г

Масса тела	Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м ²)			
	>71	41–70	21–40	6–20
>70	по 1,0 г через 6 часов	по 0,75 г через 8 часов	по 0,5 г через 6 часов	по 0,5 г через 12 часов
60	по 1,0 г через 8 часов	по 0,75 г через 8 часов	по 0,5 г через 8 часов	по 0,5 г через 12 часов
50	по 0,75 г через 8 часов	по 0,5 г через 6 часов	по 0,5 г через 8 часов	по 0,5 г через 12 часов
40	по 0,5 г через 6 часов	по 0,5 г через 8 часов	по 0,25 г через 6 часов	по 0,25 г через 12 часов
30	по 0,5 г через 8 часов	по 0,25 г через 6 часов	по 0,25 г через 8 часов	по 0,25 г через 12 часов

При ведении дозы Цилапенема в 0,5 г пациентам с клиренсом креатинина 6–20 мл/мин/1,73 м² возможно увеличение риска развития судорог. Цилапенема не следует вводить внутривенно больным с клиренсом креатинина меньше 5 мл/мин/1,73 м² за исключением тех случаев, когда не позднее чем через 48 ч после инфузии Цилапенема будет проводиться гемодиализ.

Гемодиализ

При лечении пациентов с клиренсом креатинина менее 5 мл/мин/1,73 м², находящихся на гемодиализе, следует руководствоваться рекомендациями по режиму дозирования Цилапенема для пациентов с клиренсом креатинина 6–20 мл/мин/1,73 м² (см. Раздел «Способ применения и дозы: Схема дозирования для взрослых пациентов с нарушенной функцией почек»).

Как имипенем, так и циластатин выводятся во время гемодиализа из системы кровообращения. В связи с этим Цилапенема для внутривенных инфузий должен вводиться больным после гемодиализа и затем через 12-ти часовые интервалы с момента завершения процедуры. За больными, находящимися на гемодиализе, особенно при наличии у них заболеваний центральной нервной системы, должно осуществляться тщательное наблюдение; назначение Цилапенема больным, которым проводится гемодиализ, рекомендовано только в тех случаях, когда польза от лечения превышает потенциальный риск развития судорог.

В настоящее время нет достаточных данных для того, чтобы рекомендовать препарат для внутривенных введений больным, находящимся на перитонеальном диализе. Состояние почек у больных пожилого возраста не может быть в полной мере определено только на основании измерения уровня остаточного азота крови или креатинина. Для подбора дозировок таким больным рекомендуется определение клиренса креатинина.

Профилактика: режим дозирования для взрослых пациентов

Для профилактики послеоперационных инфекций у взрослых Цилапенема для внутривенных инфузий следует вводить в дозе 1 г при вводной анестезии и затем 1 г через три часа. В случае хирургического вмешательства с высокой степенью риска (например, при операциях на толстой и прямой кишке) следует вводить две дополнительные дозы по 0,5 г через 8 и 16 часов после вводного наркоза.

Режим дозирования для детей с 3-месячного возраста: рекомендуемая доза для не-ЦНС инфекций 15–25 мг/кг через каждые 6 часов. На основании исследований у взрослых, максимальная суточная доза для лечения инфекций, полностью чувствительных микроорганизмов составляет 2,0 г в день и инфекций с умеренной восприимчивостью микроорганизмов (в первую очередь вызванных некоторыми штаммами *P. aeruginosa*) составляет 4,0 г/сутки. Более высокие дозы (до 90 мг/кг\сутки у детей старшего возраста) были использованы у пациентов с кистозным фиброзом.

Режим дозирования для детей до 3-месячного возраста и весом более 1500 г: рекомендуются следующие дозировки для не-ЦНС инфекций: дети от 0 до 7 дней: 25 мг/кг каждые 12 часов; дети от 7 до 28 дней 25 мг/кг каждые 8 часов; дети от 28 дней до 3-х месяцев 25 мг/кг каждые 6 часов.

Дозы меньше или равные 500 мг следует вводить внутривенно капельно в течение от 15 до 30 минут. Дозы более 500 мг следует вводить внутривенно капельно в течение от 40 до 60 минут. Цилапенем не рекомендуется у детей с инфекциями ЦНС из-за риска судорог. Цилапенем не рекомендуется у детей с нарушением функции почек с массой тела менее 30 кг, так как нет данных.

Приготовление раствора для в/в инфузии

Во флакон с порошком следует добавить 100 мл растворителя. В качестве растворителя можно использовать: изотонический раствор натрия хлорида; 5% водный раствор декстрозы; 10% водный раствор декстрозы; раствор 5 % декстрозы и 0,9% натрия хлорида; раствор 5% декстрозы и 0,45% натрия хлорида; раствор 5% декстрозы и 0,225% натрия хлорида; раствор 5% декстрозы и 0,15% калия хлорида; маннитол 5% и 10%.

Полученный раствор (концентрация имипенема 0,25 или 5 мг/мл) необходимо встряхивать до образования прозрачной жидкости. Допускаются различия окрасности раствора от желтого до бесцветного.

В Таблице 4 представлены данные о сроках использования раствора Цилапенема для внутривенных инфузий, приготовленного на основе ряда инфузионных растворов и хранящегося при комнатной температуре или в холодильнике.

Таблица 4. Сроки хранения приготовленного раствора при комнатной температуре или в холодильнике

Растворитель	Срок стабильности	
	Комнатная температура (25° С)	Охлаждение (4° С)
Изотонический раствор натрия хлорида	4 часа	24 часа
5% водный раствор декстрозы	4 часа	24 часа
10% водный раствор декстрозы	4 часа	24 часа
5% декстроза и 0,9% натрия хлорид	4 часа	24 часа
5% декстроза и 0,45% натрия хлорид	4 часа	24 часа
5% декстроза и 0,225% натрия хлорид	4 часа	24 часа
5% декстроза и 0,15% калия хлорид	4 часа	24 часа
Маннитол 5% и 10%	4 часа	24 часа

Побочное действие

Со стороны нервной системы: снижение слуха, звон в ушах, миоклония, психические нарушения, галлюцинации, спутанность сознания, эпилептические припадки, парестезии, головокружение, сонливость, энцефалопатия, тремор, головная боль, вертиго.

Со стороны мочевыделительной системы: олигурия, анурия, полиурия, острая эритроцит-, лейкоцит- и цилиндрурия, протеинурия, повышение концентрации билирубина и изменение цвета мочи (безопасно и не должно быть

ошибочно принято за гематурию), почечная недостаточность (редко). Влияние препарата в изменениях почечной функции трудно оценить, поскольку обычно присутствуют и другие факторы, предрасполагающие к преренальной азотемии или ухудшению функции почек.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный энтероколит (клинически значимый как и в случае применения других антибактериальных препаратов широкого спектра действия), как во время, так и после завершения лечения, гепатит (редко), печеночная недостаточность, желтуха, гастроэнтерит, боль в животе, глоссит, гипертрофия сосочков языка, окрашивание зубов или языка, боль в глотке, гиперсаливация.

Со стороны дыхательной системы: чувство дискомфорта в груди, одышка, гипервентиляция, боль в грудном отделе позвоночника.

Со стороны сердечно-сосудистой системы, сердцебиение, тахикардия, снижение АД.

Лабораторные показатели:

- *биохимические:* повышение активности «печеночных» трансаминаз и ЩФ, гипербилирубинемия, гиперкреатининемия, повышение концентрации азота мочевины, прямой положительный тест Кумбса;

- *гематологические:* панцитопения, угнетение функции красного ростка костного мозга, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия, эозинофилия, лейкоцитоз, тромбоцитоз, моноцитоз, лимфоцитоз, увеличение количества базофилов, снижение уровня гемоглобина и гематокрита, агранулоцитоз, увеличение протромбинового времени. На фоне гранулоцитопении отмечаются более частые эпизоды тошноты и рвоты.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, мультиформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), ангионевротический отек, токсический эпидермальный некролиз (редко), эксфолиативный дерматит (редко), лихорадка, анафилактические реакции.

Местные реакции: гиперемия кожи, болезненный инфильтрат в месте введения, тромбофлебит.

Электролитный баланс – снижение сывороточной концентрации натрия и хлора, повышение концентрации калия.

Прочие: кандидоз, нарушение вкуса, цианоз, гипергидроз, полиартралгия, астения, жжение за грудиной.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т.ч. к карбапенемам и др. бета-лактамам антибиотикам), беременность (только по «жизненным» показаниям), ХПН (КК менее 5 мл/мин без проведения гемодиализа), ранний детский возраст (до 3 мес), у детей – тяжелая почечная недостаточность (концентрация сывороточного креатинина более 2 мг/дл), инфекции ЦНС.

С осторожностью: псевдомембранозный колит, пациенты с клиренсом креатинина менее 70 мл/мин/1,73 м², заболевания ЦНС, период лактации, пожилой возраст.

Передозировка

Симптомы: специфические симптомы отсутствуют. При передозировке препаратом возможно усиление побочного действия.

Лечение: специальной информации по лечению передозировки цилапенемом нет. Цилапенем подвергается гемодиализу. Однако эффективность данной процедуры при передозировке неизвестна.

Особенности применения

Не следует смешивать в одном шприце с другими антибиотиками, при этом разрешено одновременное – изолированное введение с другими антибиотиками (аминогликозидами). Не рекомендуется для лечения менингита. Окрашивает мочу в красноватый цвет. Перед началом терапии должен быть собран тщательный анамнез на предмет предыдущих аллергических реакций на бета-лактамы антибиотиков. У лиц, имеющих в анамнезе заболевания ЖКТ (особенно колит), отмечается повышенный риск развития псевдомембранозного энтероколита. Терапия противоэпилептическими лекарственными средствами у больных с травмами головного мозга или припадками в анамнезе должна продолжаться весь период лечения препаратом (во избежание побочных эффектов со стороны ЦНС).

Применение во время беременности и в период лактации. Во время беременности препарат применяют только по «жизненным» показаниям, когда ожидаемая польза от лечения оправдывает потенциальный риск для плода. Неизвестно, выделяется ли данный препарат с материнским молоком. На период лечения необходимо прекратить грудное вскармливание.

Меры предосторожности

Серьезные и иногда фатальные реакции гиперчувствительности (анафилактические) были зарегистрированы у пациентов, получающих терапию бета-лактамами антибиотиками. Эти реакции наиболее вероятны у лиц со склонностью к аллергии. Перед началом лечения препаратом необходимо выяснить была ли реакция на пенициллины, цефалоспорины, другие бета-лактамы антибиотиков или другие аллергены. В случае возникновения анафилактической реакции требуется немедленная медицинская помощь с введением адреналина, кислорода, внутривенным введением стероидов, обеспечением проходимости дыхательных путей, включая интубацию.

Судороги и другие побочные эффекты со стороны ЦНС, такие как спутанность сознания и миоклоническая активность были зарегистрированы во время лечения имипенемом. Истории болезни в литературе показали, что одновременное назначение карбапенемов, включая имипенем, для пациентов, получающих вальпроовую кислоту или натрия дивалпрекс приводит к снижению концентрации вальпроовой кислоты. Концентрация вальпроовой кислоты может упасть ниже терапевтического диапазона в результате этого взаимодействия, следовательно, повышается риск прорыва судорог. Увеличение дозы вальпроовой кислоты или дивалпрокса натрия может оказаться недостаточным для

преодоления этого взаимодействия. Одновременное применение имипенема и вальпроевой кислоты/дивалпрокса натрия не рекомендуется. Антибактериальные средства не карбапенемы следует рассматривать для лечения инфекций у пациентов, у которых приступы хорошо контролируются на вальпроевой кислоте или дивалпроксе натрия. Если введение Цилапенема необходимо, дополнительная антисудорожная терапия должна рассматриваться.

Clostridium difficile ассоциированная диарея (CDAD) зафиксирована при использовании почти всех антибактериальных агентов, в том числе имепенема, и может варьировать по тяжести от легкой диареи до фатального колита. Лечение с антибактериальными агентами изменяет нормальную флору толстой кишки приводит к чрезмерно быстрому росту *C. difficile*. *C. difficile* производит токсины А и В, которые способствуют развитию диареи. Гипертоксин-продуцирующие штаммы *C. difficile* – причина повышенной заболеваемости и смертности, так как эти инфекции могут быть рефрактерны к антибактериальной терапии и может потребовать колэктомия. CDAD должна быть заподозрена у всех пациентов, у которых она появляется после применения антибиотиков. Необходим сбор тщательного анамнеза, так как CDAD, как сообщается, может произойти в течение двух месяцев после введения антибактериальных препаратов.

Если CDAD является подозреваемой или подтвержденной, постоянное использование антибиотиков, не направленных против, возможно, придется прекратить. Могут применяться инфузионные растворы и электролиты, протеиновые добавки, антибиотики против *C. difficile*.

Побочные эффекты со стороны ЦНС, такие как спутанность сознания, миоклонические судороги, были зарегистрированы во время лечения имипенемом, особенно, когда рекомендуемые дозы были превышены. Эти события имели место чаще всего у пациентов с расстройствами ЦНС (например, поражения головного мозга или судороги в анамнезе) и/или нарушенной функцией почек. Тем не менее, появились сообщения о побочных эффектах со стороны ЦНС у пациентов, у которых нет документально подтвержденного заболевания центральной нервной системы или нарушенной функции почек. Когда рекомендуемые дозы были превышены у взрослых пациентов с клиренсом креатинина ≤ 20 мл/мин/1,73 м² или находящихся на гемодиализе, имелся более высокий риск судорожной активности, чем у пациентов без нарушения функции почек. Таким образом, рекомендуется строгое соблюдение принципов дозирования для этих пациентов. Пациенты с клиренсом креатинина ≤ 5 мл/мин/1,73 м² не должны получать Цилапенем. Для пациентов, находящихся на гемодиализе, илапенем рекомендуется только тогда, когда польза перевешивает потенциальный риск судорог.

Необходимо пересмотреть дозировку препарата у пациентов с известными факторами, которые предрасполагают к судорожной активности. Противосудорожная терапия должна быть у пациентов с известной конвульсивной активностью. Если локальный тремор, миоклонус или припадки были зарегистри-

рованы у пациентов, находящихся на противосудорожной терапии, дозировка Цилапенема должна быть пересмотрена или необходимо вовсе прекратить введение антибиотика.

Длительное использование Цилапенема может привести к чрезмерно быстрому росту нечувствительных организмов. Повторная оценка состояния пациента имеет важное значение. Если суперинфекция происходит во время терапии, должны быть приняты соответствующие меры. Назначение Цилапенема при отсутствии доказанной или настоятельно подозреваемой бактериальной инфекции или профилактическое применение вряд ли обеспечит пользу для пациента и увеличивает риск развития лекарственноустойчивых бактерий.

Пациенты должны быть проинформированы, что необходимо сообщить своему врачу, если они принимают вальпроевую кислоту или дивальплекс натрия. Концентрация вальпроевой кислоты в крови может упасть ниже терапевтического диапазона при совместном применении с Цилапенемом, в этом случае необходимо или выбрать альтернативную антибактериальную терапию или назначить дополнительные противосудорожные средства.

Пациенты должны быть проинформированы, что антибактериальные препараты, включая Цилапенема, должны использоваться только для лечения бактериальных инфекций. Они не лечат вирусные инфекции (например, простуда). Когда Цилапенема назначают для лечения бактериальных инфекций, пациентам нужно сказать, что несмотря на быстрое улучшение самочувствия в начале курса лечения, препарат следует принимать в точном соответствии и с необходимой продолжительностью. Пропуск дозы или незавершение полного курса терапии может снизить эффективность лечения и увеличить вероятность того, что бактерии вырабатывают устойчивость к препарату.

Диарея является общей проблемой, вызванной антибиотиками, которая обычно заканчивается, когда антибиотик отменен. Иногда после начала лечения антибиотиками, у пациентов может наблюдаться водянистый и кровавый стул (с или без спазмов в животе и повышением температуры). В этом случае, пациент должен обратиться к врачу как можно скорее.

Применение в педиатрической практике. У детей старше 3-х месяцев препарат применяется по тем же показаниям, что и у взрослых пациентов. Данных по эффективности и безопасности применения препарата для в/в введения у детей до 3-х месяцев и с нарушенной функцией почек (сывороточный креатинин более 2 мг/дл) недостаточно.

Применение у пожилых пациентов. Эффективность и безопасность имипенема/циластатина при в/в введении у пожилых лиц старше 65 лет не отличается от таковых у лиц более молодого возраста. Однако, учитывая характерные для этой возрастной группы сниженные функции сердечно-сосудистой системы, печени, почек, а также наличие сопутствующих заболеваний и сопутствующей медикаментозной терапии, следует соблюдать осторожность в выборе дозы, придерживаясь нижних границ рекомендуемых доз. Целесообразно проводить мониторинг выделительной функции почек.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами. Во время лечения препаратом следует избегать деятельности, связанной с повышенной концентрацией внимания, из-за возможности развития галлюцинаций и эпилептических припадков.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармацевтически несовместим с солью молочной кислоты, др. антибактериальными лекарственными средствами. При одновременном применении с пенициллинами и цефалоспоринами возможна перекрестная аллергия; проявляет антагонизм по отношению к другим бета-лактамым антибиотикам (пенициллинам, цефалоспоринам и монобактамам). Ганцикловир повышает риск развития генерализованных судорог. В связи с этим, не рекомендуется одновременное введение препаратов, за исключением тех случаев, когда потенциальные преимущества превышают возможный риск.

Введение цилапенема сопровождается снижением сывороточной концентрации вальпроевой кислоты с ассоциированным риском повышения судорожной активности (зарегистрированные в клинической практике случаи), поэтому в период лечения рекомендуется проводить мониторинг сывороточной концентрации вальпроевой кислоты. Лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, незначительно увеличивают концентрацию в плазме и период полувыведения имипенема (если требуются высокие концентрации имипенема, применять эти ЛС одновременно не рекомендуется).

Упаковка

По 250 мг/250 мг или 500 мг/500 мг активного вещества в бутылках. Бутылку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: 12 бутылок с соответствующим количеством инструкций по применению в групповые коробки.

Гентамицина сульфат,

раствор для внутривенного и внутримышечного введения 40 мг/мл

Международное непатентованное название

Гентамицин.
Gentamicin.

Состав

На одну ампулу: *активное вещество* – гентамицин (в виде гентамицина сульфата) – 80,0 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные препараты для системного применения. Аминогликозиды.

Код АТХ: J01GB03.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Бактерицидный антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов. Связывается с 30S субъединицей рибосом и нарушает синтез белка, препятствуя образованию комплекса транспортной и информационной РНК, при этом происходит ошибочное считывание генетического кода и образование нефункциональных белков. Обладает бактерицидным действием - в больших концентрациях снижает барьерные функции клеточных мембран и вызывает гибель микроорганизмов.

Высокочувствительны к гентамицину (минимальная подавляющая концентрация (МПК) менее 4 мг/л) грамотрицательные микроорганизмы – *Proteus spp.* (в т.ч. индолположительные и индолотрицательные штаммы), *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter spp.*; грамположительные микроорганизмы – *Staphylococcus spp.* (в т.ч. пенициллинорезистентные); чувствительны при МПК 4–8 мг/л – *Serratia spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.* (в т.ч. *Pseudomonas aeruginosa*), *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Providencia spp.* Резистентны (МПК более 8 мг/л) – *Neisseria meningitidis*, *Treponema pallidum*, *Streptococcus spp.* (включая *Streptococcus pneumoniae* и штаммы группы D), *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Providencia rettgeri*. В комбинации с пеницилинами (в т.ч. с бензилпенициллином, ампициллином, карбенициллином, оксациллином), действующими на синтез клеточной стенки микроорганизмов, проявляет активность в отношении *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus avium*, практически всех штаммов *Streptococcus faecalis* и их разновидностей (в т.ч. *Streptococcus faecalis ligulifaciens*, *Streptococcus faecalis zymogenes*), *Streptococcus faecium*, *Streptococcus durans*. Резистентность микроорганизмов к гентамицину развивается медленно, однако штаммы,

устойчивые к неомицину и канамицину, могут проявлять устойчивость также и к гентамицину (неполная перекрестная устойчивость).

Не действует на грибы, вирусы, простейшие.

После внутримышечного или внутривенного введения терапевтические концентрации в крови создаются примерно через 0,5–1,5 ч и сохраняются в течение 8–12 ч.

Фармакокинетика

После внутримышечного введения всасывается быстро и полностью. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается после внутримышечного введения – 0,5–1,5 ч, после 30 мин внутривенной инфузии – 30 мин, после 60 мин внутривенной инфузии – 15 мин; максимальная плазменная концентрация после внутримышечного или внутривенного введения 1,5 мг/кг составляет 6 мкг/мл. Связь с белками плазмы – низкая (до 10%).

Объем распределения у взрослых – 0,26 л/кг, у детей – 0,2–0,4 л/кг, у новорожденных в возрасте до 1 недели и массой тела менее 1,5 кг – до 0,68 л/кг, в возрасте до 1 недели и массой тела более 1,5 кг – до 0,58 л/кг.

Обнаруживается в терапевтических концентрациях в печени, почках, легких, в плевральной, перикардиальной, синовиальной, перитонеальной, асцитической и лимфатической жидкостях, моче, в отделяемом ран, гное, грануляциях. Низкие концентрации отмечаются в жировой ткани, мышцах, костях, желчи, грудном молоке, водянистой влаге глаза, бронхиальном секрете, мокроте и спинномозговой жидкости. В терапевтических концентрациях у взрослых практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, при менингите концентрация его в спинномозговой жидкости увеличивается.

У новорожденных достигаются более высокие концентрации в спинномозговой жидкости, чем у взрослых. Проникает через плаценту. Не подвергается метаболизму. Период полувыведения у взрослых – 2–4 ч, у детей в возрасте от 1 недели до 6 месяцев – 3–3,5 ч, у новорожденных и недоношенных детей с массой тела более 2 кг – 5,5 ч, с массой тела менее 1,5 кг – 11,5 ч, до 2 кг – 8 ч.

Выводится в основном почками в неизменном виде; в незначительных количествах – с желчью. У пациентов с нормальной функцией почек за первые сутки выводится 70–95%, при этом в моче создаются концентрации более 100 мкг/мл. У пациентов со сниженной клубочковой фильтрацией выведение значительно снижается. Выводится при гемодиализе – через каждые 4–6 ч концентрация уменьшается на 50%. Перитонеальный диализ менее эффективен – за 48–72 ч выводится 25% дозы.

При повторных введениях кумулирует, главным образом в лимфатическом пространстве внутреннего уха и в проксимальных отделах почечных канальцев.

Показания к применению

Лечение тяжелых системных инфекций, вызванных микроорганизмами, резистентными к более безопасным антибиотикам. Гентамицин назначают для лечения инфекций, вызванных чувствительными к нему возбудителями, в том числе:

Сепсис, менингит, септический эндокардит, инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания (пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легкого), инфекции почек и мочевыводящих путей (в том числе, пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит, эндометрит), абдоминальные инфекции (перитонит, пельвиоперитонит), инфекции костей и суставов (в том числе, остеомиелит), инфекции кожи и мягких тканей, инфицированные ожоги и другие заболевания, вызванные преимущественно грамотрицательными микроорганизмами.

Способ применения и дозы

Гентамицин применяют внутримышечно и внутривенно. Доза, способ введения и интервалы между введениями зависят от тяжести заболевания и состояния пациента.

Режим дозирования рассчитывается исходя из массы тела пациента.

Взрослые. Обычная суточная доза гентамицина для пациентов с умеренными и серьезными инфекциями составляет 3 мг/кг массы тела внутримышечно и внутривенно, разделенная на 2–3 введения. Максимальная суточная доза составляет 5 мг/кг, разделенная на 3–4 введения. Так как аминогликозиды, в том числе гентамицин, распределяются во внеклеточной жидкости и не накапливаются в жировой ткани, их дозы при ожирении следует уменьшать. Дозу рассчитывают на фактическую массу тела (ФМТ), если у пациента нет избыточной массы тела (то есть дополнительно не более 20% к идеальной массе тела (ИМТ)). В случае превышения идеальной массы тела на 20% и больше доза рассчитывается на такую массу тела (ДМТ) по формуле: $DMT = IMT + 0,4 (ФМТ - ИМТ)$

Обычная продолжительность применения препарата для всех пациентов – 7–10 суток. При тяжелых и осложненных инфекциях курс терапии может быть продлен при необходимости. В таких случаях рекомендуется осуществлять контроль функции почек, слуха и вестибулярного аппарата, поскольку токсичность препарата проявляется после его применения более 10 суток.

Дети. Детям до 3 лет гентамицин назначают исключительно по жизненным показаниям.

Суточные дозы составляют: новорожденным и младенцам – 2–5 мг/кг, детям от 1 до 5 лет – 1,5–3 мг/кг, 6–14 лет – 3 мг/кг. Максимальная суточная доза для детей всех возрастных групп составляет 5 мг/кг. Препарат вводят 2–3 раза в сутки.

У новорожденных, младенцев и детей младшего возраста рекомендуется ежедневно определять концентрацию гентамицина в сыворотке крови (через 1 ч после введения она должна составлять примерно 4 мкг/мл).

При нарушении функции почек необходимо изменить режим дозирования препарата так, чтобы он гарантировал терапевтическую адекватность лечения. При каждой возможности следует контролировать концентрацию гентамицина в сыворотке крови. Через 30–60 минут после внутримышечного введения сывороточные концентрации должны составлять 5–10 мкг/мл.

Начальная разовая доза для пациентов со стабильной хронической почечной недостаточностью составляет от 1 до 1,5 мг/кг, в дальнейшем дозу и интервал между введениями определяют в зависимости от клиренса креатинина.

Клиренс креатинина	Все последующие дозы (% от начальной дозы)	Интервал между введениями, часы
70	100	8
40–69	100	12
30–39	50	8
20–29	50	12
15–19	50	16
10–14	50	24
5–9	50	36

Взрослым пациентам с бактериальной инфекцией, которым необходим диализ, назначают 1–1,5 мг гентамицина на кг массы тела в конце каждой процедуры диализа. Для внутривенного введения дозу препарата разводят растворителем. Обычный объем растворителя (стерильный физиологический раствор или 5%-ный раствор глюкозы) для взрослых составляет 50–300 мл, для детей объем растворителя надо соответственно уменьшить. Продолжительность инфузии 1–2 часа. Концентрация гентамицина в растворе не должна превышать 1 мг/мл (0,1%).

Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия, повышенное слюноотделение, потеря аппетита, потеря веса.

Со стороны органов кроветворения: анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Со стороны нервной системы: подергивание мышц, парестезии, ощущение онемения, эпилептические припадки, головная боль, сонливость, возможны блокада нервно-мышечной проводимости и угнетение дыхания, у детей – психоз.

Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность – нарушение функции почек (олигурия, протеинурия, микрогематурия), в редких случаях – почечный тубулярный некроз.

Со стороны органов чувств: ототоксичность – шум в ушах, снижение слуха, вестибулярные и лабиринтные нарушения, необратимая глухота.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, лихорадка, ангионевротический отек, эозинофилия, отек гортани.

Лабораторные показатели: обратимая гранулоцитопения; у детей – гипокальциемия, гипокалиемия, гипомагниемия.

Прочие: лихорадка, развитие суперинфекции, пурпура, боль в суставах, гипотензия, в месте внутримышечного введения гентамицина возможна болезненность, при внутривенном введении – развитие флебитов и перифлебитов.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т.ч. к другим аминогликозидам в анамнезе), неврит слухового нерва, тяжелая хроническая почечная недостаточность с азотемией и уремией, острая почечная недостаточность, миастения, сахарный диабет, средний отит, перенесенный ранее средний отит, период лактации, беременность (только по «жизненным» показаниям).

Нельзя назначать одновременно или последовательно с другими ото- и нефротоксическими лекарственными средствами, а также с «петлевыми» диуретиками.

С *осторожностью*. Паркинсонизм, ботулизм (аминогликозиды могут вызвать нарушение нервно-мышечной передачи, что приводит к дальнейшему ослаблению скелетной мускулатуры), дегидратация, период новорожденности, недоношенность детей, пожилой возраст.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, нефротоксические и ототоксические проявления, блокада нервно-мышечной проводимости (остановка дыхания).

Лечение: взрослым внутривенно вводят антихолинэстеразные препараты (прозерин), а также препараты кальция (кальция хлорид 10% 5-10 мл, кальция глюконат 10% 5-10 мл). Перед введением прозерина предварительно внутривенно вводят атропин в дозе 0,5–0,7 мг, ожидают учащения пульса и через 1,5–2 мин вводят внутривенно 1,5 мг (3 мл 0,05% раствора) прозерина. Если эффект этой дозы оказался недостаточным, вводят повторно такую же дозу прозерина (при появлении брадикардии делают дополнительную инъекцию атропина).

Детям вводят препараты кальция. В тяжелых случаях угнетения дыхания необходима вспомогательная или искусственная вентиляция легких. Может выводиться с помощью гемодиализа (более эффективен) и перитонеального диализа. При гемодиализе через каждые 4–6 ч концентрация уменьшается на 50%. При перитонеальном диализе за 48–72 ч выводится 25% дозы.

Особенности применения

Пациентам с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей рекомендуется принимать повышенное количество жидкости. Во время лечения аминогликозидами следует определять концентрацию лекарственного средства в сыворотке крови (для предупреждения назначения низких неэффективных доз или, наоборот, передозировки препарата) а также проводить контроль клиренса креатинина, особенно, у лиц пожилого возраста.

Токсичность гентамицина так же, как и других аминогликозидов, зависит от концентрации в плазме. Если концентрация в плазме превышает 10 мкг/мл возможно поражение вестибулярного аппарата. Чтобы избежать явлений ото-,



нефро- и нейротоксичности, необходимо контролировать концентрацию гентамицина в плазме. Пиковая концентрация в плазме крови не должна превышать 10 мкг/мл, а содержание гентамицина за 1 час до очередной инъекции не должна быть выше 2 мкг/мл. Вероятность развития нефротоксичности выше у больных с нарушенной функцией почек, а также при назначении в высоких дозах или в течение длительного времени, поэтому регулярно (1 или 2 раза в неделю, а у больных, получающих высокие дозы или находящихся на лечении более 10 дней, – ежедневно) следует контролировать функцию почек.

Во избежание развития нарушений слуха рекомендуется регулярно (1 или 2 раза в неделю) проводить аудиометрию для определения потери слуха на высоких частотах (при неудовлетворительных аудиометрических тестах дозу лекарственного средства снижают или прекращают лечение).

На фоне лечения может развиваться резистентность микроорганизмов. В подобных случаях необходимо отменить лекарственное средство и назначить лечение на основе данных антибиотикограммы.

В связи с небольшим клиническим опытом не рекомендуется вводить всю суточную дозу гентамицина при таких состояниях: ожоги площадью свыше 20 %; цистоприоз; асцит; эндокардит; хроническая почечная недостаточность с применением гемодиализа; сепсис.

Применение у детей. Гентамицин следует назначать детям до 3-х лет только по жизненным показателям. Курс лечения должен быть коротким.

Применение во время беременности и в период лактации. Противопоказано применение в период лактации (необходимо прекратить грудное вскармливание на время лечения). Гентамицин проходит через плаценту. У плода возможно появление признаков ототоксичности. При беременности назначение гентамицина возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Меры предосторожности

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами. При применении гентамицина нельзя исключит вероятность появления судорог, эпилептических припадков, сонливости, поэтому вождение автотранспорта и другие виды деятельности, требующие повышенного внимания, быстрой психической и двигательной реакции не рекомендуются.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармацевтически несовместим (нельзя смешивать в одном шприце, необходимо вводить в разные участки тела) с другими лекарственными средствами (в т.ч. с другими аминогликозидами, амфотерицином В, гепарином, ампициллином, бензилпенициллином, клоксациллином, карбенициллином, капреомицином). При одновременном применении гентамицина с амфотерицином В, циклоспорином, клиндамицином, пиперациллином, метоксифлураном, фо-

скарнетом, радиоcontrastными средствами для внутривенного введения и цисплатином, повышается риск нарушения функции почек, а также функции вестибулярного и слухового аппаратов.

Увеличивает миорелаксирующее действие курареподобных лекарственных средств. Снижает эффект антимиастенических лекарственных средств. Метоксифлуран, полимиксины для парентерального введения и другие лекарственные средства, блокирующие нервно-мышечную передачу (галогенизированные углеводороды в качестве лекарственных средств для ингаляционной анестезии, наркотические анальгетики, переливание больших количеств крови с цитратными консервантами), увеличивают риск возникновения нефротоксического действия в остановки дыхания (в результате усиления нервно-мышечной блокады).

«Петлевые» диуретики усиливают ото- и нефротоксичность (снижение канальцевой секреции гентамицина).

Токсичность усиливается при совместном назначении с цисплатином и другими ото- и нефротоксичными лекарственными средствами.

Антибиотики пенициллинового ряда (ампициллин, карбенициллин) усиливают противомикробное действие за счет расширения спектра активности. Однако гентамицин и эти лекарственные средства следует вводить с интервалом не менее 1 ч в разные участки тела (значительная взаимная инактивация).

Цефалоспорины, особенно цефалотин, повышают риск нефротоксичности гентамицина.

Следует избегать одновременного применения гентамицина с другими нейротоксичными или нефротоксичными антибиотиками, такими как стрептомицин, неомицин, канамицин, тобрамицин, цефалоридин, паромомицин, биомицин, полимиксин В, колистин, амикацин, ванкомицин. Гентамицин усиливает антикоагулянтные эффекты варфарина и фенилина.

Парентеральное введение индометацина увеличивает риск развития токсических действий аминогликозидов (увеличение периода полувыведения и снижение клиренса).

Упаковка

В ампулах 2 мл в упаковке № 10.

Гентамицин, гидрогелевые пластины 1 мг/г

Международное непатентованное название

Гентамицин.

Gentamicin.

Состав

Активное вещество: гентамицин (в виде гентамицина сульфата) – 1 мг/г.

Фармакотерапевтическая группа

Средство для местной терапии ран и ожогов.

Код АТХ: D06AX07.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Гидрогелевые пластины гентамицина предназначены для местного применения при лечении ран, язв, пролежней, ожогов. Данное раневое покрытие обладает высокой эластичностью, хорошо моделирует раневые поверхности, достаточной прочностью, что обеспечивает защиту раневой поверхности от механических повреждений. Обладает высокой степенью адгезивности, не прилипает к поверхности раны, что исключает болевой синдром при перевязках, не травмирует нежную грануляционную ткань, кожные трансплантаты. Гидрогелевые пластины гентамицина хорошо контактируют с раневой поверхностью, что обеспечивает высокие адгезивные свойства покрытия. Аппликация Гидрогелевых пластин гентамицина создает оптимальный микроклимат в зоне раневого дефекта за счет поддержания влажной среды, оказывает пластифицирующее действие, размягчая при этом некротический струп, диффундируя под него, облегчая механическое удаление нежизнеспособных тканей. Раневое покрытие обладает хорошими дренажными и сорбционными свойствами, благодаря чему элиминирует продукты распада, раневой экссудат, микробные тела, медиаторы воспаления с раневой поверхности. Аппликации гидрогелевых пластин гентамицина не препятствуют нормальному газообмену в ране, обладая при этом достаточной барьерной функцией – не допускают проникновение микроорганизмов извне, предотвращают ре- и суперинфицирование. При аппликации лекарственного средства Гидрогелевые пластины гентамицина происходит охлаждение раневой поверхности, что играет немаловажную роль при лечении ожогов. Гидрогелевые пластины гентамицина оказывают стимулирующее действие на репаративные процессы в ране. Входящий в состав лекарственного средства антибиотик гентамицин характеризуется широким спектром антимикробного действия, действует бактерицидно. Активен в отношении большинства грамотрицательных и грамположительных микроорганиз-

мов: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Staphylococcus spp.*, в том числе в отношении множественно устойчивых штаммов. Не активен в отношении анаэробных бактерий, грибов, вирусов.

Фармакокинетика

Гентамицин плохо проникает через неповрежденную кожу и слизистые оболочки, вследствие этого, при местном применении гидрогеля, гентамицин практически не обладает резорбтивным действием. При нанесении на поврежденную кожу всасывается. Продолжительность действия после однократного применения – 8–12 часов. Гентамицин выводится почками в неизменном виде, преимущественно за счет клубочковой фильтрации.

Экспериментально доказано, что водные вытяжки из аппликационной лекарственной формы Гидрогелевые пластины гентамицина (1:1) не обладают системным токсическим действием, не оказывают отрицательного влияния на основные функциональные системы организма (ЦНС, сердечно-сосудистую систему, функцию печени и почек), не проявляют гемолитических, цитотоксических и местно-раздражающих свойств.

При контакте гидрогелевых пластин с раневой поверхностью, слизистыми, подкожной клетчаткой, серозными и эпителиальными тканями не выявлено признаков местной реакции тканей альтеративного, раздражающего или воспалительного характера.

Показания к применению

Свежие травматические раны, гранулирующие раны, хронические вялогранулирующие раны, травматические раны с обнажением костной и сухожильной тканей, раны после кожной пластики (аппликация производится как на донорское, так и реципиентное ложе), фликтены (отслойка и некроз эпидермиса) после полного удаления некротизированного эпидермиса, пролежни, трофические вялогранулирующие язвы, рожистое воспаление, гнойно-некротические заболевания кожи и мягких тканей (абсцессы, флегмоны, панариции), раны после вскрытия нагноившихся гематом, термические ожоги.

Способ применения и дозы

Гидрогелевые пластины гентамицина применяются путем аппликации непосредственно на раневую или ожоговую поверхность. Аппликация производится после хирургической обработки, туалета раны. Гидрогель тщательно моделируется в соответствии с поверхностью раны, фиксируется марлевым бинтом. Применяется лекарственное средство в 1-ю и 2-ю фазы раневого процесса с необильным гнойным отделяемым.

Перевязки производятся один раз в день, при необходимости – через день. При наличии у больного раны после аутодермопластики, перевязки выполняются через два дня. Курс лечения проводится до полной эпителизации раневой поверхности.

Противопоказания

Гнойно-некротические раны в I фазу раневого процесса с выраженной экссудацией. Гиперчувствительность к компонентам гидрогеля, индивидуальная непереносимость гентамицина, кожные болезни (экзема в стадии обострения с явлениями мокнутия, сифилитические поражения кожи, туберкулез кожи, вирусные и микотические заболевания кожи).

Побочное действие

Возможно развитие повышенной реакции ткани на месте аппликации гидрогелевых пластин гентамицина, связанной с индивидуальной гиперчувствительностью пациента (покраснение, отек кожных покровов, мягких тканей в ране, усиление экссудации). Указанная реакция может купироваться применением нестероидных противовоспалительных средств, а при необходимости – краткосрочным применением глюкокортикостероидов.

Кроме того, при длительном применении (более 2 недель) Гидрогелевых пластин гентамицина в редких случаях может наступить мацерация кожи.

Передозировка

Передозировка лекарственных средств на основе гидрогеля не описана. Это обусловлено относительной биологической инертностью гидрогеля, а также низким уровнем поступления гентамицина сульфата, входящего в состав гидрогеля, в системный кровоток.

Особенности применения

Как правило, гидрогель легко удаляется с поверхности раны. После его удаления на поверхности раны зачастую образуется слизистая пленка, состоящая из смеси гидрогеля и фибрина, которая легко удаляется при помощи марлевого тампона. В редких случаях, происходит некоторое «усыхание» гидрогеля, что затрудняет её удаление. В данной ситуации необходимо поместить на гидрогель марлевую салфетку, обильно смоченную физиологическим раствором, либо р-ром Рингера на 5–10 минут, после чего гидрогель набухнет и может быть легко удален с поверхности раны.

При аппликации лекарственного средства Гидрогелевые пластины гентамицина на травматические раны с дефектом мягких тканей, обнажением кости и сухожилий раневое покрытие выполняет функции временной покровной ткани, предотвращающей их дегидратацию, дегенерацию и инфицирование. Перевязки производятся по показаниям. При незначительной экссудации через 1–2 суток, при активной – ежедневно.

На гранулирующие инфицированные раны аппликация проводится после некрэктомии, туалета раневой поверхности. Перевязки осуществляются ежедневно или через 1–2 суток. При лечении трофических вялогранулирующих язв – аппликация Гидрогелевых пластин гентамицина производится после некрэктомии и туалета раневой поверхности. Перевязки осуществляют через сутки, по показаниям – ежедневно.

При проведении аутодермопластики аппликация производится на донорское (место взятия трансплантата) и реципиентное ложа. Перевязка выполняется на 5-е сутки при нормальном течении раневого процесса. В области донорского ложа гидрогелевое раневое покрытие может находиться до окончания процесса эпителизации.

При лечении фликтен производится полное иссечение некротизированного эпидермиса и туалет раневой поверхности. Гидрогелевые пластины гентамицина накладываются на чистую раневую поверхность. Перевязки производятся через 1–2 суток, по показаниям – ежедневно.

Пролежни: после некрэктомии и туалета гидрогель накладывается на раневую поверхность. Перевязки выполняются ежедневно. При появлении в ране грануляций, отсутствии активного инфекционного процесса – через 1–2 сут. Возможна непосредственная аппликация на некротический струп при необходимости его размягчения и удаления.

Термические ожоги: – аппликация после иссечения некротизированного эпидермиса непосредственно на ожоговую поверхность. Перевязки производятся ежедневно при выраженной экссудации, при умеренной – через 1–2 суток.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействие компонентов лекарственного средства гидрогелевые пластины гентамицина с другими лекарственными средствами не установлено, из-за относительной биологической инертности гидрогеля, а также низкого уровня поступления гентамицина сульфата, входящего в состав гидрогеля, в системный кровоток.

Меры предосторожности

При наличии явлений сильно выраженной экссудации в ране с обильным гнойнонекротическим отделяемым возможно расплавление гидрогелевого раневого покрытия с потерей медикаментозных свойств.

С осторожностью применяют у пациентов с отягощенным аллергоанамнезом.

Упаковка

По одной гидрогелевой пластине в коррекс с внутренним размером ячеек 10×12 см, или 6×9 см или по две гидрогелевые пластины в коррекс с внутренним размером каждой ячейки 4×6 см. Каждый коррекс накрывают пленкой полипропиленовой двухосноориентированной и помещают в 2 герметично запаянные пакета из пленки полиэтиленовой, с этикеткой между ними. В пачке из картона содержится 1 или 5 пакетов с гидрогелевыми пластинами и инструкцией по применению.

Условия хранения

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25°C. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Гентамицин, мазь для наружного применения 0,1%

Международное непатентованное название

Гентамицин.
Gentamicin.

Состав

Активное вещество: гентамицин – 1 мг/г.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные препараты для наружного применения.

Код АТХ: D06AX07.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Гентамицин характеризуется широким спектром антимикробного действия. Активен в отношении большинства грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Staphylococcus spp.*, в том числе в отношении множественноустойчивых штаммов. Препарат не действует на анаэробные бактерии, грибы, вирусы.

Оказывает бактерицидное действие. Активно проникая через клеточную мембрану бактерий, связывается с 30S субъединицей бактериальных рибосом и угнетает синтез белка возбудителя.

Фармакокинетика

Гентамицин плохо проникает через неповрежденную кожу и слизистые оболочки, вследствие этого при наружном применении практически не обладает резорбтивным действием. Продолжительность действия после однократного применения – 8–12 часов. При нанесении на поврежденную кожу легко всасывается. Гентамицин выводится почками в неизменном виде, преимущественно за счет клубочковой фильтрации.

Показания для применения

Гентамициновую мазь применяют в хирургии для местного лечения ран (во второй фазе раневого процесса) с целью профилактики гнойных осложнений; для лечения ожогов II–IIIА степени (во второй фазе раневого процесса) и обморожений; для лечения пиодермий, поверхностных фолликулитов, фурункулеза, инфицированного себорейного дерматита, инфицированного акне, экземы, при вторичном бактериальном инфицировании при грибковых и вирусных поражениях кожи, инфицированных варикозных язвах, при бытовых повреждениях (для лечения небольших ран и порезов).

Способ применения и дозы

Мазь гентамициновую применяют наружно.

Препарат наносят на пораженный участок кожи после удаления гноя и некротических масс, тонким слоем 2–3 раза в день, при ожогах – 2–3 раза в неделю. При обширных ожоговых поражениях суточная доза мази не должна превышать 200 г (200 мг антибиотика). Продолжительность лечения зависит от формы и тяжести заболевания и составляет 7–14 дней.

При лечении дерматологических заболеваний препарат наносят тонким слоем на пораженный участок 2–3 раза в день, либо наносят на марлевую повязку с последующей аппликацией на пораженный участок кожи. Продолжительность лечения – 7–14 дней.

При наличии экссудата раны и эрозии предварительно промывают растворами фурацилина (1:5000), перекиси водорода (3%).

Побочное действие

При применении гентамициновой мази возможны проявления местного раздражающего действия (покраснение, зуд), аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, крапивница). При возникновении аллергических реакций препарат отменяют и проводят десенсибилизирующую терапию.

Противопоказания

Применение препарата противопоказано при повышенной индивидуальной чувствительности к гентамицину.

Передозировка

При длительном применении препарата в дозах, превышающих рекомендованные, при обширных поражениях кожи возможно нефротоксическое (протеинурия, азотемия и др.) и ототоксическое (вестибулярные нарушения, редко – снижение слуха) действие, гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз, изменения клеточного состава периферической крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не следует назначать одновременно с другими антибиотиками, имеющими ото- и нефротоксическое действие (стрептомицин, канамицин, флоримицин, мономицин, ристамицин), с фуросемидом. Активность гентамицина снижается при наличии ионов Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , а также ряда анионов (сульфаты, фосфаты, нитраты и др.). Имеются данные о синергизме комбинаций гентамицина с диоксидином. Возможно совместное применение с кортикостероидами.

In vitro аминогликозиды инактивируются пенициллинами и цефалоспоринами вследствие взаимодействия с β -лактамным кольцом. Гентамицин несовместим с гепарином, растворами с щелочным pH и с лекарственными препаратами, нестабильными при кислом pH.

Упаковка

В тубах по 25 г. Каждую тубу вместе с инструкцией по применению помещают в пачку.

Амклав, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 500 мг/100 мг и 1000 мг/200 мг

Международное непатентованное название

Амоксициллин+Клавулановая кислота
Amoxicillin + Clavulenic acid

Состав

Каждый флакон содержит: *активное вещество* – амоксициллина – 500 мг или 1000 мг; клавулановой кислоты – 100 мг или 200 мг; в виде смеси амоксициллина натриевой соли и калия клавуланата (5:1).

Фармакотерапевтическая группа

Бета-лактамы антибиотиков. Пенициллины.

Код АТХ: J01CR02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты – ингибитора бета-лактамаз. Действует бактерицидно, угнетает синтез бактериальной стенки. Активен в отношении аэробных грамположительных бактерий (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы): *Staphylococcus aureus*; аэробных грамотрицательных бактерий: *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp.*, *Moraxella catarrhalis*. Следующие возбудители чувствительны только *in vitro*: *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus anthracis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes viridans*, *Enterococcus faecalis*, *Corynebacterium spp.*, *Listeria monocytogenes*; анаэробных *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*; аэробных грамотрицательных бактерий (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы): *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica*, *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi*, *Yersinia multocida* (ранее *Pasteurella*), *Campylobacter jejuni*; анаэробных грамотрицательных бактерий (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы): *Bacteroides spp.*, включая *Bacteroides fragilis*. Клавулановая кислота подавляет II, III, IV и V типы бета-лактамаз, неактивна в отношении бета-лактамаз I типа, продуцируемые *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.*, *Acinetobacter spp.* Клавулановая кислота обладает высокой тропностью к пенициллиназам, благодаря чему образует стабильный комплекс с ферментом, что предупреждает ферментативную деградацию амоксициллина под влиянием бета-лактамаз.

Фармакокинетика.

После внутривенного введения в дозах 1000/200 мг и 500/100 мг максимальная концентрация амоксициллина – 105,4 и 32,2 мкг/мл соответственно, а клавулановой кислоты – 28,5 и 10,5 мкг/мл. Время достижения максимальной ингибирующей концентрации 1 мкг/мл для амоксициллина сходно при применении через 12 ч и 8 ч как у взрослых, так и у детей. Связь с белками плазмы: амоксициллин – 17–20%, клавулановая кислота – 22–30%. Метаболизируются оба компонента в печени: амоксициллин – на 10% от введенной дозы дозы, клавулановая кислота – на 50%. Период полувыведения после внутривенного введения в дозе 1200 и 600 мг – 0,9 и 1,07 ч – для амоксициллина, 0,9 и 1,12 ч – для клавулановой кислоты соответственно. Выводится в основном почками (клубочковая фильтрация и канальцевая секреция): 50–78% и 25–40% от введенной дозы амоксициллина и клавулановой кислоты выводится соответственно в неизменном виде в течение первых 6 ч после приема.

Показания к применению

Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными возбудителями: инфекции нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легкого), инфекции ЛОР-органов (синусит, тонзиллит, средний отит), инфекции мочеполовой системы и органов малого таза (пиелонефрит, пиелит, цистит, уретрит, простатит, цервицит, сальпингит, сальпингоофорит, tuboовариальный абсцесс, эндометрит, бактериальный вагинит, септический аборт, послеродовой сепсис, пельвиоперитонит, мягкий шанкр, гонорея), инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы, абсцесс, флегмона, раневая инфекция), остеомиелит, послеоперационные инфекции, профилактика инфекций в хирургии.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т.ч. к цефалоспорином и др. бета-лактамам антибиотикам), инфекционный мононуклеоз (в т.ч. при появлении кореподобной сыпи), фенилкетонурия, эпизоды желтухи или нарушение функции печени в результате применения амоксициллина/клавулановой кислоты в анамнезе.

С осторожностью: беременность, период лактации, тяжелая печеночная недостаточность, заболевания желудочно-кишечного тракта (в т.ч. колит в анамнезе, связанный с применением пенициллинов), хроническая почечная недостаточность.

Способ применения и режим дозирования

Внутривенно.

Дозы приведены в пересчете на амоксициллин. Режим дозирования устанавливается индивидуально в зависимости от тяжести течения и локализации инфекции, чувствительности возбудителя. При внутривенном введении *взрослым и подросткам старше 12 лет* вводят 1 г (по амоксициллину) 3 раза в сутки, при необходимости – 4 раза в сутки. Максимальная суточная доза – 6 г. Для



детей 3 мес – 12 лет – 25 мг/кг 3 раза в сутки; в тяжелых случаях – 4 раза в сутки; для детей до 3 мес: недоношенные и в перинатальном периоде – 25 мг/кг 2 раза в сутки, в постперинатальном периоде – 25 мг/кг 3 раза в сутки. Продолжительность лечения – до 14 дней, острого среднего отита – до 10 дней. Для профилактики послеоперационных инфекций при операциях, продолжительностью менее 1 ч, во время вводной анестезии вводят в дозе 1 г внутривенно. При более длительных операциях – по 1 г каждые 6 ч в течение суток. При высоком риске инфицирования введение может быть продолжено в течение нескольких дней. При хронической почечной недостаточности проводят коррекцию дозы и кратности введения в зависимости от клиренса креатинина: при клиренсе креатинина более 30 мл/мин коррекции дозы не требуется; при клиренсе креатинина 10–30 мл/мин – 1 г, затем по 500 мг (2 раза в сутки) в/в; при клиренсе креатинина меньше 10 мл/мин – 1 г, затем по 500 мг/сут внутривенно. Для детей дозы следует уменьшать таким же образом. Пациенты, находящиеся на гемодиализе – 500 мг внутривенно, дополнительно 1 доза во время диализа и еще 1 доза в конце сеанса диализа.

Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, гастрит, стоматит, глоссит, повышение активности «печеночных» трансаминаз, в единичных случаях – холестатическая желтуха, гепатит, печеночная недостаточность (чаще у пожилых, мужчин, при длительной терапии), псевдомембранозный и геморрагический колит (также может развиться после терапии), энтероколит, черный «волосатый» язык, потемнение зубной эмали.

Со стороны органов кроветворения: обратимое увеличение протромбинового времени и времени кровотечения, тромбоцитопения, тромбоцитоз, эозинофилия, лейкопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия.

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, гиперактивность, тревога, изменение поведения, судороги.

Местные реакции: в отдельных случаях – флебит в месте внутривенного введения.

Аллергические реакции: крапивница, эритематозные высыпания, редко – мультиформная экссудативная эритема, анафилактический шок, ангионевротический отек, крайне редко – эксфолиативный дерматит, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), аллергический васкулит, синдром, сходный с сывороточной болезнью, острый генерализованный экзантематозный пустуллез.

Прочие: кандидамикоз, развитие суперинфекции, интерстициальный нефрит, кристаллурия, гематурия.

Передозировка

Симптомы: нарушение функции желудочно-кишечного тракта и водно-электролитного баланса.

Лечение: симптоматическое. Гемодиализ эффективен.

Особенности применения

При курсовом лечении 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. Может давать ложноположительные результаты при определении глюкозы в моче. В этом случае рекомендуется применять глюкозоксидантный метод определения концентрации глюкозы в моче. У пациентов, имеющих повышенную чувствительность к пенициллинам, возможны перекрестные аллергические реакции с цефалоспориновыми антибиотиками. Были выявлены случаи развития некротизирующего колита у новорожденных, у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Бактериостатические лекарственные средства (макролиды, хлорамфеникол, линкозамиды, тетрациклины, сульфаниламиды) оказывают антагонистическое действие. Повышает эффективность непрямых антикоагулянтов (подавляя кишечную микрофлору, снижает синтез витамина К и протромбиновый индекс). При одновременном приеме антикоагулянтов необходимо следить за показателями свертываемости крови. Уменьшает эффективность пероральных контрацептивов, лекарственных средств, в процессе метаболизма которых образуется пара-аминобензойная кислота, этинилэстрадиола – риск развития кровотечений «прорыва». Диуретики, аллопуринол, фенилбутазон, нестероидные противовоспалительные препараты и др. лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, повышают концентрацию амоксициллина (клавулановая кислота выводится в основном путем клубочковой фильтрации). Аллопуринол повышает риск развития кожной сыпи.

Упаковка

По 500 мг/100 мг, 1000 мг/200 мг активных веществ во флаконы вместимостью 20 мл. Флакон (или 5 флаконов) с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: по 40 флаконов с соответствующим количеством инструкций по применению в групповые коробки.

Амклав, таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг/125 мг

Международное непатентованное название

Амоксициллин+Клавулановая кислота.

Amoxicillin and enzyme inhibitor.

Состав

Каждая таблетка содержит: *активные ингредиенты* – 250 мг амоксициллина в виде амоксициллина тригидрата (в пересчете на 100% вещество) и 125 мг клавулановой кислоты в виде калиевой соли.

Фармакотерапевтическая группа

Комбинации пенициллинов (в т.ч. с ингибиторами бета-лактамаз). Амоксициллин в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз.

Код АТХ: J01CR02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Микробиология: Амоксициллин – полусинтетический антибиотик с широким спектром антибактериальной активности в отношении многих грамположительных и грам-отрицательных микроорганизмов. Амоксициллин подвергается разрушению бета-лактамазами и, поэтому не активен в отношении микроорганизмов, продуцирующих эти энзимы.

Клавулановая кислота – бета-лактаманное соединение, обладает способностью инактивировать широкий спектр бета-лактамаз, ферментов, которые обычно продуцируют микроорганизмы, резистентные к пенициллинам и цефалоспорином. Особой активностью она обладает против плазмидных бета-лактамаз, с которыми часто связана лекарственная резистентность. Не активна в отношении хромосомных бета-лактамаз 1 типа.

Присутствие клавулановой кислоты в составе таблеток Амклав защищает амоксициллин от разрушения бета-лактамазами и расширяет спектр его антибактериальной активности с включением в него микроорганизмов, обычно резистентных к другим пенициллинам и цефалоспорином.

Амоксициллин/клавулановая кислота продемонстрировали активность в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов *in vitro* и клинических инфекций.

Грамположительные аэробы:

Staphylococcus aureus (продуцирующие и не продуцирующие β -лактамазу). Стафилококки, устойчивые к метициллину/оксациллину, должны считаться устойчивыми к амоксициллину/клавулановой кислоте.

Enterococcus faecalis, *Staphylococcus epidermidis* (продуцирующие и не продуцирующие β -лактамазу), *Staphylococcus saprophyticus* (продуцирующие и не продуцирующие β -лактамазу), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Viridans group Streptococcus*.

Грамотрицательные аэробы

Разные виды *Enterobacter* (но большинство штаммов *Enterobacter* устойчивы *in vitro*, клиническая эффективность была продемонстрирована при инфекциях мочевыводящих путей, вызванных этими организмами).

Escherichia coli (продуцирующие и не продуцирующие β -лактамазу), *Haemophilus influenzae* (продуцирующие и не продуцирующие β -лактамазу), разные виды *Klebsiella* (все известные штаммы производителей β -лактамазы), *Moraxella catarrhalis* (продуцирующие и не продуцирующие β -лактамазу).

У других имеются данные об эффективности *in vitro*, **но клиническая значимость результатов неизвестна.**

Амоксициллин/клавулановая кислота проявляет *in vitro* в минимальной подавляющей концентрации (МПК) от 2 мкг/мл и менее эффективность в отношении большинства (>90%) штаммов *Streptococcus pneumoniae*; МПК от 0,06 мкг/мл и менее – в отношении большинства (>90%) *Neisseria gonorrhoeae*; МПК от 4 мкг/мл и менее – в отношении большинства (>90%) штаммов стафилококков и анаэробных бактерий; МПК от 8 мкг/мл и менее – в отношении большинства (>90%) штаммов других перечисленных организмов. Однако, за исключением микроорганизмов, чувствительных только к амоксициллину, у которых не были установлены безопасность и эффективность при лечении данных инфекций амоксициллин/клавулановой кислотой в адекватных и соответствующим образом контролируемых клинических испытаниях. При этом амоксициллин обладает большей активностью *in vitro* в отношении *S. Pneumoniae* по сравнению с ампициллином или пенициллином, большинство штаммов *S. Pneumoniae* обладают промежуточной чувствительностью к ампициллину или пенициллину и полностью чувствительны к амоксициллину.

Грамотрицательные аэробы:

Eikenella corrodens (продуцирующие и не продуцирующие β -лактамазу), *Neisseria gonorrhoeae* (продуцирующие и не продуцирующие β -лактамазу), *Proteus mirabilis* (продуцирующие и не продуцирующие β -лактамазу).

Анаэробные бактерии:

Различные виды *Bacteroides*, в том числе *Bacteroides fragilis* (продуцирующие и не продуцирующие β -лактамазу), различные виды *Fusobacterium* (продуцирующие и не продуцирующие β -лактамазу), различные виды *Peptostreptococcus*.

Адекватные контролируемые клинические испытания установили эффективность амоксициллина только в лечении некоторых инфекций, вызванных этими организмами. Микроорганизмы не продуцирующие β -лактамазу чувствительны к амоксициллину без ингибитора β -лактамаз.

Фармакокинетика

Основные фармакокинетические параметры амоксициллина и клавулановой кислоты сходны.

Всасывание. Оба компонента хорошо всасываются после приема внутрь, абсорбция активных ингредиентов оптимальна в случае приема препарата в начале еды. Пик плазменных концентраций достигается приблизительно через 1 час после приема и составляет 3,7 мг/л для амоксициллина и 2,2 мг/л для клавулановой кислоты. Показатель «площадь под кривой соотношения концентрация-время» для амоксициллина составляет 10,9 мг·ч/л, для клавулановой кислоты – 6,2 мг·ч/л.

Распределение. Терапевтические концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты создаются в различных органах и тканях, интерстициальной жидкости (легких, органах брюшной полости; жировой, костной и мышечной тканях; плевральной, синовиальной и перитонеальной жидкостях; коже, желчи, гнойном отделяемом, мокроте.)

Амоксициллин и клавулановая кислота обладают умеренной степенью связывания с белками плазмы крови.

Амоксициллин и клавулановая кислота не проникают через гематоэнцефалический барьер при невоспаленных мозговых оболочках.

Амоксициллин и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер и в следовых концентрациях выводятся в грудное молоко.

Метаболизм. Амоксициллин частично метаболизируется, клавулановая кислота в организме человека подвергается интенсивному метаболизму до 2,5-дигидро-4-(2- гидроксизтил)-5-оксо-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты и 1-амино-4-гидроксибутан-2-она.

Выведение. Амоксициллин выводится почками практически в неизменном виде тубулярной секрецией и клубочковой фильтрацией. Клавулановая кислота выводится путем клубочковой фильтрации, частично в виде метаболитов. Небольшие количества могут выводиться через кишечник и легкие. Период полувыведения амоксициллина и клавулановой кислоты составляет 1–1,5 часа. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью период полувыведения увеличивается до 7,5 часа для амоксициллина и до 4,5 часа для клавулановой кислоты. Оба компонента удаляются гемодиализом и незначительные количества -перитонеальным диализом.

Показания к применению

Амклав применяется для лечения легких и среднетяжелых бактериальных инфекций, вызванных чувствительными микроорганизмами, в том числе:

- Инфекции верхних дыхательных путей (в том числе инфекции уха, горла, носа), например, рецидивирующий тонзиллит, синусит, средний отит.
- Инфекции нижних дыхательных путей, например, острый бронхит и обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония и бронхопневмония.
- Инфекции мочевыводящих путей, вызванные штаммами *E. coli*, продуцирующими β-лактамазу, *Klebsiella spp.* и *Enterobacter spp.*

• Инфекции кожи и мягких тканей, вызванные штаммами *S.aureus*, продуцирующими β-лактамазу, *E. coli* и *Klebsiella spp.*

Способ применения и дозы

Дозы

Режим дозирования устанавливается индивидуально в зависимости от возраста, массы тела, функции почек пациента, а также от степени тяжести течения и локализации инфекции, чувствительности возбудителя.

Для максимальной абсорбции и уменьшения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта Амклав рекомендуется принимать в начале еды.

Курс лечения составляет 5–14 дней. Продолжительность курса лечения определяется индивидуально и не должна превышать более 14 дней без повторного врачебного осмотра.

Взрослые и дети старше 12 лет или с массой тела более 40 кг при легких и среднетяжелых инфекциях по 1 таблетке (250/125 мг) 3 раза в сутки.

Детям в возрасте от 6 до 12 лет назначают по 1 таблетке (250/125 мг) 3 раза в сутки.

Нарушение функции почек

Методика подбора дозы основывается на максимально возможном уровне амоксициллина при определенной степени снижения клиренса креатинина.

Рекомендованные дозы для взрослых.

Клиренс креатинина > 30 мл/мин	Корректировка дозы не требуется
Клиренс креатинина 10–30 мл/мин 1–2 таблетки по 250/125 мг	в зависимости от тяжести инфекции 2 раза в сутки
Клиренс креатинина < 10 мл/мин 1–2 таблетки по 250/125 мг	в зависимости от тяжести инфекции один раз в сутки

Рекомендованные дозы для детей

Клиренс креатинина > 30 мл/мин	Корректировка дозы не требуется
Клиренс креатинина 10–30 мл/мин и менее <10 мл/мин	Препарат не назначают

Гемодиализ и нарушение функции печени

Нет достаточных данных для рекомендации доз у таких пациентов.

Побочное действие

Побочные эффекты при приеме препаратов в комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой возникают редко и бывают преимущественно легкими и транзиторными.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: Диарея, тошнота, рвота, расстройство желудка, гастрит, стоматит, глоссит, черный «волосатый» язык, кож-

но-слизистый кандидоз, энтероколит, геморрагический/псевдомембранозный колит. Начало псевдомембранозного колита: симптомы могут возникнуть во время или после лечения антибиотиками.

Выраженность желудочно-кишечных симптомов уменьшается при приеме препарата в начале еды.

Печень: Иногда наблюдается умеренное бессимптомное повышение уровня АСТ и/или АЛТ и щелочной фосфатазы. Гепатит и холестатическая желтуха встречаются редко.

Побочные эффекты со стороны печени являются обратимыми, возникают во время или вскоре после окончания лечения, очень редко приводят к летальному исходу.

Со стороны кровеносной системы: Редко встречаются транзиторная лейкопения (включая нейтропению), тромбоцитопения и очень редко – обратимые агранулоцитоз и гемолитическая анемия, увеличение времени кровотечения и протромбинового времени.

Со стороны кожи и подкожных тканей: Кожная сыпь, крапивница, редко – полиформная эритема, очень редко – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, буллезный эксфолиативный дерматит, острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Лечение следует прекратить при появлении одного из перечисленных симптомов.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: Интерстициальный нефрит и гематурия – очень редко; кристаллурия. Для уменьшения образования кристаллов амоксициллина рекомендуется принимать достаточное количество жидкости и поддерживать адекватный диурез.

Со стороны центральной нервной системы: Возбуждение, тревога, поведенческие изменения, спутанность сознания, судороги, головная боль, головокружение, бессонница, обратимая гиперактивность – редко.

Реакции гиперчувствительности: Очень редко – ангионевротический отек, анафилаксия, синдром, сходный с сывороточной болезнью, аллергический васкулит.

Прочие: Редко – изменение цвета зубов (коричневое, желтое, серое окрашивание). Чаще у детей. Уменьшить или устранить окрашивание в большинстве случаев можно зубной щеткой.

Противопоказания

Гиперчувствительность к бета-лактамам антибиотикам в анамнезе (к пенициллинам и цефалоспоринам).

- Желтуха/нарушение функции печени, связанные с применением препаратов в комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой, в анамнезе пациентов.
- Инфекционный мононуклеоз.
- Беременность; детский возраст до 6 лет (для данной лекарственной формы).

Меры предосторожности

Описаны серьезные, а иногда и летальные реакции гиперчувствительности (анафилактоидные реакции) на пенициллины. Риск возникновения таких реакций наиболее высок у пациентов, имеющих в анамнезе реакции гиперчувствительности на пенициллины. В случае возникновения аллергической реакции необходимо прекратить лечение препаратом и начать альтернативную терапию. При серьезных анафилактоидных состояниях следует незамедлительно ввести пациенту адреналин. Могут потребоваться также оксигенотерапия, внутривенное введение стероидов и обеспечение проходимости дыхательных путей, включающее интубацию.

Длительное лечение препаратом иногда приводит к чрезмерному размножению нечувствительных микроорганизмов.

Осторожность необходима при назначении пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек требуется адекватная коррекция дозы или увеличение интервалов между дозированием.

Необходимо воздерживаться от применения амклава в случае подозрения на инфекционный мононуклеоз, поскольку у пациентов с этим заболеванием амоксициллин может вызывать кожную сыпь, что затрудняет диагностику заболевания.

Следует учитывать возможность обратимого увеличения протромбинового времени (при приеме с антикоагулянтами необходимо контролировать показатели свертываемости крови).

Применение во время беременности и в период лактации

Антибиотики ампициллин-класса выделяются в грудное молоко, поэтому при использовании препарата у кормящих женщин должны соблюдаться меры предосторожности.

Назначение препарата следует избегать при беременности, особенно в первом триместре, если только врач не сочтет это необходимым.

Применение в гериатрии. Препарат в основном выделяется почками, поэтому риск токсических реакций при приеме данного лекарственного средства выше у пациентов с нарушенной функцией почек. Поскольку у пожилых пациентов выше вероятность снижения функции почек, следует позаботиться о выборе дозы на фоне контроля функции почек.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и механизмами, требующими повышенной концентрации внимания. Не требуется специальных предосторожностей.

Передозировка

В случае передозировки пациент должен находиться под наблюдением, лечение симптоматическое. В большинстве случаев симптомы передозировки включают расстройства со стороны ЖКТ (боль в животе, диарея, рвота) и нарушение водно-электролитного баланса. Клинические симптомы передозировки могут также включать тревожное возбуждение, бессонницу, головокружение, в некоторых случаях судорожные припадки.

Во время приема высоких доз амоксициллина необходимо поддерживать у пациентов адекватное потребление жидкости и выделение мочи, чтобы уменьшить вероятность развития амоксициллиновой кристаллурии.

В случае недавнего приема (менее 4 часов) удалить препарат из ЖКТ промыванием желудка, далее приемом активированного угля для уменьшения всасывания.

Амоксициллин / клавуланат калия удаляется гемодиализом.

Лекарственные взаимодействия и другие виды взаимодействий

У пациентов, получающих амклав, возможно удлинение времени кровотечения и протромбинового времени. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении антикоагулянтов и амклава. Препарат может повышать эффективность непрямых антикоагулянтов, так как, подавляя кишечную микрофлору, он снижает синтез витамина К и протромбина.

Амклав, как и другие антибиотики широкого спектра действия, может снижать эффективность оральных контрацептивов, этинилэстрадиола с риском развития кровотечений «прорыва». Одновременное применение с аллопурином может вызвать аллергические кожные реакции.

Диуретики, аллопуринол, фенилбутазон, НПВП и другие препараты, блокирующие канальцевую секрецию, повышают концентрацию амоксициллина.

Антациды, глюкозамин, слабительные средства, аминогликозиды замедляют и снижают абсорбцию амклава, аскорбиновая кислота повышает ее. Бактерицидные антибиотики (в т.ч. аминогликозиды, цефалоспорины, циклосерин, ванкомицин, рифампицин) оказывают синергическое действие, бактериостатические препараты (макролиды, хлорамфеникол, линкозамиды, тетрациклины, сульфаниламиды) – антагонистическое.

Лабораторные анализы

Пероральный прием таблеток амклав приводит к обнаружению амоксициллина в моче. Высокие концентрации амоксициллина дают ложноположительную реакцию на глюкозу мочи при использовании реактива Бенедикта или раствора Феллинга. Рекомендуется использовать ферментативные реакции с глюкозооксидазой.

Упаковка

Таблетки 250/125 мг, покрытые оболочкой, во флаконах №15 в упаковке №1.

Амоксициллин, капсулы 250 мг

Международное непатентованное название

Амоксициллин.
Amoxicillinum.

Состав

На одну капсулу: *активное вещество* – амоксициллин (в виде амоксициллина тригидрата) – 250 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Пенициллины широкого спектра действия.

Код АТХ: J01CA04.

Фармакологические свойства

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 часа, при нарушении функции почек период полувыведения удлиняется до 4–12,6 часа. Частично метаболизируется с образованием неактивных метаболитов. Выводится почками в неизменном виде (50–70%) и с желчью (10–20%). В небольшом количестве выводится 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, цефалоспорином, 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 (редко) реакции бактериолиза (реакция Яриша-Герксгеймера).

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 применять препарат лицам, длительно принимающим амоксициллин в высоких дозах.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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 2, 3 контурные упаковки с инструкцией по применению помещают в пачку.

Упаковка для стационаров: по 150 контурных упаковок с соответствующим количеством инструкций по применению помещают в коробку.



Ампициллина тригидрат, таблетки 250 мг

Международное непатентованное название

Ампициллин.

Ampicillin.

Состав

Каждая таблетка содержит: *активное вещество* – ампициллин – 250 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Антибиотик-пенициллин полусинтетический.

Код АТХ: J01CA01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ампициллина тригидрат – антибиотик группы полусинтетических пеницилинов. Обладает антибактериальным (бактерицидным) действием. Активен в отношении широкого спектра грамположительных (альфа- и бета-гемолитические стрептококки, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, за исключением штаммов, продуцирующих пенициллиназу, *Bacillus anthracis*, *Clostridium spp.*, *Enterococcus spp.*) и грамотрицательных (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Listeria monocytogenes*, *Shigella spp.*, *Escherichia coli*, *Bordetella pertussis*) микроорганизмов. Разрушается пенициллиназой и поэтому не действует на пенициллиназообразующие штаммы возбудителей.

Фармакокинетика

В желудочно-кишечном тракте всасывается 40–60% принятой дозы. Максимальная концентрация в крови достигается через 1,5–2 ч после приема. Проникает в ткани и биологические жидкости организма. Не разрушается в кислой среде желудка. Выводится преимущественно почками в неизменном виде. В моче создаются высокие концентрации неизмененного антибиотика. Частично экскретируется с желчью, у кормящих матерей – с молоком. При повторных введениях не кумулирует, что дает возможность применять ампициллина тригидрат длительно.

Показания к применению

Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными возбудителями: дыхательных путей (синусит, тонзиллит, фарингит, средний отит, бронхит, пневмония, абсцесс легкого), инфекции почек и мочевыводящих путей (пиелонефрит, пиелит, цистит, уретрит), гонорея, инфекции билиарной системы (холангит, холецистит), хламидийные инфекции у беременных женщин (при непереноси-

мости эритромицина), цервицит, инфекции кожи мягких тканей: рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы; инфекции опорно-двигательного аппарата; пастереллез, листериоз, инфекции желудочно-кишечного тракта (брюшной тиф и паратиф, дизентерия, сальмонеллез, сальмонеллезное носительство), абдоминальные инфекции (перитонит), эндокардит (профилактика и лечение), менингит, сепсис.

Способ применения и режим дозирования

Внутрь, взрослым – по 250 мг 4 раза в день за 0,5–1 ч до еды с небольшим количеством воды; при необходимости дозу увеличивают до 3000 мг/сут.

Инфекции желудочно-кишечного тракта и органов мочеполовой системы: 500 мг 4 раза в сутки.

При гонококковом уретрите – внутрь 3500 мг однократно, или в/м 500 мг 2 раза в течение одного дня.

Детям старше 4 лет назначают по 1000–2000 мг/сут; до 1 года – из расчета 100 мг/кг; 1–4 лет – 100–150 мг/кг; новорожденным с 1 мес – 150 мг/кг.

Суточную дозу делят на 4–6 приемов. Продолжительность лечения зависит от тяжести заболевания (от 5–10 дней до 2–3 нед, а при хронических процессах – в течение нескольких месяцев).

Побочное действие

Аллергические реакции: возможны – зуд и шелушение кожи, крапивница, ринит, конъюнктивит, ангионевротический отек, редко – лихорадка, артралгия, эозинофилия, эритематозная и макулопапулезная сыпь, эксфолиативный дерматит, мультиформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), реакции, сходные с сывороточной болезнью, в единичных случаях – анафилактический шок, неаллергическая ампициллиновая сыпь, может исчезнуть без отмены препарата.

Со стороны пищеварительной системы: дисбактериоз, стоматит, гастрит, сухость во рту, изменение вкуса, боль в животе, рвота, тошнота, диарея, стоматит, глоссит, умеренное повышение активности «печеночных» трансаминаз, псевдомембранозный энтероколит.

Со стороны центральной нервной системы: головная боль, тремор, судороги (при терапии высокими дозами).

Лабораторные показатели: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, анемия.

Прочие: интерстициальный нефрит, нефропатия, суперинфекция (особенно у пациентов с хроническими заболеваниями или сниженной резистентностью организма), кандидамикоз влагалища.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т.ч. к другим пенициллинам, цефалоспоринам, карбапенемам), инфекционный мононуклеоз, лимфолейкоз, печеночная недостаточность, заболевания же желудочно-кишечного тракта в анамнезе (особенно

колит, связанный с применением антибиотиков), период лактации, детский возраст (до 1 мес).

С осторожностью. Бронхиальная астма, сенная лихорадка и другие аллергические заболевания, почечная недостаточность, кровотечения в анамнезе, беременность.

Передозировка

Симптомы: проявляется токсическим действием на центральную нервную систему (особенно у больных с почечной недостаточностью) тошнота, рвота, диарея, нарушение водно-электролитного баланса (как следствие рвоты и диареи).

Лечение: промывание желудка, активированный уголь, солевые слабительные, лекарственные средства для поддержания водно-электролитного баланса и симптоматическая терапия. Выводится с помощью гемодиализа.

Меры предосторожности

При курсовом лечении необходимо проводить контроль состояния функции органов кровотока, 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). У пациентов, имеющих повышенную чувствительность к пенициллинам, возможны перекрестные аллергические реакции с другими бета-лактамами антибиотиками. При лечении легкой диареи на фоне курсового лечения следует избегать противодиарейных лекарственных средств, снижающих перистальтику кишечника; можно использовать каолин- или аттапульгитсодержащие противодиарейные лекарственные средства, показана отмена препарата. При тяжелой диарее необходимо обратиться к врачу. Лечение должно обязательно продолжаться на протяжении еще 48-72 ч после исчезновения клинических признаков заболевания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармацевтически несовместим с аминогликозидами. Антациды, глюкозамин, слабительные лекарственные средства, пища и аминогликозиды (при энтеральном приеме) замедляют и снижают абсорбцию; аскорбиновая кислота повышает абсорбцию. Бактерицидные антибиотики (в т.ч. аминогликозиды, цефалоспорины, циклосерин, ванкомицин, рифампицин) оказывают синергидное действие; бактериостатические лекарственные средства (макролиды, хлорамфеникол, линкозамиды, тетрациклины, сульфаниламиды) – антагонистическое. Повышает эффективность непрямых антикоагулянтов (подавляя кишечную микрофлору, снижает синтез витамина К и протромбиновый индекс); уменьшает эффективность эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов (необходимо использовать дополнительные методы контрацепции), этинилэстрадиола (в последнем случае повышается риск развития кровотечений «прорыва»).

Диуретики, аллопуринол, оксифенбутазон, фенилбутазон, низкомолекулярные полисахариды высокой плотности и другие лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, повышают концентрацию ампициллина в плазме (за счет снижения канальцевой секреции). Аллопуринол повышает риск развития кожной сыпи. Уменьшает клиренс и повышает токсичность метотрексата. Усиливает всасывание дигоксина.

Упаковка

По 10 таблеток в контурной ячейковой или безъячейковой упаковке. По одной, две контурные упаковки с инструкцией по применению в пачке.

Упаковка для стационаров: 120 контурных безъячейковых упаковок или 240 контурных ячейковых упаковок с соответствующим количеством инструкций по применению помещают в групповые коробки.

Левомецетин, капсулы 250 мг

Международное непатентованное название

Хлорамфеникол.
Chloramphenicol.

Состав

Каждая капсула содержит: *активное вещество* – хлорамфеникол (левомицетин) – 250 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные препараты для системного применения. Амфениколы.

Код АТХ: J01BA01.

Фармакологические свойства

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, тетрациклину, сульфаниламидам. Активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, возбудителей гнойных, кишечных инфекций, менингококковой инфекции: *Escherichia coli*, *Shigella dysenteria*, *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

Брюшной тиф, сыпной тиф, паратиф, дизентерия, бруцеллез, туляремия, риккетсиоз, хламидиоз, коклюш, менингит, абсцессы головного мозга, перитонит, пневмония, сепсис, остеомиелит.

Способ применения и режим дозирования

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: *детям до 3 лет* назначают по 10–15 мг/кг массы тела; *3–8 лет* – по 150–200 мг; *детям старше 8 лет* – по 200–300 мг. Препарат принимают 3–4 раза в сутки. Превышение указанных доз недопустимо.

Средняя продолжительность лечения – 7–10 дней. При хорошей переносимости препарата 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).

Противопоказания

Гиперчувствительность к хлорамфениколу, заболевания органов кроветворения, 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), ранний детский возраст (первые месяцы жизни).

С осторожностью. Заболевания сердечно-сосудистой системы, склонность к аллергическим реакциям, нарушения функции печени (требуется снижение доз препарата), у пациентов ранее получавших лечение цитостатическими препаратами или лучевую терапию.

Передозировка

Симптомы: При однократном приеме в токсических дозах – рвота, серо-голубой цвет кожи, гипотермия, прогрессирующий цианоз, диспноэ, сердечно-сосудистая недостаточность, депрессия кроветворения (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 – рвотечение (вследствие депрессии кроветворения либо нарушения синтеза витамина К микрофлорой кишечника).

Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия. Антидот не известен.

Особенности применения

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

Меры предосторожности

Не рекомендуется применение препарата в период активной иммунизации.

В процессе лечения необходим систематический контроль картины периферической крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Левомицетин (хлорамфеникол) несовместим с препаратами, угнетающими костномозговое кроветворение (цитостатики, сульфаниламиды, производные пиразолона), так как взаимно усиливается угнетающее действие на костный мозг. Необходимо избегать одновременного применения препарата с барбитуратами, дифенином. Фенобарбитал ускоряет биотрансформацию, уменьшает продолжительность действия хлорамфеникола. При одновременном назначении с фенитоином возрастает и становится потенциально токсичной концен-

трация хлорамфеникола в сыворотке крови. Хлорамфеникол способствует ослаблению метаболизма фенобарбитала и фенитоина, замедлению выведения и повышению их концентрации в плазме крови. Препарат угнетает метаболизм производных оксикумарина, усиливая их действие. При одновременном применении хлорамфеникола с пероральными гипогликемическими препаратами 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 контурных ячейковых упаковках. Две контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: по 150 контурных упаковок с соответствующим количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона.



Левомецетин, таблетки 500 мг

Международное непатентованное название

Хлорамфеникол.
Chloramphenicol.

Состав

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

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные средства для системного применения. Антибиотик группы амфениколов.

Код АТХ: J01BA01.

Фармакологические свойства

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, тетрациклину, 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 обнаруживаются до 30% от введенной дозы. C_{\max} в СМЖ определяется через 4–5 ч после однократного

введения внутрь и может достигать при отсутствии воспаления мозговых оболочек 21–50% от C_{max} 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 гидролизуетс я 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-Херкшеймера, обусловленной выделением эндотоксина пароксизмальная ночная гемоглобинурия, «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%.

Передозировка

Токсическими считаются уровни Левомецитина выше 25 мкг/мл.

Симптомы: токсичность проявляется серьезными гемопоэтическими 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.

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.

Особенности применения

В период лечения Левомецитином 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 Левомецетина (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. Левомецетин 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 Левомецетин в течение беременности. Были описаны случаи до 3-х месяцев жизни. В большинстве случаев терапия Левомецетином была инициирована в течение первых 48 часов жизни. Симптомы появились от 3-х до 4-х дней после непрерывного лечения высокими дозами Левомецетина. 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 Левомецетина (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 Левомецетина и может варьировать по тяжести от легкой диареи до фатального колита. Лечение антибактериальными средствами изменяет нормальную микрофлору толстой кишки, приводит к чрезмерному росту *C. difficile*.

C. difficile продуцирует токсины А и В, которые способствуют развитию диареи. Гипертоксинопродуцирующие 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 Левомецетином. 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 Левомецетина, 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 Левомецетина может вызвать тяжелые нарушения со стороны крови (апластическая анемия, гипоплазия костного мозга, тромбоцитопения, гранулоцитопения). Выделяют два типа депрессии костного мозга, связанные с использованием Левомецетина. 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 Левомецетина 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 Левомецетином 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 кровоточивости 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 терапевти-

ческом 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 фенobarбиталом, фенитоином, непрямыми антикоагулянтами отмечается ослабление метаболизма этих лекарственных средств, замедление выведения и повышение их концентрации в плазме. При одновременном применении с фенobarбиталом 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 одновременно с противоанемическими препаратами возможна задержка реакции на препараты железа, витамин B12, 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.

Парааминосалициловая кислота, порошок для приготовления раствора для внутреннего применения 4,0 г

Международное непатентованное название

Парааминосалициловая кислота.

Aminosalicylic acid.

Состав

Каждый пакет содержит: *действующее вещество* – 4,0 г парааминосалициловой кислоты (в виде натрия аминсалицилата).

Фармакотерапевтическая группа

Препараты, активные в отношении микобактерий. Противотуберкулезные препараты. Аминсалициловая кислота и ее производные.

Код АТХ: J4AA01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Лекарственное средство обладает бактериостатической активностью в отношении микобактерий туберкулеза и относится к основным противотуберкулезным средствам. Эффект обусловлен конкурентным взаимодействием с парааминобензойной и пантотеновой кислотами, а также биотином в микробной клетке. При применении в виде монотерапии быстро развивается устойчивость. По туберкулостатической активности лекарственное средство уступает изониазиду и стрептомицину, поэтому его сочетают с более активными противотуберкулезными средствами (в том числе, с изониазидом или другими препаратами гидразида изоникотиновой кислоты, циклосерином, канамицином). Действует на микобактерий, находящиеся в состоянии активного размножения и практически не действует на микобактерий в стадии покоя. Слабо влияет на возбудителя, располагающегося внутриклеточно. Не действует на другие микобактерий. Первичная устойчивость встречается редко, вторичная развивается медленно. Применяется только в комбинации с другими противотуберкулезными лекарственными средствами, что замедляет развитие резистентности к ним. Оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Помимо антибактериальной активности лекарственное средство оказывает десенсибилизирующее и противовоспалительное действие, несколько изменяет характер тканевых реакций на повреждение и способствует частичной резорбции казеозных масс.

Фармакокинетика

Абсорбция из желудочно-кишечного тракта – быстрая и высокая. Связывание с белками крови – 50–60%. Быстро распределяется по органам и

тканям, умеренно проникает в цереброспинальную жидкость (только при воспалении оболочек). Достигает высоких концентраций в казеозных массах. C_{\max} после приема в дозе 4 г – 75 мкг/мл. Основной путь метаболизма – ацетилирование. Метаболизируется в печени (более 50% ацетируется до неактивных метаболитов) и частично в желудке. 80% выводится почками путем клубочковой фильтрации (50% – в виде ацетилированного производного). Общий клиренс зависит как от скорости метаболизма, так и от выведения почками. Период полувыведения при нормальной функции почек – 30–60 мин, при хронической почечной недостаточности – до 23 ч. Небольшое количество секретируется с желчью, грудным молоком, слюной.

Показания к применению

Туберкулез (различные формы и локализация), в т.ч. при множественной лекарственной устойчивости к другим противотуберкулезным лекарственным средствам.

Способ применения и дозы

Взрослым назначают по 8–12 г (2–3 пакета) в сутки. Содержимое пакета растворяют при перемешивании в 100 мл (полстакана) воды. Принимают через 1/2–1 ч после еды, запивают молоком, щелочной минеральной водой, 0,5–2% раствором натрия гидрокарбоната.

Больным истощенным взрослым (с массой тела меньше 50 кг), а также при плохой переносимости лекарственное средство дают в дозе 6 г в сутки.

Детям назначают по 0,2 г/кг в сутки в 3–4 приема (суточная доза – не более 10 г).

В случае если не была принята очередная доза, курс лечения продолжают в ранее назначенных дозах, не увеличивая их. При необходимости консультируются с лечащим врачом.

Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: снижение или потеря аппетита, повышенное слюноотделение, тошнота, рвота, метеоризм, боль в животе, диарея или запор; гепатоспленомегалия, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия, желтуха; редко – лекарственный гепатит (в т.ч.с летальным исходом).

Со стороны органов кроветворения: редко – тромбоцитопения, лейкопения (вплоть до агранулоцитоза), B_{12} -дефицитная мегалобластная анемия, гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса.

Со стороны мочеполовой системы: протеинурия, гематурия, кристаллурия.

Аллергические реакции: сыпь (крапивница, пурпура, энантема, эксфолиативный дерматит, синдром, напоминающий инфекционный мононуклеоз или лимфому), лихорадка, бронхоспазм, артралгия, эозинофилия.

Прочие: в больших дозах – антииреоидное действие; при длительном применении – зобогенный эффект, лекарственный гипотиреоз, микседема; перикардит, гипогликемия, неврит зрительного нерва, энцефалопатия, психозы;

синдром Леффлера (эозинофильная пневмония, мигрирующий легочный инфильтрат), васкулит, снижение протромбина.

Противопоказания

Гиперчувствительность к аминосалициловой кислоте и ее солям, почечная и/или печеночная недостаточность, нефрит нетуберкулезной этиологии, гепатит, цирроз печени, амилоидоз внутренних органов, язва желудка и 12-перстной кишки, энтероколит (обострение), микседема в стадии декомпенсации; декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, тромбофлебит, гипокоагуляция, эпилепсия, беременность, лактация.

С осторожностью: умеренно выраженная печеночная недостаточность, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, компенсированный гипотиреоз.

Передозировка

Симптомы: возможно усиление побочных эффектов лекарственного средства.

Лечение: отмена лекарственного средства, показана симптоматическая терапия.

Особенности применения

Применяют в комбинации с более активными противотуберкулезными лекарственными средствами.

Снижение функции почек на фоне туберкулезной интоксикации или специфического туберкулезного поражения не являются противопоказанием к применению.

Применение во время беременности и в период лактации. Противопоказано применять лекарственное средство во время беременности и в период лактации.

Меры предосторожности

С осторожностью назначают при эпилепсии, умеренно выраженной патологии желудочно-кишечного тракта, нарушении функции печени и почек.

В процессе лечения необходимо систематически исследовать мочу и кровь и контролировать функциональное состояние печени.

Развитие протеинурии и гематурии требуют временной отмены лекарственного средства.

При первых признаках, указывающих на аллергическую реакцию, прием лекарственного средства следует прекратить и провести десенсибилизирующую терапию.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и потенциально опасными механизмами. Лекарственное средство не влияет на способность управлять транспортными средствами и машинным оборудованием.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Совместим с другими противотуберкулезными лекарственными средствами. Замедляет возникновение резистентности к изониазиду и стрептомицину. Нарушает всасывание и снижает эффективность рифампицина, эритромици-

на и линкомицина. При совместном использовании с изониазидом повышает его концентрацию в крови. Нарушает усвоение витамина B_{12} (риск развития анемии).

Снижает концентрацию дигоксина в крови на 40%. Антацидные средства не нарушают абсорбцию препарата. Усиливает эффект не прямых антикоагулянтов – производных кумарина и индандиола (требуется коррекция дозы антикоагулянтов). При применении йодсодержащих гормонов щитовидной железы, их аналогов и антагонистов (включая анти тиреоидные средства) следует учитывать, что на фоне ПАБК изменяются концентрации T_4 и ТТГ в крови. Аммония хлорид повышает риск развития кристаллурии. Одновременный прием с этионамидом повышает риск гепатотоксичности. Дифенгидрамин снижает эффективность аминсалициловой кислоты. Пробенецид может повышать токсичность лекарственного средства путем нарушения его почечной экскреции и повышения концентрации в плазме. Побочные эффекты лекарственного средства и салицилатов имеют аддитивный характер.

Упаковка

В пакетах в упаковке № 25 вместе с инструкцией по медицинскому применению.



ПАСК-натриевая соль, гранулы для приготовления раствора для приема внутрь 4 г

Международное непатентованное название

Натрия аминосалицилат.

Sodium aminosalicylate.

Состав

Каждый пакет содержит: *активное вещество* – парааминосалициловую кислоту (в виде натрия аминосалицилата) – 4 г.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты, активные в отношении микобактерий. Противотуберкулезные препараты. Аминосалициловая кислота и ее производные.

Код АТХ: J04AA01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат обладает бактериостатической активностью в отношении микобактерий туберкулеза и относится к основным противотуберкулезным средствам. Эффект обусловлен конкурентным взаимодействием с парааминобензойной и пантотеновой кислотами, а также биотином в микробной клетке. При применении в виде монотерапии быстро развивается устойчивость. По туберкулостатической активности препарат уступает изониазиду и стрептомицину, поэтому его сочетают с более активными противотуберкулезными средствами (в том числе, с изониазидом или другими препаратами гидразида изоникотиновой кислоты, циклосерином, канамицином). Действует на микобактерии, находящиеся в состоянии активного размножения и практически не действует на микобактерии в стадии покоя. Слабо влияет на возбудителя, располагающегося внутриклеточно. Не действует на др. микобактерии. Первичная устойчивость встречается редко, вторичная развивается медленно. Применяется только в комбинации с др. противотуберкулезными лекарственными средствами, что замедляет развитие резистентности к ним. Оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Фармакокинетика

Абсорбция из желудочно-кишечного тракта – быстрая и высокая. Связывание с белками крови – 50–60%. Быстро распределяется по органам и тканям, умеренно проникает в цереброспинальную жидкость (только при воспалении оболочек). Достигает высоких концентраций в казеозных массах. *Стах* после приема в дозе 4 г – 75 мкг/мл. Основной путь метаболизма – ацетилирование. Метаболизируется в печени (более 50% ацетилируется до неактивных метаболитов) и частич-

но в желудке. Выводится 80% почками путем клубочковой фильтрации (50% – в виде ацетилированного производного).

Общий клиренс зависит как от скорости метаболизма, так и от выведения почками. Период полувыведения при нормальной функции почек – 30–60 мин, при хронической почечной недостаточности – до 23 ч. Небольшое количество секретируется с желчью, грудным молоком, слюной.

Показания к применению

Туберкулез (различные формы и локализация), в т.ч. при множественной лекарственной устойчивости к др. противотуберкулезным лекарственным средствам.

Способ применения и дозы

Внутрь через 0,5–1 ч после еды. Содержимое пакета растворяют при перемешивании в 100 мл воды. Приготовленный раствор препарата можно заливать молоком, щелочной минеральной водой, 0,5–2% раствором гидрокарбоната натрия. *Взрослым* препарат назначают из расчета 12 г парааминосалициловой кислоты (ПАСК) в сутки (по 1 пакету 3 раза в день), *детям* – по 0,2 г/кг в сутки (по 1/2 пакета 3–5 раз в день). Максимальная суточная доза ПАСК для детей – 10 г.

Истощенным, пожилым пациентам и при плохой переносимости препарата назначают по 6 г ПАСК в сутки (1/2 пакета 3 раза в день).

Максимальный срок хранения приготовленного раствора до его использования – не более часа.

Курс лечения обычно продолжается 1–2 месяца.

Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: снижение или потеря аппетита, повышенное слюноотделение, тошнота, рвота, метеоризм, боль в животе, диарея или запор; гепатоспленомегалия, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия, желтуха; редко – лекарственный гепатит (в т.ч. с летальным исходом).

Со стороны органов кроветворения: редко – тромбоцитопения, лейкопения (вплоть до агранулоцитоза), V_{12} -дефицитная мегалобластная анемия, гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса.

Со стороны мочеполовой системы: протеинурия, гематурия, кристаллурия.

Аллергические реакции: сыпь (крапивница, пурпура, энантема, эксфолиативный дерматит, синдром, напоминающий инфекционный мононуклеоз или лимфому), лихорадка, бронхоспазм, артралгия, эозинофилия.

Прочие: в больших дозах – анти tireоидное действие; при длительном применении – зобогенный эффект, лекарственный гипотиреоз, микседема; перикардит, гипогликемия, неврит зрительного нерва, энцефалопатия, психозы; синдром Леффлера (эозинофильная пневмония, мигрирующий легочный инфильтрат), васкулит, снижение протромбина; повышение уровня мочевины.



Противопоказания

Гиперчувствительность к аminosалициловой кислоте и ее солям, почечная и/или печеночная недостаточность, нефрит нетуберкулезной этиологии, гепатит, цирроз печени, амилоидоз внутренних органов, язва желудка и 12-перстной кишки, энтероколит (обострение), микседема в стадии декомпенсации; декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, тромбофлебит, гипокоагуляция, эпилепсия, беременность, лактация.

С осторожностью: умеренно выраженная печеночная недостаточность, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, компенсированный гипотиреоз.

Передозировка

Симптомы: возможно усиление побочных эффектов препарата.

Лечение: отмена препарата, показана симптоматическая терапия.

Особенности применения

Применяют в комбинации с более активными противотуберкулезными лекарственными средствами.

Снижение функции почек на фоне туберкулезной интоксикации или специфического туберкулезного поражения не являются противопоказанием к применению.

Применение во время беременности и в период лактации. Противопоказано применять препарат во время беременности и в период лактации.

Меры предосторожности

С осторожностью назначают при эпилепсии, умеренно выраженной патологии желудочно-кишечного тракта, нарушении функции печени и почек.

В процессе лечения необходимо систематически исследовать мочу и кровь и контролировать функциональное состояние печени.

Развитие протеинурии и гематурии требуют временной отмены препарата.

При первых признаках, указывающих на аллергическую реакцию, прием препарата следует прекратить и провести десенсибилизирующую терапию.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Совместим с другими противотуберкулезными препаратами. Замедляет возникновение резистентности к изониазиду и стрептомицину. Нарушает всасывание и снижает эффективность рифампицина, эритромицина и линкомицина. При совместном использовании с изониазидом повышает его концентрацию в крови. Нарушает усвоение витамина B₁₂ (риск развития анемии).

Снижает концентрацию дигоксина в крови на 40%. Антацидные средства не нарушают абсорбцию препарата. Усиливает эффект непрямых антикоагулянтов – производных кумарина и индандиола (требуется коррекция дозы антикоагулянтов). При применении йодсодержащих гормонов щитовидной железы, их аналогов и антагонистов (включая антигипотиреоидные средства) следует учитывать, что на фоне ПАБК изменяется концентрация T_4 и ТТГ в крови. Аммония хлорид повышает риск развития кристаллурии. Одновременный прием с этионамидом повышает риск гепатотоксичности. Дифенгидрамин снижает эффективность аминосалициловой кислоты.

Пробенецид может повышать токсичность препарата путем нарушения его почечной экскреции и повышения концентрации в плазме.

Побочные эффекты препарата и салицилатов имеют аддитивный характер.

Упаковка

По 12 г (4 г активного вещества) в пакете. По 10 пакетов с инструкцией по применению в пачке.

Упаковка для стационаров: по 42 упаковки с соответствующим количеством инструкций по применению в групповую тару.

ПАСК-натриевая соль, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий 3 г

Международное непатентованное название

Натрия аминосалицилат.

Sodium aminosalicylate.

Состав

Каждая бутылка содержит: *активное вещество* – натрия аминосалицилат – 3 г.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты, активные в отношении микобактерий. Противотуберкулезные препараты. Аминосалициловая кислота и ее производные.

Код АТС: J04AA01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат обладает бактериостатической активностью в отношении микобактерий туберкулеза и относится к основным противотуберкулезным средствам. Эффект обусловлен конкурентным взаимодействием с парааминобензойной и пантотеновой кислотами, а также биотином в микробной клетке. При применении в виде монотерапии быстро развивается устойчивость. По туберкулоостатической активности препарат уступает изониазиду и стрептомицину, поэтому его сочетают с более активными противотуберкулезными средствами (в том числе, с изониазидом или другими препаратами гидразида изоникотиновой кислоты, циклосерином, канамицином). Действует на микобактерии, находящиеся в состоянии активного размножения и практически не действует на микобактерии в стадии покоя. Слабо влияет на возбудителя, располагающегося внутриклеточно. Не действует на др. микобактерии. Первичная устойчивость встречается редко, вторичная развивается медленно. Применяется только в комбинации с др. противотуберкулезными лекарственными средствами, что замедляет развитие резистентности к ним. Оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Фармакокинетика

Абсорбция из желудочно-кишечного тракта – быстрая и высокая. Связывание с белками крови – 50–60%. Быстро распределяется по органам и тканям, умеренно проникает в цереброспинальную жидкость (только при воспалении оболочек). Достигает высоких концентраций в казеозных массах. C_{max} после приема в дозе 4 г – 75 мкг/мл. Основной путь метаболизма – ацетилирование. Метаболизируется в печени (более 50% ацетилируется до неактивных метаболитов) и частично в желудке. Выводится 80% почками путем клубочковой

филтрации (50% – в виде ацетилированного производного). Общий клиренс зависит как от скорости метаболизма, так и от выведения почками. Период полувыведения при нормальной функции почек – 30–60 мин, при хронической почечной недостаточности – до 23 ч. Небольшое количество секретируется с желчью, грудным молоком, слюной.

Показания к применению

Туберкулез (различные формы и локализация), в т.ч. при множественной лекарственной устойчивости к др. противотуберкулезным лекарственным средствам.

Способ применения и дозы

Правила приготовления и введения инфузионного раствора для внутривенного введения

Для приготовления инфузионного раствора содержимое 1 флакона содержащего 3 г (ПАСК натриевой соли) растворяют в 100 мл воды для инъекций. Приготовленный раствор содержит 3 г ПАСК-натриевой соли в 100 мл воды (3% раствор).

Необходимо добиться полного растворения содержимого бутылки. Применять следует свежеприготовленные растворы. Раствор, приготовленный для внутривенного введения, следует хранить не более 12 часов.

Для внутривенных инъекций применяют 3% раствор препарата.

В случае помутнения при хранении или разведении - применение раствора исключается. Препарат можно вводить с помощью инъекционного насоса с регулируемой подачей. Вводят внутривенно капельно. Начинают введение с 30 капель раствора в минуту и, при отсутствии местных и общих реакций, через 15 минут скорость инфузии увеличивают до 40–60 капель в минуту. При первом вливании вводят не более 200 мл раствора, а при отсутствии побочных явлений – по 400 мл раствора. Вливания делают 5–6 раз в неделю или через день, чередуя с приемом ПАСК-натриевой соли внутрь.

Доза ПАСК-натриевой соли для взрослых составляет 10–12 г в сутки, для детей – 0,2 г/кг в сутки (максимальная суточная доза для детей – 10 г). Источенным, пожилым пациентам и при плохой переносимости назначают в дозе 6 г/сутки.

Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: снижение или потеря аппетита, повышенное слюноотделение, тошнота, рвота, метеоризм, боль в животе, диарея или запор; гепатоспленомегалия, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия, желтуха; редко – лекарственный гепатит (в т.ч. с летальным исходом).

Со стороны органов кроветворения: редко – тромбоцитопения, лейкопения (вплоть до агранулоцитоза), В12-дефицитная мегалобластная анемия, гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса.

Со стороны мочеполовой системы: протеинурия, гематурия, кристаллурия.

Аллергические реакции: сыпь (крапивница, пурпура, энантема, эксфолиативный дерматит, синдром, напоминающий инфекционный мононуклеоз или лимфому), лихорадка, бронхоспазм, артралгия, эозинофилия.

Прочие: в больших дозах – антииреодное действие; при длительном применении – зобогенный эффект, лекарственный гипотиреоз, микседема; перикардит, гипогликемия, неврит зрительного нерва, энцефалопатия, психозы; синдром Леффлера (эозинофильная пневмония, мигрирующий легочный инфильтрат), васкулит, снижение протромбина; повышение уровня мочевины.

Реакции в месте введения: возможно появление гематом и флебитов. При нарушении техники вливания (быстрое введение, недостаточная очистка системы, через которую вливается раствор, наличие в системе остатков препарата после предыдущего вливания) возможны шоковые явления.

Противопоказания

Гиперчувствительность к аминокислоте и ее солям, почечная и/или печеночная недостаточность, нефрит нетуберкулезной этиологии, гепатит, цирроз печени, амилоидоз внутренних органов, язва желудка и 12-перстной кишки, энтероколит (обострение), микседема в стадии декомпенсации; декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, тромбоз, тромбофлебит, гипокоагуляция, эпилепсия, беременность, лактация.

С осторожностью: умеренно выраженная печеночная недостаточность, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, компенсированный гипотиреоз.

Передозировка

Симптомы: возможно усиление побочных эффектов препарата.

Лечение: отмена препарата, показана симптоматическая терапия.

Особенности применения

Применяют в комбинации с более активными противотуберкулезными лекарственными средствами.

Снижение функции почек на фоне туберкулезной интоксикации или специфического туберкулезного поражения не являются противопоказанием к применению.

Раствор препарата вводят внутривенно под тщательным наблюдением врача. Для профилактики гематом и флебитов в месте введения этих осложнений надо брать тонкие иглы, чередовать вены для введения раствора.

Применение во время беременности и в период лактации. Противопоказано применять препарат во время беременности и в период лактации.

Меры предосторожности

С осторожностью назначают при эпилепсии, умеренно выраженной патологии желудочно-кишечного тракта, нарушении функции печени и почек.

В процессе лечения необходимо систематически исследовать мочу и кровь и контролировать функциональное состояние печени.

Развитие протеинурии и гематурии требуют временной отмены препарата.

При первых признаках, указывающих на аллергическую реакцию, прием препарата следует прекратить и провести десенсибилизирующую терапию.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Совместим с другими противотуберкулезными препаратами. Замедляет возникновение резистентности к изониазиду и стрептомицину. При совместном использовании с изониазидом повышает его концентрацию в крови. Нарушает усвоение витамина B_{12} (риск развития анемии).

Снижает концентрацию дигоксина в крови на 40%. Антацидные средства не нарушают абсорбцию препарата. Усиливает эффект непрямых антикоагулянтов – производных кумарина и индандиола (требуется коррекция дозы антикоагулянтов). При применении йодсодержащих гормонов щитовидной железы, их аналогов и антагонистов (включая антигипертиреозные средства) следует учитывать, что на фоне ПАБК изменяется концентрация T_4 и ТТГ в крови. Аммония хлорид повышает риск развития кристаллурии. Одновременный прием с этионамидом повышает риск гепатотоксичности. Дифенгидрамин снижает эффективность аминосалициловой кислоты.

Пробенецид может повышать токсичность препарата путем нарушения его почечной экскреции и повышения концентрации в плазме.

Побочные эффекты препарата и салицилатов имеют аддитивный характер.

Упаковка

По 3 г в бутылки или флаконы стеклянные. Каждую бутылку или флакон вместе с инструкцией по применению помещают в индивидуальную пачку.

Упаковка для стационаров: по 56 упаковок с соответствующим количеством инструкций по применению в групповую тару.

Циклосерин, капсулы 250 мг

Международное непатентованное название

Циклосерин.
Cycloserine.

Состав

Каждая капсула содержит: *активное вещество* – циклосерин – 250 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальный, противотуберкулезный препарат резервного ряда.

Код АТХ: J04AB01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Циклосерин обладает широким спектром антибактериального действия: угнетает грамположительные и грамотрицательные бактерии, включая *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*, в концентрации 10–100 мг/л – *Rickettsia spp.*, *Treponema spp.* Действует бактериостатически или бактерицидно в зависимости от концентрации в очаге инфекции и чувствительности микроорганизмов. Наиболее ценным свойством Циклосерина является его способность задерживать рост микобактерий туберкулеза (противотуберкулезный антибиотик). МПК по отношению к *Mycobacterium tuberculosis* составляет 3–25 мг/л на жидкой и 10–20 мг/л и более – на плотной питательной среде. По активности уступает стрептомицину, тубазиду и фтивазиду, но действует на микобактерий туберкулеза, устойчивые к этим препаратам и ПАСК.

Механизм действия заключается в ингибировании синтеза клеточной оболочки *Mycobacterium*. На раннем этапе молекулы D-аланина соединены вместе. Циклосерин, являясь аналогом аминокислоты D-аланина, конкурентно угнетает активность ферментов L-аланин-рацемазы, превращающей L-аланин в D-аланин, и D-аланил-D-аланинсинтетазы, включающей D-аланин в пентапептид, необходимый для формирования пептидогликанов и синтеза стенки бактерий. Активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*. Устойчивость *M. tuberculosis* к циклосерину развивается медленно и редко, после 6 мес терапии выделяется до 20–30% устойчивых штаммов. Перекрестной резистентности с другими противотуберкулезными средствами не выявлено.

Фармакокинетика

Циклосерин быстро и почти полностью (70–90%) всасывается из желудочно-кишечного тракта после приема внутрь, создавая определяемые концентрации через 1 час. Незначительно связывается с белками плазмы (<20%), свободно распределяется по биологическим жидкостям и тканям организма.

Циклосерин проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. У больных туберкулезом циклосерин обнаруживается в мокроте, а также в плевральной и асцитической жидкостях, а также в крови плода, в грудном молоке, тканях легких и лимфоидной ткани, в мокроте, желчи.

Причем концентрация в спинномозговой жидкости, плевральной и асцитической жидкости примерно такая же, как в плазме крови.

После приема дозы 250 мг пиковые плазменные концентрации, равные примерно 10 мг/л достигают в течение 3–4 часов, после приема в дозе 250 мг каждые 12 ч максимальная концентрация составляет 25–30 мкг/мл. Удвоение дозы ведет к удвоению пиковой плазменной концентрации, что указывает на пропорциональность дозы. Затем концентрация препарата в плазме быстро уменьшается, 50% препарата выводится в течение 12 часов.

Около 60–70% оральной дозы циклосерина выводится почками (клубочковая фильтрация) в неизменном активном виде течение 24 часов. Другие 10% выводятся в следующие 48 часов. Около 35% принятой дозы метаболизируется в печени, но метаболиты не идентифицированы, и выводятся с мочой. С калом выводится в незначительных количествах.

Установлено, что период полувыведения препарата составляет от 8 до 12 часов, в среднем 10 часов. При почечной недостаточности период полувыведения увеличивается.

Повторные приемы могут сопровождаться кумуляцией.

Показания к применению

Циклосерин рассматривается как «резервный» противотуберкулезный препарат, т. е. назначаемый большим хроническими формами туберкулеза, у которых ранее применявшиеся основные препараты перестали оказывать эффект, или же оказывают токсическое действие. Применяют для лечения форм туберкулеза, как легочного в активной форме, так и внелегочных (включая заболевания почек), при условии чувствительности микроорганизмов к циклосерину и неэффективности лечения препаратами первой линии (стрептомицином, изониазидом, рифампицином, этамбутолом). Циклосерин можно также сочетать с основными препаратами для предупреждения развития резистентности (устойчивости к препарату) микобактерий. Возможно также комбинированное использование циклосерина с другими препаратами II ряда, этионамидом, пиразинамидом и др. Также возможно применение при атипичных микобактериальных инфекциях (МАС-инфекции, вызванные *Mycobacterium avium*), и при острых инфекциях мочевыводящих путей.

Способ применения и режим дозирования

Препарат назначают внутрь, непосредственно перед приемом пищи (при раздражении слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта – после еды).

Взрослым Циклосерин назначают по 500–750 мг/сутки в 2–3 приема или 12,5 мг/кг массы тела (250 мг каждые 8–12 ч) в течение первых 2 недель. Затем при необходимости, с учетом переносимости, дозу осторожно увеличивают до



250 мг каждые 6–8 ч (750–1000 мг/сутки), под контролем уровня препарата в крови. Высшая разовая доза для взрослых – 250 мг; максимальная суточная доза – 1000 мг.

Пациентам старше 60 лет, а также с массой тела менее 50 кг Циклосерин назначают по 250 мг 2 раза в сутки.

Опыт применения в педиатрии ограничен.

У *детей* начальная доза Циклосерина предполагается 10–20 мг/кг массы тела в сутки (не выше 750 мг/сутки; большую дозу дают только в острой фазе туберкулезного процесса или при недостаточной эффективности меньших доз).

Доза изменяется в зависимости от терапевтического эффекта и уровня Циклосерина в крови.

Побочное действие

При лечении циклосерином могут наблюдаться побочные явления, обусловленные главным образом токсическим влиянием *на нервную систему* при приеме препарата в высоких дозах, более 500 мг/сутки: головная боль, головокружение, бессонница (иногда, наоборот, сонливость), беспокойство, агрессивность, повышенная раздражительность, спутанность мыслей, нарушение ориентации, сопровождающееся потерей памяти, ухудшение памяти, периферические невриты, парез, гиперрефлексия, парестезия, тремор, приступы клонических судорог. Иногда возможны более тяжелые симптомы: чувство страха, психостенические состояния, галлюцинаторные феномены, психоз с суицидальными попытками, изменение характера, эпилептиформные припадки, полубессознательное состояние или потеря сознания.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: отмечалось внезапное развитие застойной сердечной недостаточности у больных, принимавших препарат в дозе 1–1,5 г/сутки.

Со стороны системы кроветворения: в отдельных случаях – мегалобластная анемия.

Прочие: аллергические реакции, зуд, увеличение активности трансаминаз (особенно у пожилых пациентов с заболеваниями печени).

Эти явления обычно проходят при уменьшении дозы или отмене препарата. Предупредить или уменьшить токсическое действие циклосерина можно, назначая в период лечения глутаминовую кислоту по 0,5 г 3–4 раза в день (до еды); рекомендуется также внутримышечное введение натриевой соли аденозинтрифосфорной кислоты – по 1 мл 1% раствора ежедневно. Иногда эффективно введение пиридоксина (внутримышечно 1–2 мл 5% раствора в сутки). При необходимости, можно принимать противосудорожные и седативные средства, антидепрессанты.

Для уменьшения побочных реакций следует ограничить психическое напряжение больных и исключить возможные факторы перегрева (пребывание на солнце с непокрытой головой, горячий душ и др.), что может провоцировать осложнения.

Противопоказания

Органические заболевания центральной нервной системы, нарушения психики, а также наличие в анамнезе (истории болезни) указаний на психические болезни:

- эпилепсия
- психозы;
- депрессия;
- выраженные состояния возбуждения.

Нельзя принимать циклосерин перед хирургическим вмешательством и в первую неделю после него.

С осторожностью следует назначать препарат при нарушении функции почек, лицам с неустойчивой психикой, страдающим алкоголизмом. Не применяют при повышенной чувствительности к циклосерину и другим ингредиентам препарата. В амбулаторной практике (вне больницы) применяют осторожно после проверки его переносимости в стационаре (в больнице).

Передозировка

Симптомы: Токсические эффекты включают в основном симптомы влияния на центральную нервную систему: головная боль, головокружение, раздражительность, парестезия, дизартрия, парез, судороги, психоз, спутанность или потеря сознания (кома). Передозировка наблюдается при концентрации циклосерина в плазме 25–30 мг/мл (прием высоких доз, нарушение почечного клиренса; острое отравление может возникнуть при приеме внутрь более 1 г в сутки). Симптомы хронической интоксикации при длительном приеме в дозе более 500 мг в сутки.

Лечение: все мероприятия проводятся на фоне отмены циклосерина: прием активированного угля и поддерживающая терапия, гемодиализ, введение 200–300 мг в сутки пиридоксина с целью купирования развития нейротоксических эффектов, по необходимости назначают противосудорожные и седативные средства.

Особые указания

Перед началом лечения циклосерином необходимо выделить культуры микроорганизмов и определить чувствительность штаммов к данному препарату. В случае туберкулезной инфекции необходимо определить чувствительность штамма к другим противотуберкулезным препаратам.

При монотерапии циклосерином возможно быстрое развитие устойчивости микобактерий, поэтому рекомендуется применять только комбинированную терапию.

В период лечения не допускать употребления алкоголя.

Меры предосторожности

Следует отменить прием циклосерина или снизить его дозу при развитии у пациента аллергического дерматита или симптомов токсичности центральной

нервной системы, таких, как судороги, психоз, сонливость, депрессия, гиперрефлексия, головная боль, тремор, головокружение, парез или дизартрия. Для профилактики симптомов нейротоксичности возможно назначение противосудорожных или седативных средств. Циклосерин имеет низкий терапевтический индекс, поэтому в период приема препарата необходимо контролировать гематологические показатели, выделительную функцию почек, уровень препарата в крови и состояние функции печени. Пациентам (особенно пожилым) на фоне нарушения функции почек назначают меньшие дозы. Кумуляция препарата может развиваться и у пациентов с нормальной функцией почек, что делает необходимым снижение дозы препарата.

Больные, получающие циклосерин в дозе свыше 500 мг/сутки должны находиться под наблюдением из-за возможного развития симптомов неврологической токсичности; концентрация препарата в плазме должна поддерживаться на уровне ниже 30 мг/мл.

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность применения препарата для лечения детей не установлены.

Влияние препарата на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами

Так как циклосерин оказывает токсическое действие на центральную нервную систему, то во время приема препарата рекомендуется избегать управлять автомобилем, работать с механизмами и выполнять другую работу, требующую концентрации внимания.

Применение во время беременности и лактации

При беременности категория С. Исследование на двух поколениях крыс продемонстрировало отсутствие тератогенного эффекта у новорожденных при применении дозы 100 мг/кг/день; также показало отсутствие влияния на фертильность в первом поколении, но отмечено некоторое снижение фертильности во втором поколении.

Мутагенность и канцерогенность циклосерина не исследовали. Неизвестно, способен ли циклосерин влиять на плод человека и на репродуктивную функцию женщин. Поэтому, учитывая также то, что циклосерин проникает через плацентарный барьер, и обнаруживается в крови плода, препарат может применяться у беременных женщин только в случае крайней необходимости, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода.

Кормящие матери: так как циклосерин выделяется с грудным молоком (его концентрация в грудном молоке равна концентрации в плазме), и может оказывать серьезные побочные эффекты на новорожденного при грудном вскармливании, то следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания при необходимости применения препарата у матери, либо отметить препарат.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременный прием циклосерина и этионамида потенцирует побочные нейротоксические эффекты.

Одновременный прием алкоголя и циклосерина, особенно при высоких дозах последнего, повышает возможность и риск развития эпилептических припадков.

Пациенты, получающие одновременно циклосерин и изониазид, должны находиться под постоянным наблюдением во избежание развития симптомов токсичности центральную нервную систему, таких как головокружение и сонливость так как эти препараты оказывают совместный токсический эффект на ЦНС. Может потребоваться корректирование дозы.

Одновременный прием циклосерина и других противотуберкулезных препаратов может приводить к дефициту витамина В₁₂ и/или фолиевой кислоты, мегалобластной анемии, сидеробластной анемии.

Увеличивает скорость выведения пиридоксина почками (может вызывать развитие анемии и периферического неврита, требуется увеличение дозы пиридоксина).

Упаковка

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку. По 3 контурные упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку.

Произведено: Плетико Фармасьютикалз Лимитед, Индия. Plethico Pharmaceuticals Limited A.B.Road, Mangliya-453771, Indore (M.P.), India.

Расфасовано и упаковано: РУП «Белмедпрепараты».

Левофлоксацин, капсулы 250 мг

Международное непатентованное название

Левофлоксацин.
Levofloxacin.

Состав

На одну капсулу: *активное вещество* – левофлоксацин (в виде левофлоксацина гемигидрата) – 250 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные препараты – производные хинолона. Фторхинолоны.

Код АТХ: J01MA12.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противомикробный препарат из группы фторхинолонов, левовращающий изомер офлоксацина. Обладает широким спектром антибактериального (бактерицидного) действия. Ингибирует бактериальные ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, ферменты, отвечающие за репликацию, транскрипцию, репарацию и рекомбинацию бактериальной ДНК. Вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембране бактерий.

Препарат активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов:

– аэробные грамположительные бактерии: *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Viridans group streptococci*;

– аэробные грамотрицательные бактерии: *Acinetobacter spp* (включая *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter anitratus*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bordetella pertussis*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter diversus*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter sakazakii*, *Escherichia coli*, *Gardenella vaginalis*, *Haemophilus ducrey*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Legionella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella dagmatis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia stuartii*, *Providencia retgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Salmonella spp.*, *Serratia spp.* (включая *Serratia marcescens*);

– анаэробные грамположительные бактерии: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium spp.*;

– анаэробные грамотрицательные бактерии *Bacteroides fragilis*, *Bartonella* spp., *Bifidobacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp.;

– внутриклеточные паразиты: *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Фармакокинетика

Левифлоксацин быстро и практически полностью всасывается после перорального приема, его биодоступность составляет 99%. Прием пищи мало влияет на скорость и полноту абсорбции. Максимальная концентрация левифлоксацина в плазме крови достигает 2,8 мкг/мл через 1–2 ч после приема внутрь в дозе 250 мг. Выводится преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Период полувыведения составляет 7–8 ч; он может увеличиваться у больных с почечной недостаточностью. Препарат достигает терапевтической концентрации почти во всех тканях и биологических жидкостях организма.

Связывание с белками плазмы – 30–40%. Хорошо проникает в органы и ткани: легкие, слизистую оболочку бронхов, мокроту, органы мочеполовой системы, костную ткань, спинно-мозговую жидкость, предстательную железу, полиморфноядерные лейкоциты, альвеолярные макрофаги.

В печени небольшая часть окисляется и/или дезацетируется. Выводится из организма преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После перорального приема примерно 87% от принятой дозы выделяется с мочой в неизменном виде в течение 48 ч. Менее 4% обнаружено в кале за период 72 ч. При почечной недостаточности уменьшение клиренса препарата и его выведение через почки зависит от степени снижения клиренса креатинина.

Показания к применению

– Острый синусит, средний отит, вызванные *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*;

– обострение хронического бронхита, связанное с бактериальной инфекцией (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*);

– внебольничная пневмония;

– неосложненные инфекции кожи и мягких тканей (легкой и средней степени тяжести), включая абсцесс, флегмону, фурункул, импетиго, пиодермию, раневую инфекцию, вызванные *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes*;

– неосложненные инфекции мочевыводящих путей (легкой и средней степени тяжести), вызванные *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*;

– осложненные инфекции мочевыводящих путей и почек (легкой и средней степени тяжести), вызванные *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*;

– хронический бактериальный простатит, вызванный *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*;

– острый пиелонефрит (легкой и средней степени тяжести), вызванный *Escherichia coli*.

Способ применения и дозы

Левифлоксацин назначается внутрь, дозу устанавливают с учетом характера и тяжести инфекции, а также чувствительности предполагаемого возбудителя. Капсулы не разжевывая, запивают достаточным количеством жидкости (от 0,5 до 1 стакана), перед едой или в любое время между приемами пищи. Обычная доза левифлоксацина для взрослых 250–500 мг каждые 24 ч. Длительность лечения зависит от течения заболевания и не должна превышать 14 дней.

Пациентам с нормальной или умеренно сниженной функцией почек (клиренс креатинина >50 мл/мин) рекомендуется следующий режим дозирования препарата: *синусит (воспаление придаточных пазух носа)* – по 2 капсулы 1 раз в день, в течение 10–14 дней;

обострение хронического бронхита – по 1 или 2 капсулы 1 раз в день, в течение 7–10 дней;

внебольничная пневмония – по 2 капсулы 1–2 раза в день, в течение 7–14 дней;

неосложненные инфекции мочевыводящих путей – по 1 капсуле 1 раз в день, в течение 3 дней;

осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит – по 1 капсуле 1 раз в день, в течение 7–10 дней;

простатит – по 2 капсулы 1 раз в день, в течение 28 дней;

инфекции кожи и мягких тканей: по 1 или 2 капсулы 1–2 раза в день, в течение 7–14 дней. Левифлоксацин выводится преимущественно через почки, поэтому при лечении пациентов с нарушенной функцией почек, а также при проведении гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) не следует применять препарат. Коррекции дозы у пациентов с нарушенной функцией печени не требуется, поскольку левифлоксацин незначительно метаболизируется в печени. Не требуется коррекции дозы у пациентов пожилого возраста при нормальной функции почек.

Следует строго соблюдать рекомендуемый режим дозирования. Применение препарата рекомендуется продолжать в течение 2–3 дней после нормализации температуры тела. Недопустимо самостоятельное прерывание или досрочное прекращение лечения препаратом.

Побочное действие

Аллергические реакции: иногда – зуд и покраснение кожи; редко – анафилактические и анафилактоидные реакции (проявляющиеся такими симптомами, как крапивница, отек лица, фотосенсибилизация; очень редко – внезапное падение АД и шок; в отдельных случаях – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и экссудативная мультиформная эритема.

Со стороны нервной системы и органов чувств: иногда – головная боль, головокружение, утомление, нарушение вкусовой и тактильной чувстви-

тельности; редко – парестезии в кистях рук, дрожь, беспокойство, состояния страха, приступы судорог и спутанность сознания; очень редко – нарушения зрения и слуха, нарушения вкусовой чувствительности и обоняния, понижение тактильной чувствительности, нарушение концентрации внимания, психотические реакции типа галлюцинаций и депрессий, нарушение координации (в т.ч. при ходьбе), эпилептические припадки (у предрасположенных пациентов).

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, диарея (в очень редких случаях с кровью, что может являться признаком воспаления кишечника или псевдомембранозного колита), иногда – потеря аппетита, рвота, боли в животе, нарушения пищеварения; редко – сухость во рту, желудочно-кишечное кровотечение; очень редко – нарушения функции печени (гепатит, холелитиаз).

Со стороны органов кроветворения: иногда – эозинофилия, лейкопения; редко – нейтропения, тромбоцитопения (усиление склонности к кровоизлияниям или кровотечениям); очень редко – выраженный агранулоцитоз (сопровождается стойким или рецидивирующим повышением температуры тела, воспалением миндалин и стойким ухудшением самочувствия); в отдельных случаях – гемолитическая анемия, панцитопения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – тахикардия, гипотензия и гипертензия; частота не известна – аномально быстрый сердечный ритм, опасный для жизни нерегулярный сердечный ритм, изменения сердечного ритма (так называемое удлинение интервала Q-T), подтвержденное на ЭКГ.

Со стороны костно-мышечной системы: редко – поражения сухожилий (включая тендинит), суставные и мышечные боли; очень редко – разрыв ахиллова сухожилия (может носить двусторонний характер и проявляться в течение 48 ч после начала лечения), мышечная слабость (имеет особое значение для больных миастенией); в отдельных случаях – рабдомиолиз.

Со стороны мочеполовой системы: иногда – вагинит, очень редко – ухудшение функции почек вплоть до острой почечной недостаточности (например, вследствие аллергических реакций – интерстициальный нефрит).

Прочее: иногда – астения, повышенное потоотделение; очень редко – гипогликемия, лихорадка, аллергический пневмонит, васкулит.

Лабораторные показатели: иногда – повышение активности АЛТ, АСТ, повышение уровня креатинина в сыворотке крови; редко – повышение ЛДГ, повышение или понижение содержания глюкозы.

Противопоказания

Гиперчувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам; эпилепсия; поражения сухожилий, связанные с приемом хинолонов в анамнезе; почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 50 мл/мин), дефицит глюкозо-6- фосфатдегидрогеназы, проведение гемодиализа, беременность, период лактации, детский и подростковый возраст до 18 лет.

Передозировка

Симптомы: спутанность сознания, головокружение и приступы судорог, тошнота, эрозивные поражения слизистых оболочек.

Лечение: симптоматическая терапия (специфического антидота нет), не выводится путем диализа. Следует проводить мониторинг ЭКГ. В связи с возможным удлинением интервала Q-T.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Левифлоксацин, как и другие фторхинолоны следует применять с осторожностью у пациентов, получающих лекарственные средства с известным фактором риска удлинения интервала Q-T (например, класса IA и III антиаритмические лекарственные средства, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейрорептики).

При комбинированном лечении с фенбуфеном и сходными с ним нестероидными противовоспалительными средствами, теофиллином препарат может понижать порог судорожной готовности.

Сукральфат, соли железа и магний- или алюминий содержащие антацидные средства снижают эффект левифлоксацина (интервал между приемами препаратов должен составлять не менее 2-х часов).

При одновременном применении с варфарином увеличивается протромбиновое время и риск кровотечения (необходим тщательный мониторинг МНО, протромбинового времени и других показателей коагуляции, а также мониторинг возможных признаков кровотечения).

Выведение левифлоксацина незначительно замедляется под действием циметидина и пробенецида. Левифлоксацин вызывает небольшое увеличение $T_{1/2}$ циклоспорина из плазмы крови.

Глюкокортикоиды повышают риск разрыва сухожилий (особенно в пожилом возрасте). Алкоголь может усиливать побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (головокружение, оцепенение, сонливость).

У больных диабетом, получающих пероральные гипогликемические средства или инсулин, на фоне приема левифлоксацина возможны гипо- и гипергликемические состояния (рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови).

Влияние на результаты лабораторных и диагностических исследований:

У пациентов, принимающих левифлоксацин, определение опиатов в моче может дать ложноположительные результаты. Возможно возникновение необходимости в подтверждении положительных результатов анализа на наличие опиатов более специфическими методами.

Левифлоксацин может ингибировать рост микобактерий туберкулеза и дать ложноотрицательный результат бактериологической диагностики туберкулеза.

Особенности применения

Необходимо опросить пациента имеет ли он врожденное или приобретенное нарушение сердечного ритма (подтверждено на ЭКГ сердца); дисбаланс

электролитного состава крови, в особенности низкий уровень калия или магния в крови; замедленный ритм сердца (так называемую брадикардию); слабое сердце (сердечная недостаточность); сердечный приступ в анамнезе (инфаркт миокарда), или принимает другие лекарственные средства, которые могут приводить к патологическим изменениям на ЭКГ.

Во время лечения препаратом следует избегать инсоляции. Пациентам принимающим левофлоксацин рекомендуется употреблять достаточное количество жидкости во избежание развития кристаллурии.

Капсулы левофлоксацина нельзя применять для лечения детей и подростков до 18 лет ввиду вероятности поражения суставных хрящей.

Меры предосторожности

Осторожность следует соблюдать при использовании фторхинолонов, в том числе левофлоксацина, у пациентов с известными факторами риска удлинения интервала Q-T:

- врожденный синдром удлинения интервала Q-T;
- сопутствующее использование лекарственных средств, которые, как известно, удлиняют интервал Q-T (например, класса IA и III антиаритмические лекарственные средства, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики);
- электролитные нарушения, особенно некорректируемая гипокалиемия, гипомagneмия;
- пожилой возраст;
- заболевания сердца (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

При лечении пациентов пожилого возраста следует иметь в виду, что пациенты этой группы часто страдают нарушениями функции почек, следует проверить клиренс креатинина.

С осторожностью применять у больных с предшествующим поражением головного мозга (инсульт или тяжелая травма) из-за возможности развития судорог.

Были зарегистрированы психотические реакции у пациентов, получавших хинолоны, в том числе левофлоксацин, включая суицидальное поведение, даже от однократной дозы левофлоксацина. В случае подобных реакций, применение левофлоксацина следует прекратить и принять соответствующие меры. Необходима осторожность при использовании левофлоксацина у психотических пациентов или у пациентов с историей психических заболеваний.

При применении препарата у пациентов с сахарным диабетом, одновременно получающих пероральные гипогликемические средства (инсулин или глибенкламид), следует иметь в виду, что левофлоксацин может вызывать гипогликемию.

Во избежание повреждения кожных покровов (фотосенсибилизация) пациентам рекомендуется не подвергаться солнечному или искусственному ультрафиолетовому облучению (например, длительное пребывание под прямым солнечным светом или посещение солярия), при появлении фототоксических эффектов (кожной сыпи) следует прекратить лечение препаратом.

У пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы возможно развитие гемолиза эритроцитов.

При появлении тяжелой, стойкой диареи с примесью или без примеси крови, необходимо поставить в известность врача. Диарея может быть причиной энтероколита, вызванного антибиотикотерапией. При подозрении на псевдомембранозный колит следует немедленно отменить препарат и начать соответствующее лечение. В этом случае нельзя применять лекарственные средства, угнетающие моторику кишечника. Пациенты пожилого возраста более склонны к тендиниту. Редко наблюдаемый при применении препарата левофлоксацин тендинит (прежде всего, воспаление ахиллова сухожилия) может приводить к разрыву сухожилий у пожилых людей. При подозрении на тендинит следует отменить препарат и начать лечение пораженного сухожилия, обеспечив ему иммобилизацию.

Лечение глюкокортикостероидами («кортизоновые препараты») по всей вероятности повышает риск разрыва сухожилий.

Левофлоксацин следует применять с осторожностью у пациентов с миастенией.

Во время лечения следует избегать употребления алкоголя.

Влияние на способность к управлению автомобилем и другими потенциально опасными механизмами: на период лечения необходимо отказаться от управления автомобилем и потенциально опасными механизмами из-за возможного появления головокружения, сонливости, скованности и расстройства зрения, что может привести к замедлению скорости психомоторной реакции и снижению способности к концентрации внимания.

Упаковка

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке; 1 контурная ячейковая упаковка вместе с инструкцией по применению в пачке.

Левофлоксацин, раствор для инфузий 5 мг/мл

Международное непатентованное название

Левофлоксацин.

Levofloxacin.

Состав

На одну бутылку: *активное вещество* – левофлоксацин (в виде левофлоксацина гемигидрата) – 500,0 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные препараты для системного применения. Антибактериальные препараты – производные хинолона. Фторхинолоны.

Код АТХ: J01MA12.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противомикробный препарат из группы фторхинолонов, левовращающий изомер офлоксацина. Обладает широким спектром антибактериального (бактерицидного) действия. Ингибирует бактериальные ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, ферменты, отвечающие за репликацию, транскрипцию, репарацию и рекомбинацию бактериальной ДНК. Вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембране бактерий. Препарат активен в отношении следующих штаммов микроорганизмов:

- аэробные грамположительные бактерии: *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Viridans group streptococci*,

- аэробные грамотрицательные бактерии: *Acinetobacter spp* (включая *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter anitratus*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bordetella pertussis*, *Citrobacter diversus*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter sakazakii*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducrey*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Legionella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella dagmatis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia retgeri*, *Pseudomonas fluorescens*, *Salmonella spp.*, *Serratia spp.*;

- анаэробные грамположительные бактерии: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium spp.*;

- анаэробные грамотрицательные бактерии: *Bartonella spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.*,

- внутриклеточные паразиты: *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Фармакокинетика

Фармакокинетика левофлоксацина носит линейный характер. После однократного внутривенного введения в дозе 500 мг (инфузия в течение 60 минут) C_{\max} составляет $6,2 \pm 1,0$ мкг/мл. Постоянная концентрация в плазме достигается через 48 часов при 500 мг/сутки и составляет $6,4 \pm 0,8$ мкг/мл. Средний объем распределения составляет 74–112 л после однократного и многократного введения в дозах 500 и 750 мг. Широко распределяется в органах и тканях организма, хорошо проникает в легкие (концентрация в легких в 2–3 раза выше плазменной), слизистую оболочку бронхов и мокроту, органы мочеполовой системы, плохо проникает в спинномозговую жидкость. На 24–38% связывается с белками плазмы (преимущественно с альбумином). Стереохимически стабилен в плазме и моче, не превращается в свой энантиомер, D-оксифлоксацин. В организме практически не метаболизируется. Выводится преимущественно почками с мочой в неизменном виде – 87% дозы в течение 48 часов и незначительно с фекалиями – менее 4% за 72 часа. Около 5% определяется в моче в виде метаболитов (десметил, оксид азота), обладающих незначительной фармакологической активностью. Период полувыведения после в/в введения составляет 6–7 часов. Общий клиренс составляет 144–226 мл/мин, почечный 96–142 мл/мин. Экскреция осуществляется путем клубочковой и канальцевой секреции. Фармакокинетика левофлоксацина не зависит от пола и возраста пациента. У пожилых людей (в возрасте от 66 до 80 лет) незначительно удлиняется период полувыведения – до 7,6 часа, однако коррекция дозы при этом не требуется. У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина меньше 50 мл/мин) требуется коррекция дозы во избежание кумулятивного эффекта. Гемодиализ и длительный амбулаторный перитониальный диализ не выводят левофлоксацин из организма, следовательно, при их проведении не требуется введения дополнительных доз. У пациентов с нарушением функции печени не ожидается изменений фармакокинетики левофлоксацина, поскольку его метаболизм в печени незначителен. Фармакокинетика левофлоксацина у детей не изучена.

Показания к применению

Терапия бактериальных инфекций, чувствительных к левофлоксацину, у взрослых: внебольничная пневмония, в т.ч. с бактериемией, простатит, острый пиелонефрит, инфекции желчевыводящих путей, сибирская язва.

Способ применения и дозы

Лекарственное средство вводят внутривенно капельно медленно. Возможен последующий переход на пероральный прием в той же дозе. Продолжительность инфузии 1 флакона раствора Левофлоксацина 500 мг/100 мл должна составлять не менее 60 мин и по крайней мере 30 минут при инфузии левофлоксацина 250 мг/50 мл.

Продолжительность лечения, ориентирующаяся на течение заболевания, должна составлять не более 14 дней. Как и при применении других антибио-

тиков, лечение данным лекарственным средством рекомендуется продолжать в течение минимум 48–72 часов после нормализации температуры тела или после достоверного уничтожения возбудителя.

Режим дозирования левофлоксацина у взрослых с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 50 мл/мин):

- Внебольничная пневмония: 500 мг 1–2 раза в сутки.

- Простатит: 500 мг 1 раз в сутки.

- Острый пиелонефрит: 500 мг 1 раз в сутки.

- Инфекция желчевыводящих путей: 500 мг 1 раз в сутки. При подозрении на смешанную аэробно-анаэробную инфекцию желчевыводящих путей возможно сочетание левофлоксацина с антибактериальными средствами группы нитроимидазолов.

- Сибирская язва: левофлоксацин парентерально инфузия 500 мг 1 раз в сутки с последующим переходом при стабилизации состояния пациента на пероральный прием 500 мг 1 раз в сутки. Длительность лечения составляет 8 недель.

Больные с почечной недостаточностью

Режим дозирования

Клиренс креатинина	250 мг/24 ч	500 мг/24 ч	500 мг/12 ч
	первая доза: 250 мг	первая доза: 500 мг	первая доза: 500 мг
50–20 мл/мин.	затем: 125 мг/24 ч	затем: 250 мг/24 ч	затем: 250 мг/12 ч
19–10 мл/мин.	затем: 125 мг/48 ч	затем: 125 мг/24 ч	затем: 125 мг/12 ч
<10 мл/мин. (включая гемодиализ и ПАПД*)	затем: 125 мг/48 ч	затем: 125 мг/24 ч	затем: 125 мг/24 ч

* после гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) не требуется введения дополнительных доз.

Способ применения лекарственного средства с точки зрения режима дозирования у лиц с нарушенной функцией печени или почек: при нарушении функции печени коррекции дозы не требуется.

Для пожилых людей нет необходимости в корректировке дозировки, за исключением случаев, когда корректировка производится из-за нарушений функции почек.

Побочное действие

Кожа и слизистая оболочка: редко – фотосенсибилизация.

Со стороны нервной системы: иногда – сонливость.

Аллергические реакции: редко – бронхоспазм.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко – удлинение интервала Q-T.

Противопоказания

Гиперчувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам; эпилепсия; поражения сухожилий, связанные с приемом хинолонов в анамнезе; детский и подростковый возраст до 18 лет, беременность, период лактации, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Передозировка

Симптомы: спутанность сознания, головокружение и приступы судорог, тошнота, эрозивные поражения слизистых оболочек.

Лечение: симптоматическая терапия (специфического антидота нет), не проводится путем диализа. Следует проводить мониторинг ЭКГ, в связи с возможным удлинением интервала Q-T.

Особенности применения

Необходимо опросить пациента имеет ли он врожденное или приобретенное нарушение сердечного ритма (подтвержденное на ЭКГ сердца); дисбаланс электролитного состава крови, в особенности низкий уровень калия или магния в крови; замедленный ритм сердца (так называемую брадикардию); слабое сердце (сердечная недостаточность); сердечный приступ в анамнезе (инфаркт миокарда), или принимает другие лекарственные средства, которые могут приводить к патологическим изменениям на ЭКГ.

Инфузионный раствор препарата совместим со следующими растворами: физиологический раствор, 5% раствор декстрозы, 2,5% раствор Рингера с декстрозой, комбинированные растворы для парентерального питания (аминокислоты, углеводы, электролиты). Инфузионный раствор препарата нельзя смешивать с гепарином и растворами со щелочной реакцией.

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

Меры предосторожности

Осторожность следует соблюдать при использовании фторхинолонов, в том числе левофлоксацина, у пациентов с известными факторами риска удлинения интервала Q-T:

- врожденный синдром удлинения интервала Q-T;
- сопутствующее использование лекарственных средств, которые, как известно, удлиняют интервал Q-T (например, класса IA и III антиаритмические лекарственные средства, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики);
- электролитные нарушения, особенно некорректируемая гипокалиемия, гипомагниемия; – пожилой возраст;
- заболевания сердца (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

С осторожностью применять у больных с предшествующим поражением головного мозга (инсульт или тяжелая травма) из-за возможности развития судорог.

При применении препарата у пациентов с сахарным диабетом, одновременно получающих пероральные гипогликемические средства (инсулин или глибенкламид), следует иметь в виду, что левофлоксацин может вызывать гипогликемию.

Во избежание повреждения кожных покровов (фотосенсибилизация) пациентам рекомендуется не подвергаться солнечному или искусственному ультрафиолетовому облучению (например, длительное пребывание под прямым солнечным светом или посещение солярия), при появлении фототоксических эффектов (кожной сыпи) следует прекратить лечение препаратом.

У пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы возможно развитие гемолиза эритроцитов.

При появлении тяжелой стойкой диареи с примесью или без примеси крови необходимо поставить в известность врача. Диарея может быть причиной энтероколита, вызванного антибиотикотерапией. При подозрении на псевдомембранозный колит следует немедленно отменить препарат и начать соответствующее лечение. В этом случае нельзя применять лекарственные средства, угнетающие моторику кишечника.

Применение препарата у пожилых людей может привести к развитию тендинита (прежде всего ахиллова сухожилия) и его разрыву. Тендиниты могут возникать в первые 48 часов лечения, могут быть двусторонними. При появлении признаков тендинита следует отменить препарат и начать лечение пораженного сухожилия, обеспечить ему иммобилизацию.

Левофлоксацин следует применять с осторожностью у пациентов с миастенией. Препарат может ингибировать рост микобактерий туберкулеза и давать ложноотрицательные результаты при бактериологической диагностике туберкулеза.

Во время лечения следует избегать употребления алкоголя.

Влияние на способность к управлению автомобилем и другими потенциально опасными механизмами: на период лечения необходимо отказаться от управления автомобилем и потенциально опасными механизмами из-за возможного появления головокружения, сонливости, скованности и расстройства зрения, что может привести к замедлению скорости психомоторной реакции и снижению способности к концентрации внимания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Левофлоксацин, как и другие фторхинолоны следует применять с осторожностью у пациентов, получающих лекарственные средства с известным фактором риска удлинения интервала QT (например, класса IA и III антиаритмические лекарственные средства, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики).

При комбинированном лечении фенбуфеном и сходными с ним нестероидными противовоспалительными средствами, теофиллином препарат может понижать порог судорожной готовности.

Сукральфат, соли железа и магний- или алюминий содержащие антацидные средства снижают эффект левофлоксацина (интервал между приемами препаратов должен составлять не менее 2-х часов).



При одновременном применении с варфарином увеличивается протромбиновое время и риск кровотечения (необходим тщательный мониторинг МНО, протромбинового времени и других показателей коагуляции, а также мониторинг возможных признаков кровотечения).

Выведение левофлоксацина незначительно замедляется под действием циметидина и пробенецида. Левофлоксацин вызывает небольшое увеличение $T_{1/2}$ циклоспорина из плазмы крови.

Глюкокортикоиды повышают риск разрыва сухожилий (особенно в пожилом возрасте). Алкоголь может усиливать побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (головокружение, оцепенение, сонливость).

У больных диабетом, получающих пероральные гипогликемические средства или инсулин, на фоне приема левофлоксацина возможны гипо- и гипергликемические состояния (рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови).

Запрещается пользоваться лекарственным средством с истекшим сроком годности.

Упаковка

В бутылках 100 мл в упаковке № 1, № 56.

Ципрофлоксацин, капсулы 250 мг

Международное непатентованное название

Ципрофлоксацин.

Ciprofloxacin.

Состав

На одну капсулу: действующее вещество – ципрофлоксацин (в виде ципрофлоксацина гидрохлорида) – 250 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные средства для системного применения. Фторхинолоны.

Код АТХ: J01MA02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Оказывает антибактериальное (бактерицидное) действие. Блокирует ДНК-гиразу и препятствует репликации ДНК, нарушает рост и деление бактерий. Вызывает выраженные морфологические изменения (в т.ч. клеточной стенки и мембран) и быструю гибель бактериальной клетки. Действует на микроорганизмы в период роста и покоя. Ципрофлоксацин обладает широким спектром противомикробного действия.

Обычно чувствительные возбудители:

Аэробные грам-положительные микроорганизмы: *Bacillus anthracis***

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Aeromonas spp.*, *Brucella spp.*, *Citrobacter koseri*, *Francisella tularensis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae**, *Legionella spp.*, *Moraxella catarrhalis**, *Neisseria meningitides*, *Pasteurella spp.*, *Salmonella spp.**, *Shigella spp.**, *Vibrio spp.*, *Yersinia pestis*.

Анаэробные микроорганизмы: *Mobiluncus*.

Другие микроорганизмы: *Chlamydia trachomatis****, *Chlamydia pneumoniae****, *Mycoplasma hominis****, *Mycoplasma pneumoniae****

Могут приобретать резистентность к ципрофлоксацину: *Enterococcus faecalis****, *Staphylococcus spp** (#), *Acinetobacter baumannii+*, *Burkholderia cepacia+**, *Campylobacter spp+**, *Citrobacter freundii**, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae**, *Escherichia coli**, *Klebsiella oxytoca**, *Klebsiella pneumonia**, *Morganella morganii**, *Neisseria gonorrhoeae**, *Proteus mirabilis**, *Proteus vulgaris**, *providencia spp*, *Pseudomonas aeruginosa**, *Pseudomonas fluorescens*, *Serratia marcescens**, *Peptostreptococcus spp*, *propionibacterium acnes*.

К ципрофлоксацину устойчивы: *Actinomyces*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes*], *Stenotrophomonas maltophilia*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, анаэробные, микроорганизмы (за исключением вышеперечисленных).

* Клиническая эффективность продемонстрирована для чувствительных штаммов по одобренным показаниям.

+ Частота резистентности 50% в одной или более стран ЕС.

** Исследования проводились на животных, инфицированных путем ингаляции спор *Bacillus anthracis*, раннее начало приема антибиотиков позволяло избежать развития заболевания при условии снижения числа спор ниже уровня инфицирования. Данные применения у людей ограничены, рекомендации по применению основаны на результатах исследования чувствительности *in vitro* и опытах на животных. Прием ципрофлоксацина 500 мг 2 раза в день в течение 2 месяцев считается эффективным для профилактики сибирской язвы.

*** Природная средняя чувствительность при отсутствии приобретенных механизмов резистентности.

Метициллин-резистентный *S. aureus* очень часто проявляет ко-резистентность к фторхинолонам. Процент резистентности к метициллину составляет 20–50% среди всех.

Фармакокинетика

Быстро и достаточно полно всасывается из ЖКТ. Абсолютная биодоступность – 60–80%. C_{max} достигается через 1–1,5 ч. Прием пищи замедляет всасывание. С белками плазмы связывается на 20–40%. Создает высокие концентрации в почках, желчном пузыре, печени, легких, слизистой бронхов и синусов, женских половых органов, фагоцитирующих клетках (полинуклеарах, макрофагах), моче, мокроте, желчи; обнаруживается в предстательной железе, спинномозговой жидкости, слюне, коже, жировой ткани, мышцах, костях, хрящах. Ципрофлоксацин хорошо проникает также в глазную жидкость, плевру, брюшину, лимфу, через плаценту. Концентрация ципрофлоксацина в нейтрофилах крови в 2–7 раз выше, чем в сыворотке крови.

Активность несколько снижается при значениях pH менее 6. Метаболизируется в печени (15–30%) с образованием малоактивных метаболитов (диэтилципрофлоксацин, сульфоципрофлоксацин, оксоципрофлоксацин, формилципрофлоксацин). $T_{1/2}$ – около 4 ч, при ХПН – до 12 ч. Выводится в основном почками путем канальцевой фильтрации и канальцевой секреции в неизменном виде (40–50%) и в виде метаболитов (15%), остальная часть – через ЖКТ. Небольшое количество выводится с грудным молоком.

Почечный клиренс – 3–5 мл/мин/кг; общий клиренс – 8–10 мл/мин/кг. При ХПН (КК выше 20 мл/мин) процент выводимого через почки препарата снижается, но кумуляции в организме не происходит вследствие компенсаторного увеличения метаболизма препарата и выведения через ЖКТ. Концентрации в моче значительно превосходят МПК для большинства возбудителей инфекций мочевыводящих путей.

Показания к применению

Применяется при инфекциях, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами:

- инфекции нижних дыхательных путей, вызванные грамотрицательными бактериями (пневмонии, кроме пневмококковой, бронхолегочные инфекции при хронической обструктивной болезни легких, муковисцидозе, бронхоэктазах);
- инфекции среднего уха и придаточных пазух носа, вызванные грамотрицательными бактериями;
- инфекции почек и мочевыводящих путей;
- инфекции кожи и мягких тканей, вызванные грамотрицательными бактериями;
- инфекции костей и суставов;
- инфекции органов малого таза (включая аднексит и простатит);
- гонорея;
- инфекции желудочно-кишечного тракта (в том числе диарея, возбудителями которой являются энтеротоксигенные штаммы кишечной палочки, *Campylobacter jejuni*);
- интраабдоминальные инфекции;
- лечение и профилактика инфекции у пациентов со сниженным иммунитетом (при нейтропении).

Способ применения и дозы

Дозировка определяется показанием, тяжестью и локализацией инфекции, восприимчивостью возбудителя к ципрофлоксацину, функцией почек пациента.

Длительность лечения зависит от тяжести заболевания, клинического и бактериологического ответа на лечение.

Лечение инфекций, вызванных некоторыми бактериями (например, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* или *Staphylococci*) может потребовать более высоких доз ципрофлоксацина и комбинирование с другими соответствующими антибактериальными средствами.

При лечении некоторых инфекций (например, воспалительных заболеваний тазовых органов, интраабдоминальных инфекций, инфекций у пациентов с нейтропенией и инфекцией костей и суставов), возможно одновременное назначение других антибактериальных препаратов.

Показания к применению		Разовые/ суточные дозы для взрослых	Общая продолжительность лечения (с учетом терапии парентеральными формами ципрофлоксацина)
Инфекции нижних отделов дыхательных путей		500–750 мг 2 раза в день	7–14 дней

Инфекции верхних отделов дыхательных путей	Обострение хронического синусита	500–750 мг 2 раза в день	7–14 дней
	Хронический гнойный средний отит	500–750 мг 2 раза в день	7–14 дней
	Злокачественный наружный отит	750 мг 2 раза в день	от 28 дней до 3 месяцев
Инфекции мочевыводящих путей	Неосложненный цистит	250–500 мг 2 раза в день. Женщинам в период менструации – однократно 500 мг	3 дня
	Осложненный цистит, неосложненный пиелонефрит	500 мг 2 раза в день	7 дней
	Осложненный пиелонефрит	500–750 мг 2 раза в день	Не менее 10 дней в некоторых случаях (например, при абсцессах) – до 21 дня.
	Простатит	500–750 мг 2 раза в день	2–4 недели (острый), 4–6 недель (хронический)
Инфекции половых органов	гонококковый уретрит и цервицит	Однократный прием 500 мг	Однократный прием
	Орхоэпидидимит и воспалительные заболевания органов малого таза	500–750 мг 2 раза в день	Не менее 14 дней

Инфекции ЖКТ и интраабдоминальные инфекции	Диарея, вызванная бактериальной инфекцией, в том числе <i>Shigella spp.</i> , кроме <i>Shigella dysenteriae</i> типа 1 и эмпирическое лечение тяжелой диареи путешественника	500 мг 2 раза в день	1 день
	Диарея, вызванная <i>Shigella dysenteriae</i> типа 1	500 мг 2 раза в день	5 дней
	Диарея, вызванная <i>Vibrio cholerae</i>	500 мг 2 раза в день	3 дня
	Брюшной тиф	500 мг 2 раза в день	7 дней
	Интраабдоминальные инфекции, вызванные грамотрицательными микроорганизмами	500–750 мг 2 раза в день	5–14 дней
Инфекции кожи и мягких тканей	500–750 мг 2 раза в день	7–14 дней	
Инфекции суставов и костей	500–750 мг 2 раза в день	максимум 3 месяца	
Профилактика и лечение инфекций у пациентов с нейтропенией. Рекомендовано назначение совместно с другими лекарственными средствами	500–750 мг 2 раза в день	терапия продолжается до окончания периода нейтропении	

Применение у пожилых пациентов

У пациентов пожилого возраста дозирование препарата зависит от тяжести инфекции и клиренса креатинина.

Больные с нарушениями функции почек

Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м ²)	Креатинин сыворотки (мкмоль/л)	Доза внутрь (мг)
менее 60	более 124	обычный режим дозирования
30–60	124–168	250–500 мг каждые 12 часов
менее 30	более 169	250–500 мг каждые 24 часа
пациенты на гемодиализе	более 169	250–500 мг каждые 24 часа (после процедуры диализа)
пациенты на перитонеальном диализе	более 169	250–500 мг каждые 24 часа

Больные с нарушениями функции печени: Коррекция дозы не требуется.

Способ применения

Таблетки следует проглотить не разжевывая, запивая небольшим количеством кипяченой воды. Препарат можно принимать независимо от приема пищи. При приеме натощак происходит более быстрое всасывание препарата. Ципрофлоксацин не следует принимать с молочными продуктами (молоко, йогурт) или фруктовыми соками, обогащенными минералами (например, обогащенный кальцием апельсиновый сок). В тяжелых случаях или если пациент не в состоянии принимать таблетки (например, больные на энтеральном питании), рекомендуется начинать терапию с внутривенных форм ципрофлоксацина, с последующим переходом на пероральные формы.

Побочное действие

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна.

Со стороны нервной системы: нечасто – головная боль, головокружение, расстройство сна, нарушения вкуса, психомоторная гиперактивность, агитация, редко – парестезия, дизестезия, гипостезия, тремор, припадки, путаница и дезориентация, тревожные реакции, навязчивые мысли, депрессия, галлюцинации, очень редко – мигрень, нарушения координации движений, нарушения



обоняния, интракраниальная гипертензия, психотические реакции, частота неизвестна – периферическая нейропатия.

Со стороны органа зрения: редко – зрительные расстройства, очень редко – нарушение цветового восприятия.

Со стороны органа слуха: редко – звон в ушах, снижение слышимости.

Инфекции и инфицирования: нечасто – микотическая суперинфекция, редко – колиты, связанные с приемом антибактериальных препаратов (очень редко возможен фатальный исход).

Со стороны иммунной системы: редко – аллергические реакции, аллергический отек/ангиоотек, очень редко – анафилактические реакции, анафилактический шок (жизнеугрожающий), симптомы, подобные сывороточной болезни.

Со стороны желудочно-кишечного тракта и обмена веществ: часто – тошнота, диарея; нечасто – анорексия, рвота, гастроинтестинальная и абдоминальная боль, диспепсия, метеоризм, редко – гипергликемия, панкреатит.

Со стороны гепатобилиарной системы: нечасто – увеличение трансаминазы, увеличение билирубина, редко – нарушение функции печени, холестатическая желтуха, гепатит, очень редко – некроз печени.

Со стороны кожных покровов: нечасто – сыпь, зуд, крапивница, редко – фоточувствительность, очень редко – петехии, узловатая эритема, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона (потенциально жизнеугрожающий), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла, потенциально жизнеугрожающий).

Со стороны опорно-двигательного аппарата: нечасто – боль в костях, мышцах (например, боль в конечностях, боль в спине, в груди), артралгия, редко – миалгия, артриты, увеличение мышечного тонуса, судороги, очень редко – мышечная слабость, тендиниты, разрыв сухожилия (преимущественно ахиллова сухожилия), обострение симптомов миастении гравис.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – тахикардия, вазодилатация, гипотензия, обморок, очень редко – васкулиты, частота неизвестна – желудочковая аритмия и пируэтная тахикардия (*torsades de pointes*) (сообщалось преимущественно у пациентов с известным риском удлинения интервала Q-T), удлинение интервала Q-T на ЭКГ.

Со стороны дыхательной системы: редко – диспноэ (включая астмотическое состояние).

Со стороны кроветворной системы: нечасто – эозинофилия, редко – лейкопения, анемия, нейтропения, лейкоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитемия, очень редко – гемолитическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения (жизнеугрожающая), депрессия костного мозга (жизнеугрожающая).

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – нарушение функции почек, редко – гематурия, кристаллурия, тубулоинтерстициальный нефрит.

Со стороны лабораторных показателей: нечасто – повышение активности щелочной фосфатазы, редко – увеличение протромбина, амилазы.

Прочие: нечасто – астения, лихорадка, редко – отеки, потоотделение.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т.ч. к другим лекарственным средствам группы фторхинолонов), дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, эпилепсия, детский возраст до 18 лет (в возрасте 15–17 лет ципрофлоксацин может быть назначен только для лечения осложнений муковисцидоза легких), беременность, кормление грудью. Противопоказано одновременное назначение ципрофлоксацина и тизанидина (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Передозировка

В случае передозировки при пероральном приеме в нескольких случаях было отмечено обратимое токсическое воздействие на паренхиму печени.

Симптомы: головокружение, тремор, головная боль, усталость, судороги, галлюцинации, путаница, дискомфорт в животе, почечная и печеночная недостаточность, кристаллурия и гематурия.

Лечение: промывание желудка, введение большого количества жидкости, создание кислой реакции мочи, необходимо следить за функцией почек, проводят гемодиализ и перитонеальный диализ (можно вывести менее 10% принятой дозы). Все мероприятия проводятся на фоне поддержания жизненно важных функций. Специфического антидота нет. Следует проводить мониторинг ЭКГ, в связи с возможным удлинением интервала Q-T.

Особенности применения

Необходимо контролировать концентрацию в крови мочевины, креатинина, печеночных трансаминаз. Во избежание развития кристаллурии недопустимо превышение рекомендованной суточной дозы, необходимо также достаточное потребление жидкости и поддержание кислой реакции мочи.

Монотерапия ципрофлоксацином может быть не эффективна при тяжелых инфекциях и инфекциях, вызванных грам-положительными или анаэробными возбудителями. В этих случаях может потребоваться дополнительное введение других антибактериальных средств.

Ципрофлоксацин не рекомендуется для лечения стрептококковой инфекции из-за недостаточной эффективности.

Эпидидимоорхит и воспалительные заболевания тазовых органов могут быть вызваны *Neisseria gonorrhoeae*, устойчивой к фторхинолонам. Если невозможно исключить устойчивость *Neisseria gonorrhoeae* к ципрофлоксацину, необходимо ципрофлоксацин назначить совместно с другими антибактериальными средствами. При отсутствии клинического улучшения в течение 3 дней лечения, необходимо пересмотреть терапию.

Данные об эффективности ципрофлоксацина в лечении послеоперационных интраабдоминальных инфекций ограничены.

Диарея путешественников: при назначении ципрофлоксацина следует принимать во внимание информацию резистентности возбудителей в данном регионе.

Инфекции костей и суставов: ципрофлоксацин следует использовать в комбинации с другими антимикробными препаратами в зависимости от результатов микробиологического исследования.

Ципрофлоксацин может использоваться для лечения инфекций мочевыводящих путей при невозможности использования альтернативных методов лечения. При назначении препарата должны учитываться результаты микробиологического исследования.

Дети и подростки. Ципрофлоксацин может вызывать артропатию в экспериментах на молодых животных. В связи с незавершенностью формирования скелета ципрофлоксацин противопоказан у детей и подростков в возрасте до 15 лет.

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

Меры предосторожности

Костно-мышечная система: ципрофлоксацин, как правило, не должен назначаться пациентам с заболеваниями/нарушениями сухожилий на фоне приема хинолонов в анамнезе. Назначение ципрофлоксацина возможно только в очень редких случаях после микробиологического исследования возбудителя и оценки соотношения риск/польза для лечения некоторых тяжелых инфекций при неэффективности или резистентности к стандартной терапии при подтвержденной чувствительности возбудителя к ципрофлоксацину. Ципрофлоксацин может вызвать развитие тендинита и разрыва сухожилий (особенно ахиллова сухожилия), иногда двустороннего, чаще впервые 48 часов лечения. Риск тендинопатий увеличивается у пациентов пожилого возраста и пациентов, принимающих кортикостероиды. При появлении первых признаков тендовагинита (например, болезненного отека, воспаления) ципрофлоксацин должен быть отменен и назначен покой. Необходимо исключить физические нагрузки на поврежденную конечность. Ципрофлоксацин назначается с осторожностью у пациентов с миастенией в связи с возможным усилением мышечной слабости.

Фотосенсибилизация: ципрофлоксацин может вызвать фотосенсибилизацию. Пациентам, принимающим ципрофлоксацин, следует избегать воздействия прямых солнечных лучей или УФ-облучения.

Центральная нервная система: хинолоны, могут провоцировать развитие судорог или снижение судорожного порога. Ципрофлоксацин следует использовать с осторожностью у пациентов с нарушениями ЦНС и предрасположенностью к судорогам. При развитии судорог введение ципрофлоксацина должно быть прекращено. Развитие психиатрических реакций возможно даже после первого введения ципрофлоксацина. В редких случаях, депрессия или психоз может прогрессировать до суицидального поведения. В этих случаях введение ципрофлоксацина следует прекратить. У пациентов, получавших ципрофлоксацин, зарегистрированы случаи полинейропатии (проявившиеся такими симптомами, как боль, жжение, сенсорные расстройства или мышечная слабость,

отдельно или в комбинации). Введение ципрофлоксацина следует прекратить у пациентов, испытывающих симптомы нейропатии, в том числе боль, жжение, покалывание, онемение и/или слабость с целью предотвращения развития необратимых изменений.

Сердечно-сосудистая система: осторожность следует соблюдать при использовании фторхинолонов, в том числе ципрофлоксацина, у пациентов с известными факторами риска удлинения интервала Q-T:

- врожденный синдром удлинения интервала Q-T;
- сопутствующее использование лекарственных средств, которые, как известно, удлиняют интервал Q-T (например, класса IA и III антиаритмические лекарственные средства, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейрорептики);
- электролитные нарушения, особенно некорректируемая гипокалиемия, гипомagneмия;
- женщины и пациенты пожилого возраста более чувствительны к воздействию лекарственных средств, удлиняющих интервал Q-T, таких как ципрофлоксацин, поэтому требуется особая осторожность;
- заболевания сердца (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия) (см. разделы «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Побочное действие», «Передозировка»).

Желудочно-кишечный тракт: при появлении тяжелой и упорной диареи во время или после лечения (в том числе в течение нескольких недель после лечения) необходимо исключить псевдомембранозный колит, который требует немедленного прекращения введения препарата и назначения соответствующего лечения. Назначение препаратов, снижающих перистальтику, в данной ситуации противопоказано.

Почки и мочевыделительная система: возможно развитие кристаллурии на фоне приема ципрофлоксацина. Пациенты, принимающие ципрофлоксацин, должны употреблять достаточное количество жидкости и избегать сдвига реакции мочи в щелочную сторону.

Гепатобилиарная система: были зарегистрированы случаи некроза печени с развитием печеночной недостаточности на фоне приема ципрофлоксацина. В случае появления признаков и симптомов заболевания печени (например, анорексия, желтуха, потемнение мочи, кожный зуд, или болезненности живота), лечение должно быть прекращено.

Глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа: при применении ципрофлоксацина у пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы возможно развитие гемолиза.

Резистентность: возможно развитие суперинфекции на фоне или после применения ципрофлоксацина. Существует потенциальный риск селекции ципрофлоксацин-резистентных возбудителей при длительном лечении и лечении внутрибольничных инфекций и / или инфекций, вызванных *Staphylococcus* и *Pseudomonas*.

Влияние на тесты: *In vitro* ципрофлоксацин подавляет рост *Mycobacterium tuberculosis*, что может приводить к ложноотрицательным результатам при диагностике данного возбудителя у пациентов, принимающих ципрофлоксацин.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами. Прием ципрофлоксацина может нарушить способность к управлению транспортными средствами и механизмами (особенно при одновременном употреблении алкоголя). Во время лечения следует воздерживаться от управления автотранспортом и работы с движущимися механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Хелатирующие агенты: одновременный прием ципрофлоксацина (перорально) со средствами, содержащими поливалентные катионы или минеральные добавки (например, содержащие кальций, магний, алюминий, железо), с полимерными веществами, связывающими фосфаты (например, Севеламер), сульфатом или антацидами, а также высоко буферными препаратами (например, таблетки диданозина), содержащими магний, алюминий или кальций, уменьшают всасывание ципрофлоксацина. Рекомендовано назначать ципрофлоксацин за 1–2 часа до или не менее 4 часов после приема этих препаратов. Ограничение не распространяется на блокаторы H₂-рецепторов.

Продукты питания и молочные продукты: кальций, содержащийся в еде, существенно не влияет на всасывание. Тем не менее, следует избегать одновременный прием ципрофлоксацина с молочными продуктами или напитками, обогащенными минералами (например, молоко, йогурты, апельсиновый сок, обогащенный кальцием) в связи с возможным снижением абсорбции.

Пробенецид: пробенецид влияет на почечную секрецию ципрофлоксацина. Совместное введение пробенецида и ципрофлоксацина увеличивает концентрацию ципрофлоксацина в сыворотке крови.

Эффекты ципрофлоксацина на другие лекарственные средства:

Тизанидин: противопоказано одновременное введение тизанидина с ципрофлоксацином. В клиническом исследовании со здоровыми людьми наблюдалось увеличение концентрации тизанидина в сыворотке (C_{\max} : 7-кратное увеличение, диапазон: от 4 до 21; AUC: 10-кратное увеличение, диапазон: от 6 до 24) при назначении ципрофлоксацина. Увеличение концентрации сывороточного тизанидина связано с потенцированием гипотензивного и седативного действия.

Метотрексат: возможно блокирование канальцевой секреции метотрексата при одновременном назначении ципрофлоксацина, что может привести к повышению уровня метотрексата в плазме и развитию токсических реакций метотрексата.

Теofilлин: одновременное применение ципрофлоксацина и теofilлина может привести к нежелательному увеличению концентрации теofilлина в сыворотке и развитию побочных эффектов теofilлина. При совместном на-

значении: теofilлина и ципрофлоксацина необходимо контролировать концентрацию теofilлина в сыворотке крови и уменьшать дозу теofilлина при необходимости.

Другие производные ксантина: назначение с ципрофлоксацином приводит к повышению концентрации кофеина и пентоксифиллина (oxpentifylline) в сыворотке крови.

Фенитоин: одновременный прием ципрофлоксацина и фенитоина может привести к увеличению или уменьшению концентрации фенитоина в сыворотке крови, что требует проведения мониторинга уровня препарата.

Пероральные антикоагулянты: одновременный прием ципрофлоксацина и варфарина может привести к увеличению антикоагулянтного эффекта. Существует много сообщений об увеличении активности пероральных антикоагулянтов у пациентов, получающих антибактериальные препараты, в том числе фторхинолоны. Изменение активности может зависеть от инфекции, возраста и тяжести состояния пациента, поэтому влияние фторхинолонов на увеличение МНО (международное нормализованное отношение) трудно прогнозировать. Рекомендуется тщательный мониторинг МНО во время и вскоре после совместного введения ципрофлоксацина и перорального антикоагулянта.

Ропинирол: ципрофлоксацин, являясь умеренным ингибитором цитохрома P450 1A2, приводит к увеличению C_{max} и AUC ропинирола на 60% и 84% соответственно при одновременном применении. Рекомендуется мониторинг побочных эффектов, вызванных ропиниролом, и коррекция дозы при необходимости во время и вскоре после совместного применения с ципрофлоксацином.

Клозапин: ципрофлоксацин повышает концентрацию клозапина в сыворотке крови.

Рекомендуется наблюдение и соответствующая корректировка дозы клозапина во время и вскоре после одновременного применения с ципрофлоксацином.

Лекарственные средства с установленным фактором риска удлинения интервала QT: ципрофлоксацин, как и другие фторхинолоны, следует применять с осторожностью у пациентов, получающих лекарственные средства с известным фактором риска удлинения интервал QT (например, класса IA и III антиаритмические лекарственные средства, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики (см. раздел «Меры предосторожности»)).

Упаковка

Капсулы 250 мг в контурной ячейковой упаковке № 10×2, № 10×150

Ципрофлоксацин, раствор для инфузий 2 мг/мл

Международное непатентованное название

Ципрофлоксацин.

Ciprofloxacin.

Состав

На одну бутылку: *активное вещество* – ципрофлоксацин (в виде ципрофлоксацина гидрохлорида) – 200,0 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные средства для системного применения. Фторхинолоны.

Код АТХ: J1MA02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противомикробный препарат из группы фторхинолонов. Обладает широким спектром антибактериального (бактерицидного) действия. Ингибирует бактериальную ДНК-гиразу (топоизомеразы II и IV, ответственные за процесс укладки хромосомной ДНК в суперспираль вокруг ядерной РНК), нарушает биосинтез бактериальной ДНК, рост и деление бактерий: вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембране бактерий. Действует на микроорганизмы в период роста и покоя. Обладает широким спектром противомикробного действия, наиболее активен в отношении грамотрицательных бактерий, менее выражено влияние на анаэробов. На фоне приема ципрофлоксацина не происходит параллельной выработки устойчивости к др. антибиотикам, не принадлежащим к группе ингибиторов гиразы, что делает его высокоэффективным по отношению к бактериям, которые устойчивы, например, к аминогликозидам, пенициллинам, цефалоспорином, тетрациклинам и многим др. антибиотикам. К ципрофлоксацину чувствительны:

- грамотрицательные аэробные бактерии: энтеробактерии (*Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Hafnia alvei*, *Edwardsiella tarda*, *Providencia spp.*, *Morganella morganii*, *Vibrio spp.*, *Yersinia spp.*), др. грамотрицательные бактерии (*Haemophilus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis*, *Aeromonas spp.*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria spp.*),
- некоторые внутриклеточные возбудители – *Legionella pneumophila*, *Brucella spp.*, *Chlamydia trachomatis*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium kansasii*, *Corynebacterium diphtheriae*;
- грамположительные аэробные бактерии: *Staphylococcus spp.* (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus*

saprophyticus), *Streptococcus spp.* (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*). Большинство стафилококков, устойчивых к метицилину, резистентны и к цiproфлоксацину. Чувствительность *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Mycobacterium avium* (расположенных внутриклеточно) – умеренная (для их подавления требуются высокие концентрации). К препарату резистентны: *Bacteroides fragilis*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas maltophilia*, *Ureaplasma urealyticum*, *Clostridium difficile*, *Nocardia asteroides*. Не эффективен в отношении *Treponema pallidum*. Резистентность развивается крайне медленно и постепенно («многоступенчатый» тип), поскольку, с одной стороны, после действия цiproфлоксацина практически не остается персистирующих микроорганизмов, а с другой – у бактериальных клеток нет ферментов, инактивирующих его. Проявляет активность по отношению к микроорганизмам, резистентным практически ко всем антибиотикам, сульфаниламидным и нитрофурановым препаратам. В ряде случаев цiproфлоксацин активен в отношении штаммов микроорганизмов, обладающих резистентностью к другим препаратам группы фторхинолонов. Но следует учитывать, что между различными фторхинолонами существует перекрестная резистентность. В кислой среде активность снижается.

Фармакокинетика

После 60 минутной внутривенной инфузии в дозах 200 мг или 400 мг максимальная концентрация в плазме составляет 2,1 мкг/мл и 4,6 мкг/мл, соответственно. Объем распределения – 2–3 л/кг. Связывание с белками плазмы – 20–40%. Так как связывание цiproфлоксацина с белками плазмы крови незначительно, а вещество находится в плазме преимущественно в неионизированной форме, почти все количество введенного препарата может свободно диффундировать в экстравазальное пространство. В связи с этим концентрация цiproфлоксацина в некоторых биологических жидкостях и тканях организма превышает в 2–12 раз соответствующий уровень в сыворотке крови. Проникает в ткани, жидкости и клетки, создавая высокие концентрации в почках, желчном пузыре, печени, легких, слизистой бронхов и синусов, женских половых органах, фагоцитирующих клетках (полинуклеарах, макрофагах), моче, мокроте, желчи, жидкости кожного волдыря, обнаруживается в предстательной железе, спинномозговой жидкости (менее 10% уровня в плазме, при менингите – до 45% и более), слюне, коже, жировой ткани, мышцах, костях, хрящах, проходит через плаценту. Активность несколько снижается при значениях pH менее 6. Период полувыведения $T_{1/2}$ при внутривенном введении – 5–6 часов. Общий клиренс – около 35 л/ч. Биотрансформируется в печени (15–30%) с образованием малоактивных метаболитов (диэтилцiproфлоксацин, сульфоцiproфлоксацин, оксоцiproфлоксацин, формилцiproфлоксацин). Выводится в основном в неизменном виде (50–70%) почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. При внутривенном введении около 10% препарата выводится почками в виде метаболитов. Остальная часть – через желудочно-кишечный тракт (с желчью и фекалиями). Небольшое количество экскретируется лактирующими молочными железами. Концентрации в моче значительно превосходят

МПК для большинства возбудителей инфекций мочевыводящих путей. Не выявлено кумуляции при внутривенном введении в дозах 100, 150 и 200 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. При хронической почечной недостаточности возможно удлинение периода полувыведения.

Показания к применению

Препарат применяют у *взрослых* больных при бактериальных инфекциях, вызванных чувствительными микроорганизмами:

- заболевания нижних дыхательных путей, вызванные грамотрицательной флорой;

- инфекции среднего уха и придаточных пазух носа (особенно, если это вызвано грамотрицательными бактериями);

- инфекциях почек и мочевыводящих путей (цистит, пиелонефрит);

- инфекциях органов малого таза (включая гонорею) и половых органов (простатит, орхит, эпидидимит, включая гонорейный, аднексит, сальпингит, оофорит, эндометрит, тубулярный абсцесс, пельвиоперитонит, гонорея, мягкий шанкр, хламидиоз);

- инфекциях брюшной полости (бактериальные инфекции желудочно-кишечного тракта, желчных путей; перитонит, внутрибрюшинные абсцессы, сальмонеллез, брюшной тиф, кампилобактериоз, иерсиниоз, шигеллез, холера);

- инфекциях кожи и мягких тканей (инфицированные раны, язвы, ожоги, абсцессы, флегмона);

- инфекциях костей и суставов (остеомиелит, септический артрит);

- сепсисе;

- инфекциях на фоне иммунодефицита (возникающего при лечении иммунодепрессивными препаратами или у больных с нейтропенией, а также для избирательной деконтаминации кишечника на фоне лечения иммунодепрессантами);

- для профилактики бактериальных инфекций при хирургических вмешательствах;

- легочная форма сибирской язвы (профилактика и лечение).

При гонорейной инфекции особенно важно получить информацию об устойчивости возбудителя к ципрофлоксацину.

Дети и подростки (5–17 лет):

- бронхолегочные инфекции при муковисцидозе, вызванные синегнойной палочкой;

- тяжелые инфекции мочевыводящих путей и пиелонефрит;

- легочная форма сибирской язвы (постконтактная профилактика и лечение).

Способ применения и дозы

Препарат вводят внутривенно капельно медленно. Продолжительность инфузии составляет 30 минут при дозе 200 мг и 60 минут – при дозе 400 мг. Инфузионные растворы, готовые к использованию, можно совмещать с 0,9% рас-

твором хлорида натрия, 5% и 10% раствором декстрозы, раствором Рингера. Максимальная суточная доза в случае парентерального применения – 1200 мг.

Дозировка у взрослых:

Инфекции нижних дыхательных путей: от 400 мг 2 раза в день до 400 мг 3 раза в день ежедневно от 7 до 14 дней.

Инфекции верхних дыхательных путей с обострением хронического синусита: от 400 мг 2 раза в день до 400 мг 3 раза в день ежедневно от 7 до 14 дней.

Хронический гнойный средний отит: от 400 мг 2 раза в день до 400 мг 3 раза в день ежедневно от 7 до 14 дней.

Злокачественный наружный отит: 400 мг 3 раза в день, продолжительность лечения может достигать 1–2 месяца.

Осложненные инфекции мочевыводящих путей и неосложненный пиелонефрит: от 400 мг 2 раза в день до 400 мг 3 раза ежедневно от 7 до 21 дня. При абсцессе лечение может быть продлено более чем на 21 день.

Простатит: от 400 мг 2 раза в день до 400 мг 3 раза в день ежедневно от 2-х до 4-х недель.

Инфекций половых путей, эпидидимоорхит и воспалительные заболевания: от 400 мг 2 раза в день до 400 мг 3 раза в день ежедневно, в среднем около 14 дней.

Инфекции желудочно-кишечного тракта и внутрибрюшные инфекции – бактериальные инфекции, включая Shigella spp. (кроме дизентерии типа 1 и эмпирического лечения тяжелых форм диареи), диарея путешественников: по 400 мг 2 раза в день в течение одного дня.

Диарея, вызванная Шигеллой дизентерии типа 1: по 400 мг 2 раза в день в течение 5 дней.

Диарея, вызванная холерным вибрионом: 400 мг 2 раза в день в течение 3 дней.

Брюшной тиф: 400 мг 2 раза в день в течение 7 дней.

Грамотрицательные бактерии, вызывающие интраабдоминальные инфекции: от 400 мг 2 раза в день до 400 мг 3 раза ежедневно от 5 до 14 дней.

Инфекции кожи и мягких тканей: от 400 мг 2 раза в день до 400 мг 3 раза в день ежедневно от 7 до 14 дней.

Инфекции костей и суставов: от 400 мг 2 раза в день до 400 мг 3 раза в день ежедневно, продолжительность лечения может составить 2-3 месяца.

Лечение или профилактика инфекций у больных с нейтропенией: 400 мг 2–3 раза в день.

Терапия должна быть продолжена в течение всего периода нейтропении.

Легочная форма сибирской язвы – постконтактная профилактика и лечение: парентерально от 400 мг 2 раза в день до 400 мг 3 раза в день ежедневно на протяжении 60 дней. Лечение следует начинать как можно раньше после подозреваемого или подтвержденного контакта.

Дозировка и способ применения у детей:

При осложнениях муковисцидоза легких, вызванных синегнойной палочкой, детям 5–17 лет назначают 10 мг/кг массы тела 3 раза в сутки. Разовая доза не должна превышать 400 мг.

Продолжительность лечения составляет 10–14 дней.

При тяжелых инфекциях мочевыводящих путей и пиелонефрите доза составляет от 6 до 10 мг/кг массы тела 3 раза в сутки. Разовая доза не должна превышать 400 мг.

Продолжительность лечения составляет 10–21 дней.

Для профилактики и лечения легочной формы сибирской язвы доза составляет от 10 до 15 мг/кг массы тела 2 раза в сутки. Разовая доза не должна превышать 400 мг. Прием лекарственного средства следует начинать сразу после предполагаемого или подтвержденного инфицирования. Общая продолжительность приема ципрофлоксацина при легочной форме сибирской язвы составляет 60 дней.

Ципрофлоксацин следует вводить путем внутривенной инфузии, продолжительность которой для детей должна составлять 60 минут.

Пациентам с нарушением функции почек требуется коррекция режима дозирования в зависимости от величины клиренса креатинина назначать препарат по следующей схеме:

При клиренсе креатинина от 31 до 60 мл/мин/1,73 м² или его концентрации в плазме крови от 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальная доза ципрофлоксацина для внутривенного введения должна составлять 800 мг в сутки. При клиренсе креатинина 30 мл/мин/1,73 м² или ниже или его концентрации в плазме крови от 2 мг/100 мл и выше максимальная доза препарата должна составлять 400 мг в сутки.

Побочное действие

Аллергические реакции: иногда – зуд и покраснение кожи, образование волдырей, сопровождающихся кровотечениями, и появление маленьких узелков, образующих струпья, точечные кровоизлияния на коже (петехии); редко – анафилактические и анафилактоидные реакции, проявляющиеся такими симптомами, как крапивница, отек лица или гортани, одышка, эозинофилия, очень редко – внезапное падение артериального давления и шок, повышенная светочувствительность, в отдельных случаях – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и эксудативная мультиформная эритема.

Местные реакции: при внутривенном введении – боль и воспаление в месте введения, боль в спине и груди, повышенное потоотделение.

Со стороны нервной системы и органов чувств: иногда – головная боль, головокружение, утомление, бессонница, «кошмарные» сновидения, обморочные состояния, тромбоз церебральных артерий, нарушение вкусовой чувствительности и обоняния, редко – парестезии в кистях рук, дрожь, беспокойство,

состояния страха, периферическая паралгезия (аномалия восприятия чувства боли), повышение внутричерепного давления, приступы судорог и спутанность сознания, очень редко – нарушения зрения (диплопия, изменение цветовосприимчивости) и слуха (шум в ушах, снижение слуха), понижение тактильной чувствительности, нарушение концентрации внимания, психотические реакции типа галлюцинаций и депрессий, а также другие проявления психотических реакций (изредка прогрессирующих до состояний, в которых пациент может причинить себе вред), нарушение координации (в т.ч. при ходьбе).

При использовании ципрофлоксацина описаны случаи полинейропатии. Ципрофлоксацин следует прекратить у пациентов при развитии симптомов нейропатии, включая боль, жжение, покалывание, онемение и / или слабость.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея, иногда – потеря аппетита, рвота, боли в животе, нарушения пищеварения; редко – сухость во рту, желудочно-кишечное кровотечение, повышение уровня билирубина в сыворотке крови; очень редко – диарея с кровью (в очень редких случаях это может являться признаком воспаления кишечника или псевдомембранозного колита, нарушения функции печени (гепатит, холелитиаз, холестатическая желтуха (особенно у пациентов с перенесенными заболеваниями печени), гепатонекроз). При применении ципрофлоксацина были зарегистрированы случаи некроза печени и опасной для жизни печеночной недостаточности. В случае возникновения признаков и симптомов заболевания печени (например, анорексия, желтуха, потемнение мочи, кожный зуд), лечение должно быть прекращено.

Со стороны органов кроветворения: иногда – эозинофилия, лейкопения; редко – нейтропения, тромбоцитопения (усиление склонности к кровоизлияниям или кровотечениям); очень редко – выраженный агранулоцитоз (сопровождается стойким или рецидивирующим повышением температуры тела, воспалением миндалин и стойким ухудшением самочувствия); в отдельных случаях – гемолитическая анемия, панцитопения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – тахикардия, нарушения сердечного ритма, гипотензия и гипертензия; очень редко – сосудистый коллапс, трепетание-мерцание желудочков; частота не известна – желудочковая аритмия и пируэтная тахикардия (*torsades de pointes*) (сообщалось преимущественно у пациентов с известным риском удлинения интервала Q-T), удлинение интервала Q-T на ЭКГ (см. разделы «Меры предосторожности», «Передозировка»).

Со стороны костно-мышечной системы: редко – тендовагинит, разрывы сухожилий, суставные и мышечные боли, артралгия, артрит, очень редко – разрыв ахиллова сухожилия (может носить двусторонний характер и проявляться в течение 48 ч после начала лечения), мышечная слабость (имеет особое значение для больных миастенией), в отдельных случаях – рабдомиолиз.

Со стороны мочеполовой системы: иногда – вагинит, очень редко – ухудшение функции почек вплоть до острой почечной недостаточности (например, вследствие аллергических реакций – интерстициальный нефрит), гематурия, кристаллурия (прежде всего при щелочной моче и низком диурезе), гломеруло-

нефрит, дизурия, полиурия, задержка мочи, альбуминурия, уретральные кровотечения, гематурия, снижение азотвыделительной функции почек. У пациентов, у которых потребление натрия является медицинской проблемой (у больных с застойной сердечной недостаточностью, почечной недостаточностью, нефротическим синдромом и др.), следует учитывать дополнительную нагрузку натрием, входящим в состав препарата.

Прочее: иногда – астения; очень редко – лихорадка, аллергический пневмонит, васкулит, суперинфекции (кандидоз, псевдомембранозный колит), «приливы» крови к лицу.

Лабораторные показатели: иногда – повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ гипербилирубинемия, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, гипопротромбинемия; редко – повышение ЛДГ, повышение или понижение содержания глюкозы.

Педиатрические пациенты. Случаи артропатии у детей встречаются чаще, чем у взрослых.

Противопоказания

Гиперчувствительность к ципрофлоксацину или к другим хинолонам; одновременный прием с тизанидином (риск выраженного снижения АД, сонливости); эпилепсия; поражения сухожилий, связанные с приемом хинолонов в анамнезе; детский и подростковый возраст до 18 лет – до завершения процесса формирования скелета, кроме терапии осложнений, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* у детей с муковисцидозом легких от 5 до 17 лет и профилактики и лечения легочной формы сибирской язвы (после предполагаемого или доказанного инфицирования *Bacillus anthracis*) от 5 до 17 лет. Применение ципрофлоксацина у детей и подростков должно быть под контролем врача. Ципрофлоксацин может быть использован для лечения тяжелых инфекций у детей и подростков, когда это считается необходимым, после тщательной оценки соотношения риск/польза – из-за вероятности развития эффектов со стороны суставов и (или) околоуставных тканей (не исключена возможность повреждения суставного хряща в течение роста).

Передозировка

Симптомы: специфических симптомов передозировки нет.

Лечение: симптоматическая терапия (специфического антидота нет), возможно, проведение гемодиализа и перитонеального диализа, хотя с помощью этих методов выводится только незначительная часть ципрофлоксацина (менее 10%). Следует проводить мониторинг ЭКГ, в связи с возможным удлинением интервала QT.

Особенности применения

Инфузионный раствор препарата совместим со следующими инфузионными растворами: физиологический раствор, 5% раствор декстрозы, 2,5% рас-



твор Рингера с декстрозой. Инфузионный раствор препарата нельзя смешивать с растворами со щелочной реакцией (например, с раствором гепарина или натрия бикарбоната).

Инфузионный раствор фармацевтически несовместим со всеми инфузионными растворами и лекарственными средствами, которые физико-химически неустойчивы при кислой среде (рН инфузионного раствора цiproфлоксацина – 3,9–4,5). Нельзя смешивать раствор для в/в введения с растворами, имеющими рН более 7.

Дозировка для детей с нарушением функции почек и/или печени не изучалась.

Применение во время беременности и в период лактации. Применение препарата противопоказано во время беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Меры предосторожности

При лечении *тяжелых инфекций и смешанных инфекций*, вызванных грамотрицательной, грамположительной и анаэробной флорой, цiproфлоксацин необходимо сочетать с соответствующими антибактериальными средствами.

Стрептококковая инфекция (в том числе пневмококк): в связи с недостаточной эффективностью, цiproфлоксацин не рекомендуется для лечения стрептококковой инфекции.

Генитальные инфекции: эпидидимит, орхит и тазовые воспалительные заболевания могут быть вызваны фторхинолон – устойчивыми возбудителями гонореи. Если цiproфлоксацин – устойчивая гонорея не может быть исключена, цiproфлоксацин необходимо комбинировать с другими соответствующими антибиотиками. Если после 3 дней лечения, клиническое улучшение не достигнуто, терапия должна быть пересмотрена.

Интраабдоминальные инфекции: для лечения послеоперационных интраабдоминальных инфекций имеются ограниченные данные по эффективности.

Инфекции костей и суставов: в зависимости от результатов микробиологического тестирования, цiproфлоксацин следует назначать в сочетании с другими антимикробными средствами.

Опорно-двигательный аппарат: цiproфлоксацин, как правило, не должен использоваться у пациентов с поражением сухожилий в анамнезе, связанном с использованием фторхинолонов. Иногда двусторонний тендинит и разрыв сухожилий (особенно ахиллова сухожилия), возможны уже в течение первых 48 часов лечения цiproфлоксацином. Риск тендинопатий возрастает у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов, получающих кортикостероиды. При любых признаках тендинита (например, болезненный отек, воспаление), лечение цiproфлоксацином должно быть немедленно прекращено, а пораженной конечности должен быть обеспечен покой.

Обострение миастении: поскольку фторхинолоны, в том числе цiproфлоксацин, имеют способность ухудшать нервно-мышечную передачу – это может усугубить мышечную слабость у лиц с миастенией. Постмаркетинговые серьезные побочные эффекты потребности в искусственной вентиляции легких

вплоть до смертельного исхода, были связаны с использованием фторхинолонов у пациентов с миастенией. Необходимо избегать использования ципрофлоксацина у пациентов с известной историей миастении.

Ципрофлоксацин не является препаратом выбора при подозреваемой или установленной пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*.

При одновременном в/в введении ципрофлоксацина и ЛС для общей анестезии из группы производных барбитуровой кислоты необходим постоянный контроль ЧСС, АД, ЭКГ.

Во избежание развития кристаллурии недопустимо превышение рекомендованной суточной дозы, необходимо также достаточное потребление жидкости и поддержание кислой реакции мочи.

В процессе лечения препаратом необходим контроль концентрации в крови мочевины, креатинина, печеночных трансаминаз. Для пациентов с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется.

С осторожностью применять у больных с предшествующим поражением головного мозга (инсульт или тяжелая травма) из-за возможности развития судорог.

Осторожность следует соблюдать при использовании фторхинолонов, в том числе Ципрофлоксацина, у пациентов с известными факторами риска удлинения интервала Q-T:

- врожденный синдром удлинения интервала Q-T;
- сопутствующее использование лекарственных средств, которые, как известно, удлиняют интервал Q-T (например, класса IA и III антиаритмические лекарственные средства, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики);
- электролитные нарушения, особенно некорректируемая гипокалиемия, гипомagneмия;
- женщины и пациенты пожилого возраста более чувствительны к воздействию лекарственных средств, удлиняющих интервал Q-T, таких как Ципрофлоксацин, поэтому требуется особая осторожность;
- заболевания сердца (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия) (см. разделы «Дозировка и способ применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Побочные реакции», «Передозировка»).

Больным с эпилепсией, приступами судорог в анамнезе, сосудистыми заболеваниями в связи с угрозой развития побочных реакций со стороны ЦНС ципрофлоксацин следует назначать только по «жизненным» показаниям.

При применении препарата у пациентов с сахарным диабетом, одновременно получающих пероральные гипогликемические средства (инсулин или глибенкламид), следует иметь в виду, что ципрофлоксацин может вызывать гипогликемию.

Во избежание развития фотосенсибилизации пациентам рекомендуется не подвергаться сильному солнечному или искусственному ультрафиолетовому облучению (например, длительное пребывание под прямым солнечным

светом или посещении солярия), при появлении фототоксических эффектов (кожной глипи) следует прекратить лечение препаратом. У пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы возможно развитие гемолиза эритроцитов.

При появлении тяжелой, стойкой диареи с примесью или без примеси крови, необходимо поставить в известность врача. Диарея может быть причиной энтероколита, вызванного антибиотикотерапией. При подозрении на псевдомембранозный колит следует немедленно отменить препарат и начать соответствующее лечение. В этом случае нельзя применять лекарственные средства, угнетающие моторику кишечника.

Во время лечения следует избегать употребления алкоголя.

Дети и подростки. Применение цiproфлоксацина у детей и подростков должно быть под контролем врача. Цiproфлоксацин может быть использован для лечения тяжелых инфекций у детей и подростков, когда это считается необходимым. Лечение должно быть начато только специалистами, имеющими опыт в лечении муковисцидоза и/или тяжелых инфекций у детей и подростков. Лечение детей в рамках клинических исследований проводилось только по приведенным выше показаниям. *Бронхо-легочные инфекции при муковисцидозе:* в клинических испытаниях участвовали дети и подростки в возрасте от 5 до 17 лет. Опыт лечения детей в возрасте от 1 до 5 лет ограничен. Клинический опыт применения цiproфлоксацина детям по другим показаниям ограничен. Детям допустимо назначать только после тщательной оценки соотношения риск/польза – из-за вероятности развития эффектов со стороны суставов и (или) околосуставных тканей (не исключена возможность повреждения суставного хряща в течение роста). Лечение цiproфлоксацином тяжелых инфекций мочевых путей и пиелонефрита у детей следует рассматривать, когда другие методы лечения не могут быть использованы, и его применение должно базироваться на результатах микробиологического анализа. В клинических испытаниях участвовали дети и подростки в возрасте от 1 до 17 лет.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами. На период лечения необходимо отказаться от управления автотранспортом и потенциально опасными механизмами из-за возможного появления головокружения, сонливости, скованности и расстройств зрения, снижения скорости реакции и концентрации внимания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При комбинированном лечении с фенбуфеном и сходными с ним нестероидными противовоспалительными средствами, теофиллином препарат может повышать порог судорожной готовности.

При одновременном применении с варфарином увеличивается протромбиновое время и риск кровотечения (необходим тщательный мониторинг МНО, протромбинового времени и других показателей коагуляции, а также мониторинг возможных признаков кровотечения).

При одновременном приеме усиливает действие непрямых антикоагулянтов. Выведение ципрофлоксацина незначительно замедляется под действием циметидина и пробенецида. Ципрофлоксацин вызывает небольшое увеличение $T_{1/2}$ циклоспорина из плазмы крови, усиливая его нефротоксическое действие, отмечается увеличение сывороточного креатинина, у таких пациентов необходим контроль этого показателя 2 раза в неделю.

Глюкокортикоиды повышают риск разрыва сухожилий (особенно в пожилом возрасте).

Алкоголь может усиливать побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (головокружение, оцепенение, сонливость).

У больных диабетом, получающих пероральные гипогликемические средства или инсулин, на фоне приема ципрофлоксацина возможны гипо- и гипергликемические состояния (рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови).

При сочетании с др. противомикробными ЛС (бета-лактамы антибиотики, аминогликозиды, клиндамицин, метронидазол) обычно наблюдается успешно применяться в комбинации с азлоциллином и цефтазидимом при инфекциях, вызванных *Pseudomonas spp.*; с мезлоциллином, азлоциллином и др. бета-лактамами антибиотиками – при стрептококковых инфекциях; с изоксазолилпенициллинами и ванкомицином – при стафилококковых инфекциях; с метронидазолом и клиндамицином – при анаэробных инфекциях.

Совместное назначение урикозурических ЛС приводит к замедлению выведения (до 50%) и повышению плазменной концентрации ципрофлоксацина. Повышает C_{max} в 7 раз (от 4 до 21 раза) и АУС в 10 раз (от 6 до 24 раз) тизанидина, что повышает риск выраженного снижения АД и сонливости. Ципрофлоксацин, как и другие фторхинолоны, следует применять с осторожностью у пациентов, получающих лекарственные средства с известным фактором риска удлинения интервала Q-T (например, класса IA и III антиаритмические лекарственные средства, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики (см. раздел «Меры предосторожности»)).

Цитохром P450: ципрофлоксацин ингибирует CYP1A2 и поэтому может привести к повышенной концентрации в сыворотке крови одновременно вводимых веществ, которые также метаболизируются этой системой (например, теofilлин, клозапин, ропинирол, тизанидин). Одновременный прием ципрофлоксацина и тизанидина противопоказано. Таким образом, пациентам, принимающим эти вещества, одновременно с ципрофлоксацином, следует тщательно следить за признаками передозировки Метотрексат: тубулярный транспорт метотрексата может быть затруднен одновременным применением ципрофлоксацина и, следовательно, приведет к увеличению плазменной концентрации метотрексата, что может увеличить риск токсических реакций.

Одновременное применение не рекомендуется.

Фенитоин: одновременное применение ципрофлоксацина и фенитоина может привести к увеличению или уменьшению сывороточных концентраций фенитоина, потому рекомендуется мониторинг уровня препарата.

Ропинирол: в ходе клинических испытаний показано, что одновременное применение ропинирола с цiproфлоксацином, умеренным ингибитором цитохрома P450 CYP1A2 изофермента, C_{\max} ропинирола увеличилась на 60% и AUC увеличилась на 84%. Рекомендуется корректировка дозы ропинирола во время и сразу после лечения цiproфлоксацином.

Клозапин: одновременный прием 250 мг цiproфлоксацина с клозапина приводит к увеличению сывороточной концентрации клозапина. Рекомендуется клинический мониторинг и соответствующая корректировка дозы клозапина во время и сразу после лечения цiproфлоксацином.

Упаковка

По 100 мл в бутылках в упаковке № 1, № 56.

Стрептоцид, порошок для наружного применения

Международное непатентованное название

Сульфаниламид.
Sulfanilamide.

Состав

Каждый пакет содержит: *активное вещество* – стрептоцид – 2 г, 5 г или 10 г.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи. Сульфаниламиды.

Код АТХ: D06BA05.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противомикробное бактериостатическое средство, сульфаниламид. Механизм действия обусловлен конкурентным антагонизмом с ПАБК, угнетением дигидроптероатсинтазы, нарушением синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных кокков, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium perfringens*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Yersinia pestis*, *Chlamydia spp.*, *Actinomyces israelii*, *Toxoplasma gondii*. При нанесении на кожу способствует быстрому заживлению ран и эпителизации эрозий.

Фармакокинетика

При введении в организм стрептоцид быстро всасывается. Наивысшая концентрация препарата в крови создается через 1–2 ч после приема. Через 4 ч он обнаруживается в спинномозговой жидкости. Выделяется преимущественно (90–95%) почками.

Показания к применению

Инфицированные поверхностные раны различной этиологии и ожоги (I и II степени), фолликулиты, фурункулы, карбункулы, вульгарные угри, импетиго, рожистое воспаление и др. инфекционно-воспалительные процессы кожи.

Способ применения и дозы

Наносят непосредственно на пораженную поверхность. Перевязки производят через 1–2 дня. При глубоких ранениях вносят в полость раны 5–10–15 г порошка для наружного применения.



Побочное действие

Возможны аллергические реакции; при длительном применении в больших дозах – головная боль, головокружение, диспепсия, тошнота, рвота, цианоз, лейкопения, агранулоцитоз, кристаллурия.

Противопоказания

Гиперчувствительность, анемия, почечная/печеночная недостаточность, врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, азотемия, порфирия, беременность, период лактации.

Передозировка:

Симптомы: тошнота, рвота, кишечная колика, головокружение, головная боль, сонливость, депрессия, обморочные состояния, спутанность сознания, нарушение зрения, лихорадка, гематурия, кристаллурия; при продолжительной передозировке – тромбоцитопения, лейкопения, мегалобластная анемия, желтуха.

Лечение: обильное питье; при случайном приеме внутрь – промывание желудка.

Особенности применения

Во время терапии рекомендуется обильное щелочное питье.

Применение во время беременности и в период лактации: противопоказано применять препарат во время беременности и в период лактации.

Меры предосторожности

Влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами: препарат не влияет на способность управления автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Миелотоксические лекарственные средства усиливают проявления гематотоксичности препарата.

Упаковка

По 2 г, 5 г или 10 г в пакетах.

Линезолид, раствор для инфузий 2 мг/мл.

Международное непатентованное название

Линезолид.
Linezolid.

Состав

Каждая бутылка объемом содержит:	100 мл	200 мл	300 мл
активное вещество: линезолид, г	0,2	0,4	0,6
вспомогательные вещества: глюкоза безводная, г	4,57	9,14	13,71
натрия цитрат, лимонная кислота безводная, вода для инъекций, мл	до 100	до 200	до 300

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные средства для системного применения.

Код АТХ: J01XX08.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Линезолид, синтетическое противомикробное средство, относится к новому классу веществ с антимикробной активностью, оксазолидинонам, активным *in vitro* в отношении аэробных грамположительных бактерий, некоторых грамотрицательных бактерий и анаэробных микроорганизмов. Линезолид селективно ингибирует синтез белка в бактериях. За счет связывания с бактериальными рибосомами он предотвращает образование функционального иницирующего комплекса 70S, который является важным компонентом процесса трансляции при синтезе белка.

In vitro постантибиотический эффект линезолида (PAE) составляет около 2 часов для *Staphylococcus aureus*, *in vivo* – 3,6 часа и 3,9 часа для *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*, соответственно.

Чувствительность

Приводятся только микроорганизмы, имеющие отношение к показаниям по применению лекарственного средства.

Чувствительные микроорганизмы

Грамположительные аэробы:

Corynebacterium jeikeium

Enterococcus faecalis (включая гликопептид-резистентные штаммы)

Enterococcus faecium (включая гликопептид-резистентные штаммы)

Enterococcus casseliflavus

Enterococcus gallinarum

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus (включая метициллин-резистентные штаммы)

Staphylococcus aureus (штаммы с промежуточной чувствительной к гликопептидам)

Staphylococcus epidermidis (включая метициллин-резистентные штаммы)

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus lugdunensis

Streptococcus agalactiae

Streptococcus intermedius

Streptococcus pneumoniae (включая штаммы с промежуточной чувствительностью к пенициллину и пенициллин-резистентные штаммы)

Streptococcus pyogenes

Стрептококки группы С

Стрептококки группы G

Грамотрицательные аэробы:

Pasteurella canis

Pasteurella multocida

Грамположительные анаэробы:

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus anaerobius

Peptostreptococcus spp.

Грамотрицательные анаэробы:

Bacteroides fragilis

Prevotella spp.

Другие

Chlamydia pneumoniae

Микроорганизмы с промежуточной чувствительностью

Legionella spp.

Moraxella catarrhalis

Mycoplasma spp.

Резистентные микроорганизмы:

Haemophilus influenzae

Neisseria spp.

Enterobacteriaceae

Pseudomonas spp.



Резистентность. Механизм действия линезолида отличается от механизмов действия антимикробных лекарственных средств других классов (например аминогликозидов, β-лактамов, антагонистов фолиевой кислоты, гликопептидов, линкозамидов, хинолонов, рифампицинов, стрептограмин, тетрациклинов и хлорамфеникола), поэтому, перекрестной резистентности между линезолидом и этими лекарственными средствами не существует. Линезолид активен относительно патогенных микроорганизмов, как чувствительных, так и резистентных к этим лекарственным средствам. Резистентность к линезолиду развивается медленно путем многостадийной мутации 23S рибосомальной РНК и происходит с частотой менее 1×10^{-9} – 1×10^{-11} .

Фармакокинетика

Линезолид биологически активен и метаболизируется в организме с образованием неактивных производных. Растворимость линезолида в воде составляет примерно 3 мг/мл и не зависит от pH в диапазоне 3-9. Средние фармакокинетические параметры (стандартное отклонение) линезолида у здоровых добровольцев после однократного и многократного (до достижения стационарной концентрации линезолида в крови) внутривенного введения приведены в таблице.

Режим дозирования линезолида	C _{max} мкг/мл (SD)	C _{min} мкг/мл (SD)	T _{max} часы (SD)	AUC* мкг/мл (SD)	T _{1/2} часы (SD)	Cl мл/мин (SD)
600 мг, раствор для инфузий						
• Однократно	12,90 (1,60)	-----	0,50 (0,10)	80,20 (33,30)	4,40 (2,40)	138 (39)
• Два раза в сутки	15,10 (2,52)	3,68 (2,36)	0,51 (0,03)	89,70 (31,00)	4,80 (1,70)	123 (40)

*AUC для однократного введения = AUC 0-∞
 *AUC для многократного введения = AUC 0-t
 C_{max} = максимальная концентрация в плазме
 SD = стандартное отклонение
 C_{min} = минимальная концентрация в плазме
 T_{max} = время до достижения C_{max}
 AUC = площадь под кривой «концентрация – время»
 T_{1/2} = период полувыведения
 Cl = системный клиренс

Средние значения C_{min} линезолида при режиме дозирования 600 мг два раза в сутки, приблизительно равны наибольшим значениям MIC₉₀ для наименее чувствительных микроорганизмов.

Распределение. Быстро распределяется в тканях с хорошей перфузией. Объем распределения при достижении равновесной концентрации у здорового взрослого человека составляет в среднем 40–50 л, что примерно равно общему содержанию воды в организме. Связывание с белками крови – 31% и не зависит от концентрации линезолида в крови.



Метаболизм. Изоферменты цитохрома P450 не участвуют в метаболизме линезолида *in vitro*. Линезолид не ингибирует активность клинически важных изоферментов цитохрома P450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Метаболическое окисление приводит к образованию двух неактивных метаболитов – гидроксиэтилглицина (основной метаболит у человека, образуется в результате неферментативного процесса) и аминоэтоксикусусной кислоты (образуется в меньших количествах). Также описаны и другие неактивные метаболиты.

Выведение. Линезолид в основном выводится почками в виде метаболита гидроксиэтилглицина (40%), неизмененного препарата (30–35%) и метаболита аминоэтоксикусусной кислоты (10%). С фекалиями выводится 6% метаболита гидроксиэтилглицина и 3% метаболита аминоэтоксикусусной кислоты. Неизмененный препарат практически не выводится с фекалиями.

Фармакокинетика в отдельных группах больных. Фармакокинетика линезолида после однократного внутривенного введения 10 мг/кг или 600 мг у детей с рождения до 17 лет (включая как доношенных, так и недоношенных новорожденных), у здоровых подростков (12–17 лет) и у детей в возрасте от 1 недели до 12 лет. Фармакокинетические параметры (среднее значение (коэффициент корреляции, %) [минимальное значение; максимальное значение]) приведены в следующей таблице:

Возрастная группа	C _{max} мкг/мл	V _{ss} л/кг	AUC мкг*час/ мл	T _{1/2} часы	Cl мл/мин/кг
Новорожденные недоношенные** < 1 недели	12,7(30%) [9,6; 22,2]	0,81(24%) [0,43;1,05]	108(47%) [41;191]	5,6(46%) [2,4;9,8]	2,0(52%) [0,9;4,0]
доношенные*** < 1 недели	11,5(24%) [8,0; 18,3]	0,78(20%) [0,45;0,96]	55(47%) [19;103]	3,0(55%) [1,3;6,1]	3,8(55%) [1,5;8,8]
доношенные*** от 1 до 4 недель†	12,9(28%) [7,7; 21,6]	0,66(29%) [0,35;1,06]	34(21%) [23;50]	1,5(17%) [1,2;1,9]	5,1(22%) [3,3;7,2]
Новорожденные От 4 недель до 3 месяцев†	11,0(27%) [7,2;18,0]	0,79(26%) [0,42;1,08]	33(26%) [17;48]	1,8(28%) [1,2;2,8]	5,4(32%) [3,5;9,9]
Дети от 3 месяцев до 11 лет	15,1(30%) [6,8;36,7]	0,69(28%) [0,31;1,50]	58(54%) [19;153]	2,9(53%) [0,9;8,0]	3,8(53%) [1,0;8,5]
Подростки от 11 до 17 лет††	16,7(24%) [9,9;28,9]	0,61(15%) [0,44;0,79]	95(44%) [32;178]	4,1(46%) [1,3;8,1]	2,1(53%) [0,9;5,2]
Взрослые§	12,5(21%) [8,2;19,3]	0,65(16%) [0,45;0,84]	91(33%) [53;155]	4,9(35%) [1,8;8,3]	1,7(34%) [0,9;3,3]

*AUC для однократного введения = $AUC_{0-\infty}$
 **беременность <34 недель (включен 1 недоношенный младенец в возрасте от 1 до 4 недель)
 ***беременность 34 недель
 † доза линезолида 10мг/кг
 ‡ доза линезолида 600мг или 10мг/кг до максимальной 600мг
 § доза линезолида 600мг
 V_{ss} = объем распределения
 T_{1/2} – видимый период полувыведения.

C_{max} и объем распределения линезолида не зависят от возраста пациентов, в то время как клиренс линезолида с возрастом изменяется. У детей в возрасте от 1 недели до 11 лет клиренс наибольший, при этом AUC и период полувыведения меньше, чем у взрослых.

С увеличением возраста клиренс линезолида постепенно снижается, в подростковом возрасте средние значения клиренса приближаются к таковым у взрослых. У детей младше 11 лет, получавших лекарственное средство каждые 8 часов, и у взрослых и подростков, получавших лекарственное средство каждые 12 часов, отмечены схожие средние суточные значения AUC. Клиренс линезолида выше у детей и снижается с увеличением возраста.

Фармакокинетика линезолида существенно не меняется в группе пациентов в возрасте 65 лет и старше.

Отмечены некоторые фармакокинетические различия у женщин, выражающиеся в несколько более низком объеме распределения, снижении клиренса примерно на 20%, иногда в более высоких концентрациях в плазме крови. Поскольку время полувыведения линезолида у женщин и мужчин существенно не различается, коррекция дозы не требуется.

У пациентов с умеренной, средней и тяжелой почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется, так как нет зависимости между клиренсом креатинина и выведением лекарственного средства через почки. Поскольку 30% дозы линезолида выводится в течение 3 часов гемодиализа, у пациентов, получающих подобное лечение, линезолид следует назначать после диализа. Фармакокинетика линезолида не меняется у пациентов с умеренной или средней печеночной недостаточностью, в связи, с чем нет необходимости в коррекции дозы лекарственного средства. Фармакокинетика у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучена. Однако учитывая, что линезолид метаболизируется в результате неферментативного процесса, можно утверждать, что функция печени существенно не влияет на метаболизм линезолида.

Показания к применению

Лечение инфекций, вызванных чувствительными штаммами анаэробных или аэробных грамположительных микроорганизмов, включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией, такие как:

- нозокомиальная (госпитальная) пневмония;
- внебольничная пневмония;

- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции вызванные энтерококками, включая резистентные к ванкомицину штаммы *Enterococcus faecium* и *faecalis*.

Если возбудители инфекции включают грамотрицательные организмы, клинически показано назначение комбинированной терапии.

Способ применения и дозы

Перед применением препарата следует сделать кожную пробу на чувствительность к линезолиду. Линезолид назначают 2 раза в сутки. Раствор для инфузий следует вводить в течение 30–120 минут.

Пациенты, лечение которых было начато с назначения Линезолида в виде внутривенных инфузий, могут быть переведены на лечение Линезолидом в форме для перорального применения. В таком случае подбор дозы не требуется, поскольку биодоступность линезолида при приеме внутрь составляет почти 100%.

Дозы, рекомендуемые для взрослых и детей 12 лет и старше

Показания	Доза и способ применения	Рекомендуемая продолжительность лечения (количество последовательных дней)
Госпитальная пневмония (включая формы, сопровождающиеся бактериемией)	600 мг каждые 12 часов	10–14
Внебольничная пневмония (включая формы, сопровождающиеся бактериемией)		
Инфекции кожи и мягких тканей (включая формы, сопровождающиеся бактериемией)		
Энтерококковые инфекции (включая ванкомицинрезистентные штаммы и формы, сопровождающиеся бактериемией)		14–28



*Дозы, рекомендуемые для детей (от рождения * до 11 лет включительно)*

Показания (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией)	Доза и способ применения	Рекомендуемая продолжительность лечения (количество последовательных дней)
Госпитальная пневмония (включая формы, сопровождающиеся бактериемией)	10 мг/кг каждые 8 ч	10–14
Внебольничная пневмония (включая формы, сопровождающиеся бактериемией)		
Инфекции кожи и мягких тканей (включая формы, сопровождающиеся бактериемией)		
Энтерококковые инфекции (включая ванкомицинрезистентные штаммы и формы, сопровождающиеся бактериемией)		14–28

* недоношенные новорожденные в возрасте до 7 дней (гестационный возраст менее 34 недель) имеют низкий системный клиренс линезолида и большее значение показателя AUC, чем доношенные новорожденные и дети постарше. Начиная с 7 дня жизни, значение клиренса линезолида и показателя AUC у недоношенных новорожденных подобны значениям у доношенных новорожденных и старших детей.

Продолжительность лечения зависит от возбудителя, локализации и тяжести инфекции, а также от клинического эффекта.

Указания по применению. Инфузия осуществляется в течение 30–120 мин. Нельзя соединять инфузионные бутылки последовательно! Остатки неиспользованного раствора следует вылить в отходы. Не использовать частично заполненные упаковки!

Совместимые растворы для инфузий: 5% раствор декстрозы, 0,9% раствор хлорида натрия, лактатный раствор Рингера для инъекций.

Пациенты пожилого возраста: нет необходимости в коррекции дозы.

Пациенты с почечной недостаточностью: нет необходимости в коррекции дозы.

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (в частности, с клиренсом креатинина <30 мл/мин): в коррекции дозы нет необходимости. Через

неизвестное клиническое значение высшей системной экспозиции (до 10 раз) двух основных метаболитов линезолида у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью препарат следует применять с осторожностью у этих пациентов и только в том случае, когда ожидаемые преимущества терапии выше потенциального риска. Примерно 30% дозы линезолида выводится в течение 3-часового гемодиализа, поэтому линезолид следует вводить после проведения диализа пациентам, которые получают такое лечение. Основные метаболиты линезолида в определенном количестве удаляются из организма при проведении гемодиализа, однако концентрации этих метаболитов все же остаются значительно выше после процедуры диализа, чем концентрации, наблюдаемые у пациентов с нормальной функцией почек или с незначительно или умеренно выраженной почечной недостаточностью. Таким образом, линезолид следует с осторожностью назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, которые находятся на гемодиализе, и только в том случае, если ожидаемое преимущество от терапии выше потенциального риска. До сих пор нет клинического опыта применения линезолида пациентам, которые находятся на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе или альтернативном лечении по поводу почечной недостаточности (иначе, чем гемодиализ).

Пациенты с печеночной недостаточностью: в коррекции дозы необходимости нет. Однако клинические данные по этому вопросу ограничены, поэтому рекомендуется назначать линезолид только тогда, когда ожидаемое преимущество от лечения выше потенциального риска.

Побочное действие

Указанная информация основывается на данных, полученных из клинических исследований, в которых более 2000 взрослых пациентов получали рекомендованные дозы препарата Линезолид сроком до 28 дней. Примерно у 22% пациентов развивались побочные реакции; наиболее часто сообщалось о головной боли (2,1%), диарее (4,2%), тошноте (3,3%) и кандидозе (включая оральный 0,8% и вагинальный 1,1% кандидоз, детали перечислены ниже). Наиболее частыми побочными реакциями, о которых сообщалось, что приводили к отмене препарата, были головная боль, диарея, тошнота и рвота. Примерно 3% пациентов прекратили лечение по причине развития обусловленных препаратом побочных реакций.

Побочные реакции, которые наблюдались с частотой $\geq 0,1\%$.

Инфекции и инвазии.

Часто: кандидоз (включая оральный и вагинальный кандидоз) или грибковые инфекции.

Нечасто: вагинит.

Со стороны кровеносной и лимфатической системы.

Нечасто: эозинофилия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения (согласно клиническим сообщениям).

Со стороны нервной системы.

Часто: головная боль, парестезии вкуса (металлический привкус).

Нечасто: головокружение, гиперестезия, парестезия, бессонница.

Со стороны органа зрения.

Нечасто: ухудшение зрения.

Со стороны органа слуха и равновесия.

Нечасто: звон в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы.

Нечасто: артериальная гипертензия, флебит/тромбофлебит.

Со стороны пищеварительной системы.

Часто: диарея, тошнота, рвота.

Нечасто: локальная или общая боль в животе, сухость во рту, гастрит, глосит, стоматит, расстройства или изменение цвета языка, панкреатит, диспепсия, запор, ослабление стула.

Со стороны печени и желчевыводящих путей.

Частые: аномальные функциональные печеночные пробы.

Со стороны кожных покровов и подкожной клетчатки.

Нечасто: дерматит, чрезмерное потоотделение, зуд, сыпь, крапивница.

Со стороны мочевыделительной системы.

Нечасто: полиурия.

Со стороны репродуктивной системы, заболевания молочных желез.

Нечасто: вульвовагинальные нарушения.

Общие нарушения и расстройства в месте введения.

Нечасто: озноб, усталость, лихорадка, боль в месте инъекции, повышение жажды, локальная боль.

Лабораторные показатели.

Биохимические показатели.

Часто: повышение АСТ, АЛТ, ЛДГ, щелочной фосфатазы, азота мочевины крови, КФК, липазы, амилазы или глюкозы. Снижение общего белка, альбумина, натрия или кальция. Повышение или снижение уровня калия или бикарбонатов.

Нечасто: повышение натрия или кальция, снижение глюкозы натощак, повышение или снижение хлоридов.

Гематологические показатели.

Часто: повышение содержания нейтрофилов или эозинофилов; снижение гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов; повышение или снижение тромбоцитов или лейкоцитов.

Нечасто: повышение количества ретикулоцитов; снижение количества нейтрофилов. (частые $>1/100$ и $<1/10$ или $<1\%$ и $<10\%$; нечастые $>1/1000$ и $<1/100$ или $>0,1\%$ и $<1\%$). Следующие побочные реакции расценивались как серьезные в изолированных случаях: локализованная боль в животе, переходящие ишемические атаки, артериальная гипертензия, панкреатит и почечная недостаточность. В течение клинических исследований сообщалось об одном случае аритмии (тахикардия), который был обусловлен применением препарата.

В контролируемых клинических исследованиях, в которых линезолид назначался сроком до 28 дней, у менее 0,1% пациентов отмечалась анемия. В

программе лечения больных с инфекциями, которые угрожают жизни и сопутствующими заболеваниями, процент больных, у которых развилась анемия при приеме линезолида в течение ≤ 28 дней, составлял 2,5% (33/1326), по сравнению с 12,3% (53/430), когда лечение продолжалось в течение > 28 дней.

Постмаркетинговые исследования.

Со стороны кровеносной и лимфатической систем: анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, панцитопения и миелосупрессия. Среди сообщенных случаев анемии, больше пациентов требовало гемотрансфузии при лечении препаратом линезолид дольше рекомендованного периода 28 дней.

Со стороны иммунной системы: анафилаксия.

Нарушения со стороны обмена веществ и трофики: лактат-ацидоз.

Со стороны нервной системы: периферическая нейропатия, судороги, серотониновый синдром. Среди пациентов, лечившихся препаратом линезолид, сообщалось о периферической нейропатии. Такие сообщения были преимущественно от пациентов, лечившихся препаратом дольше рекомендованного периода – 28 дней.

Среди пациентов, лечившихся препаратом, сообщалось о случаях судорог. В большинстве случаев у пациента в анамнезе были судороги или факторы риска возникновения судорог. Сообщалось о случаях серотонинового синдрома.

Со стороны органа зрения: нейропатия зрительного нерва, иногда прогрессировала до потери зрения (случаи преимущественно наблюдались у пациентов, получавших препарат дольше максимального рекомендованного периода его применения, который составляет 28 дней).

Со стороны кожных покровов и подкожной клетчатки: ангионевротический отек, буллезные поражения кожи, такие как синдром Стивенса-Джонсона.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к линезолиду или любому другому компоненту препарата. Линезолид не должен применяться у пациентов, принимающих какие-либо медицинские препараты, подавляющие моноаминоксидазу А и В (например, изокарбоксазид, фенелзин, селегилин, моклобемид) или в течение двух недель после приема таких препаратов.

За исключением случаев, когда есть возможность тщательного наблюдения и мониторинга артериального давления, линезолид не должен назначаться пациентам с сопутствующими клиническими состояниями или сопутствующим приемом следующих препаратов:

- неконтролируемая артериальная гипертензия, феохромоцитома, карциноид, тиреотоксикоз, биполярная депрессия, шизоаффективное расстройство, острые эпизоды головокружения.

- ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, агонисты 5-НТ₁ рецепторов серотонина (триптаны), прямые и косвенные симпатомиметики (включая адренергические бронходилататоры, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин), вазопрессоры (эпинефрин, норэпи-

нефрин), допаминергические соединения (допамин, добутамин), петидин или буспирон.

Передозировка

В случае передозировки показано симптоматическое лечение с проведением мероприятий по поддержке уровня клубочковой фильтрации. При проведении гемодиализа из организма выводится примерно 30% принятой дозы.

Особенности применения

Линезолид является обратимым, неселективным ингибитором MAO (MAO), однако в дозах, применяемых для антибактериальной терапии, препарат не проявляет антидепрессивного эффекта. Данные по взаимодействию и безопасности препарата Линезолид при назначении пациентам с сопутствующими заболеваниями или таким, принимающих сопутствующие препараты, которые могут поставить их под риск угнетения MAO, ограничены. Поэтому при описанных обстоятельствах, применять линезолид не рекомендуется, кроме случаев, когда есть возможность тщательного наблюдения и мониторинга пациента. Пациенты должны быть предупреждены о необходимости воздерживаться от приема пищи, богатой тирамином.

Каждый мл р-ра содержит 45,7 мг (13,7 г/300 мл) глюкозы. На это необходимо обращать внимание у пациентов с сахарным диабетом или другими состояниями, характеризующимися нарушенной толерантностью к глюкозе. Каждый мл раствора также содержит 0,38 мг (114 мг/300 мл) натрия.

Сообщалось об обратной миелосупрессии у некоторых пациентов, получавших линезолид (анемия, тромбоцитопения, лейкопения и панцитопения), выраженность которой может быть зависимой от дозы и продолжительности лечения. В случаях с известным результатом, после отмены линезолида, нарушенные гематологические показатели возвращались к уровню, который наблюдался до начала лечения. Риск развития этих эффектов может быть связан с продолжительностью лечения. Тромбоцитопения может возникать чаще у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, независимо от того, находится ли пациент на диализе. Поэтому осуществлять контроль развернутого клинического анализа крови пациентов, которые имеют: уже существующую анемию, гранулоцитопению, тромбоцитопению; принимают препараты, способные снижать уровень гемоглобина или количество тромбоцитов в периферической крови или подавлять их функцию; тяжелую почечную недостаточность; повышенный риск возникновения кровотечений; ранее выявленную миелосупрессию; или получающих линезолид более 2 недель. Линезолид может быть назначен таким пациентам только в случае, когда есть возможность тщательного мониторинга уровня гемоглобина, показателей развернутого анализа крови и тромбоцитов. В случаях значительной миелосупрессии в течение терапии линезолидом, необходимо прекратить лечение, за исключением случаев, когда продолжение лечения признано крайне необходимым. В таких случаях необходимо осуществлять интенсивный мониторинг показателей



развернутого анализа крови и внедрить соответствующие стратегии ведения пациента.

Дополнительно рекомендуется проводить мониторинг показателей развернутого анализа крови (включая уровень гемоглобина, тромбоцитов, общее и дифференциальное количество лейкоцитов) у пациентов, принимающих линезолид один раз в неделю, независимо от исходных показателей развернутого анализа крови.

В исследованиях во время применения сообщалось о более высоком уровне развития серьезной анемии у пациентов, принимавших линезолид дольше максимально рекомендованного периода 28 дней. Эти пациенты чаще нуждались в гемотрансфузии. О случаях анемии, требовавшей гемотрансфузии, сообщалось и во время постмаркетингового наблюдения. Большинство случаев возникало у пациентов, принимавших линезолид дольше максимально рекомендованного периода 28 дней.

Сообщалось о развитии лактатного ацидоза при применении линезолида. Пациенты, которые принимают линезолид и у которых повторно наблюдается тошнота или рвота, ацидоз по неопределенной причине или снижение уровня бикарбонатов в крови, требуют безотлагательного неотложного медицинского обследования.

Повышенный уровень смертности наблюдался у пациентов, лечившихся линезолидом, по сравнению с комбинацией ванкомицин/диклоксациллин/оксациллин, в рамках открытого рандомизированного клинического исследования у серьезно больных пациентов с катетерными септическими инфекциями, вызванными грамположительными возбудителями. Сравнивали лечение с применением линезолида (600 мг каждые 12 ч внутривенно/перорально) и ванкомицина (1 г каждые 12 ч) или оксациллина (2 г каждые 6 ч)/диклоксацилина (500 мг каждые 6 ч) при длительности лечения от 7 до 28 суток. Частота летальных случаев в этом исследовании составила 78/363 (21,5%) и 58/363 (16,0%) при применении линезолида и препарата сравнения соответственно. На основании результатов логистической регрессии ожидаемый относительный риск составляет 1,426 (95 % доверительный интервал – 0,970; 2,098). Хотя причинная связь не установлена, дисбаланс, который наблюдался, возникал преимущественно у пациентов, получавших линезолид, и у которых до начала лечения были идентифицированы грамотрицательные возбудители или смешанная грамотрицательная и грамположительная инфекция, или возбудитель не был идентифицирован.

Контролируемые клинические исследования не включали пациентов с диабетическим поражением стопы, пролежнями, ишемическими поражениями, тяжелыми ожогами или гангреней. Поэтому опыт применения линезолида для лечения этих состояний ограничен.

У пациентов, которые были рандомизировано выбраны для лечения линезолидом и у которых до начала лечения были идентифицированы только грамположительные возбудители инфекции, включая подгруппу пациентов с грамположительной бактериемией, наблюдалась такая же частота выживания, что и у пациентов из группы препарата сравнения. Линезолид не проявляет

клинической активности в отношении грамотрицательных возбудителей, поэтому его применение при инфекциях, вызванных этими микроорганизмами, не показано. В случае, если установлена или подозревается наличие сопутствующей грамотрицательной инфекции, показано применение специфической в отношении грамотрицательных микроорганизмов противомикробной терапии. Линезолид следует применять с осторожностью у пациентов с высоким риском системных инфекций, представляющих угрозу для жизни, в частности, при инфекциях, вызванных установленным центральным венозным катетером, у пациентов отделений интенсивной терапии. Применение линезолида у больных с септической инфекцией, вызванной установленным венозным катетером, не принято. Линезолид следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и лишь в тех случаях, когда ожидаемая польза от препарата превышает потенциальный риск.

У пациентов с тяжелым поражением печени рекомендуется применять линезолид лишь в тех случаях, когда ожидаемая польза от препарата превышает потенциальный риск.

О случаях псевдомембранозного колита сообщалось при применении почти всех антибактериальных препаратов, включая линезолид, степень его тяжести может варьировать от незначительного до представляющего угрозу для жизни. О диарее, связанной с *Clostridium difficile*, сообщалось при применении почти всех противомикробных средств, включая линезолид, степень ее тяжести может варьировать от незначительной диареи до фатального колита. Лечение антибактериальными средствами нарушает нормальный состав микрофлоры толстого кишечника, что ведет к чрезмерному росту *C.difficile*. *C. difficile* продуцирует токсины А и В, которые вызывают развитие диареи. Гипертоксин, продуцируемый штаммами *C. difficile*, приводит к повышению заболеваемости и летальности, поскольку эти инфекции могут быть рефрактерными к антимикробной терапии и может потребоваться проведение колэктомии. Диарея, связанная с *C. difficile*, должна быть заподозрена у всех пациентов с диареей, возникшей после применения антибиотиков. Необходимо внимательно собирать анамнез, поскольку случаи ассоциированной с *C. difficile* диареи могут развиваться через более чем 2 месяца после приема антибактериальных средств. Сообщалось о случаях периферической и оптической невропатии у пациентов, принимавших линезолид, чаще при применении препарата дольше максимально рекомендованного периода – 28 дней. В случаях оптической невропатии, которая прогрессировала до потери зрения, пациенты получали препарат в течение периода, превышающего максимальный рекомендуемый срок лечения. В случае возникновения таких симптомов, как снижение остроты зрения, изменение восприятия цветов, нечеткость зрения или дефекты полей зрения, рекомендовано срочное офтальмологическое обследование. Функцию зрения следует контролировать у всех пациентов, принимающих линезолид в течение длительного периода (3 месяца или более) и у всех пациентов, которые жалуются на возникновение новых симптомов со стороны органа зрения независимо от длительности терапии линезолидом. В случае развития пери-

ферической невропатии или невропатии зрительного нерва следует взвесить целесообразность дальнейшего применения линезолида и связанный с этим потенциальный риск. Редко сообщалось о случаях возникновения судорог у пациентов, принимавших линезолид. В большинстве случаев – наличие в анамнезе судорожных припадков или факторов риска возникновения судорог.

Поступали спонтанные сообщения о случаях серотонинового синдрома, связанного с одновременным применением линезолида и серотонинергических средств, включая антидепрессанты, в частности селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRIs). Когда одновременное применение линезолида и серотонинергических средств является клинически необходимым, пациент должен находиться под медицинским наблюдением для своевременного выявления признаков и симптомов серотонинового синдрома, таких как когнитивная дисфункция, гиперпирексия, гиперрефлексия и нарушение координации. В случае возникновения указанных признаков и симптомов врач должен рассмотреть вопрос о необходимости прекращения применения одного из двух или обоих препаратов. После отмены серотонинергического препарата указанная симптоматика может исчезать. Линезолид обратимо снижает фертильность и предопределяет аномальную морфологию спермы у взрослых самцов крыс при уровнях экспозиции, примерно равных таковым у человека. Возможные эффекты препарата на репродуктивную систему человека неизвестны.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Линезолид является слабым, обратимым, неселективным ингибитором MAO (MAO). Данные исследований взаимодействия между препаратами и безопасностью линезолида при одновременном применении у пациентов, принимающих совместно препараты, которые могут поставить под риск угнетение MAO, ограничены. Поэтому при данных обстоятельствах применение препарата линезолид не рекомендуется, за исключением случаев, когда есть возможность тщательного наблюдения и мониторинга пациента.

У нормотензивных здоровых добровольцев, получающих линезолид, может наблюдаться незначительное и преходящее усиление прессорного эффекта псевдоэфедрина гидрохлорида или фенилпропаноламин гидрохлорида. Одновременное применение линезолида и псевдоэфедрина или фенилпропаноламин приводит к повышению среднего систолического артериального давления на 30–40 мм рт. ст., по сравнению с повышением на 11–15 мм рт. ст. при применении только линезолида, на 14–18 мм рт. ст. при применении только псевдоэфедрина или фенилпропаноламина, на 8–11 мм рт. ст. – при применении плацебо. Подобные исследования у пациентов с артериальной гипертензией не проводились. Рекомендовано снижать начальную дозу адренергических средств, таких как допамин или агонисты допамина, и постепенно титровать до достижения желаемого клинического ответа. Очень редко поступали спонтанные сообщения о случаях серотонинового синдрома при одновременном применении линезолида и серотонинергических средств.

Антибиотики: фармакокинетика линезолида не изменялась при одновременном применении с азтреонамом или гентамицином.

Потенциальные взаимодействия между препаратом линезолид и декстрометорфаном изучались у здоровых добровольцев. Им назначали декстрометорфан (две 20 мг дозы назначены отдельно через 4 ч) с линезолидом или без него. У здоровых добровольцев не наблюдалось эффектов серотонинового синдрома (угнетение сознания, делирий, раздражительность, тремор, повышенное потоотделение, гиперпирексия) при одновременном приеме препарата линезолид и декстрометорфана.

Постмаркетинговый опыт: сообщалось об одном случае развития серотонинового синдрома у пациента, который принимал линезолид и декстрометорфан, который разрешился после отмены этих препаратов. В течение клинического применения линезолида с ингибиторами обратного захвата серотонина, редко сообщалось о случаях развития серотонинового синдрома. Не наблюдалось значительных прессорных эффектов у пациентов, принимавших линезолид и менее 100 мг тирамина. Это означает, что необходимо воздержаться от употребления чрезмерного количества пищи и напитков с высоким содержанием тирамина (сыр, экстракт дрожжей, недистиллированные алкогольные напитки, продукты, содержащие ферментированные соевые бобы, такие как соевый соус).

Линезолид не метаболизируется системой цитохрома P450 (CYP) и не подавляет клинически важные человеческие CYP-изоформ (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Аналогично линезолид не индуцирует изоферменты P450 у крыс. Поэтому при применении линезолида не ожидается CYP 450-индуцированных взаимодействий.

При добавлении варфарина к терапии препаратом линезолид в равновесном состоянии наблюдалось 10% снижение среднего максимального международного нормализованного отношения (МНО) в сочетании с 5% снижением площади под кривой МНО. Данных от пациентов, принимавших варфарин и линезолид, недостаточно для оценки клинической значимости этих наблюдений.

Применение при беременности и в период лактации

Адекватные и хорошо контролируемые исследования по применению линезолида беременным женщинам не проводились, поэтому назначать препарат в этот период можно лишь тогда, когда предполагаемая польза превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, экскретируется ли линезолид с грудным молоком, поэтому следует с осторожностью назначать линезолид при грудном вскармливании.

Дети

Применяют с первых дней жизни.

Дети и подростки (до 18 лет): у подростков (в возрасте от 12 до 17 лет) фармакокинетика линезолида подобна таковой у взрослых при применении препарата в дозе 600 мг. Таким образом, у подростков, получающих препарат в дозе 600 мг каждые 12 ч ежедневно, наблюдается такая же экспозиция, как и у взрослых при приеме препарата в той же дозе.

В возрасте от 1 недели до 12 лет назначение препарата в дозе 10 мг/кг каждые 8 ч ежедневно обеспечивает экспозицию, которая приближается к такой, что достигается у взрослых при назначении препарата в дозе 600 мг дважды в сутки.

У новорожденных в возрасте до 1 недели системный клиренс линезолида (из расчета на 1 кг массы тела) быстро растет в течение 1-й недели жизни. Таким образом, у новорожденных, получающих препарат в дозе 10 мг/кг каждые 8 ч ежедневно, наблюдается более высокая системная экспозиция препарата в 1-й день после рождения. Однако, не ожидается чрезмерной кумуляции препарата в организме при такой дозировке в течение первой недели жизни новорожденного (вследствие быстро растущего клиренса препарата в течение первых 7 дней жизни).

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами: влияние линезолида на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами не оценивалось системно.

Упаковка

По 100 мл, 200 мл или 300 мл в бутылки стеклянные. Каждую бутылку вместе с инструкцией помещают в пачку из картона.

Метронидазол, гель для наружного применения 10 мг/г

Международное непатентованное название

Метронидазол.
Metronidazole.

Состав

На одну тубу: *активное вещество* – метронидазол – 180,0 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные средства для лечения заболеваний кожи. Антибиотики для наружного применения.

Код АТХ: D06BX01.

Фармакологические свойства

Метронидазол – синтетическое противомикробное и противопротозойное средство широкого спектра действия из группы имидазолов. Активен в отношении анаэробов (*Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Peptococcus spp.*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella*) и простейших (*Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, *Lambliа intestinalis*).

Фармакодинамика

При местном применении оказывает противогрибковое действие, механизм которого точно не известен (не связано с действием на клеща *Demodex folliculorum*, обнаруживаемого в волосяных фолликулах и секрете сальных желез, и каким-либо влиянием на продукцию этого секрета).

Метронидазол для наружного применения, возможно, обладает антиоксидантной активностью. Установлено, что он значительно снижает продукцию нейтрофилами активного кислорода, гидроксильных радикалов и водорода пероксида, которые являются потенциальными оксидантами, способными вызывать повреждение тканей в месте воспаления. Метронидазол для наружного применения неэффективен в отношении телеангиэктазий, отмечаемых при розовых угрях.

Фармакокинетика

Всасывание минимальное, после наружного применения геля в сыворотке крови обнаруживаются лишь следовые количества препарата. Всосавшийся метронидазол проходит через плаценту и ГЭБ. C_{\max} – до 66 нг/мл (при нанесении 1 г геля, эквивалентного 7,5 мг метронидазола).

Показания к применению

Местное лечение папул, пустул и розацеа в стадии активного воспалительного процесса.

Способ применения и дозы

Для местного и наружного применения.

В среднем срок лечения составляет от 3 до 4 месяцев. Рекомендуемая продолжительность лечения не должна превышать. Однако продолжительность лечения может быть увеличена еще на 3–4 месяца лечащим врачом в зависимости от тяжести состояния пациента. В клинических исследованиях для лечения розацеа препарат назначался сроком до 2 лет. При отсутствии видимого клинического улучшения, терапия должна быть прекращена.

Взрослые: препарат следует наносить тонким слоем на пораженные участки кожи дважды в день, утром и вечером. Обрабатываемые участки следует мыть мягким моющим средством перед применением препарата. После нанесения лекарственного средства пациенты могут использовать некомедогенную косметику и косметические средства, не содержащие вяжущие вещества.

Пожилые пациенты: коррекции дозы не требуется.

Дети: применение у детей не рекомендуется. Безопасность и эффективность не установлены.

Побочное действие

При местном применении геля концентрация метронидазола в крови очень низкая, поэтому риск развития системных побочных эффектов очень невелик.

Очень часто ($>1/10$)

Часто ($\geq 1/100$, $<1/10$)

Нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$)

Редко ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$)

Очень редко ($<1/10\ 000$), включая отдельные сообщения.

Заболеваний кожи и подкожной клетчатки: Часто: сухость кожи, покраснение, зуд, дискомфорт кожи (жжение, боль), раздражение кожи, ухудшение розацеа, шелушение;

Частота неизвестна: контактный дерматит.

Нервная система: Нечасто: гипестезия, парестезии, нарушение вкусовых ощущений (металлический привкус во рту).

Желудочно-кишечные расстройства: Нечасто: тошнота.

В случае попадания в глаза может вызвать слезотечение.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Передозировка

При наружном применении геля в рекомендуемых дозах передозировка препаратом маловероятна.

Меры предосторожности

Важно наносить препарат на весь пораженный участок. Метронидазол для наружного применения в виде геля не содержит жиров, незаметен на лице и не оставляет пятен на одежде. После нанесения геля можно использовать косметические средства. Только для наружного и местного применения. Следует избегать контакта лекарственного средства со слизистыми оболочками, попадания в глаза (может вызвать слезотечение). В случае попадания геля в глаза их следует незамедлительно промыть большим количеством воды и обратиться к врачу в случае необходимости. При нанесении на обширные поверхности кожи или при длительном применении существует возможность резорбции метронидазола и развития системных побочных эффектов, поэтому препарат следует с осторожностью назначать больным, имеющим в анамнезе патологическое изменение показателей крови.

Во время лечения препаратом необходимо избегать ультрафиолетового облучения (солярий, солнечные ванны). Из-за ультрафиолетового облучения метронидазол превращается в неактивный метаболит и его эффективность значительно уменьшается.

Фототоксических побочных реакций в клинических испытаниях замечено не было. При проявлении местных реакций препарат необходимо использовать реже или отменить. Следует избегать длительного применения препарата. В клинических испытаниях на животных отмечено канцерогенное воздействие препарата. Нет доказательств канцерогенного воздействия на человека. Препарат содержит пропиленгликоль, который может вызвать раздражение кожи. Препарат содержит также метилгидроксibenзоат и пропилгидроксibenзоат, которые могут вызвать аллергические реакции (возможно, отсроченные).

Применение во время беременности и в период лактации. На сегодняшний день нет опыта применения препарата во время беременности. В случае перорального введения, метронидазол проникает через плацентарный барьер и быстро поступает в кровотока плода. Фетотоксичности не наблюдалось после перорального применения метронидазола у крыс или мышей. Ввиду канцерогенного воздействия препарата при исследованиях на животных, применение лекарственного средства во время беременности возможно только в случае крайней необходимости, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. После приема внутрь метронидазол выделяется с грудным молоком в концентрациях, аналогичных тем, которые содержатся в плазме, концентрация метронидазола в крови после местного применения значительно ниже чем та, которая наблюдается после перорального применения. Необходимо принять решение прекратить кормление грудью или прием лекарственного средства, принимая во внимание потенциальную пользу для матери.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами. Не влияет на способность к управлению автотранспортом и другими механизмами, требующими повышенной концентрации внимания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При местном применении геля метронидазола взаимодействие с другими лекарственными средствами незначительно, однако следует соблюдать осторожность при одновременном назначении с варфарином и другими прямыми антикоагулянтами (увеличивает протромбиновое время). Были зарегистрированы дисульфирамоподобные реакции при одновременном приеме препарата с алкоголем.

Упаковка

По 18 г в тубы алюминиевые. Каждую тубу вместе с инструкцией по применению помещают в пачку.

Метронидазол, раствор для инфузий 5 мг/мл

Международное непатентованное название

Метронидазол.
Metronidazole.

Состав

На одну бутылку: *активное вещество* – метронидазол – 500 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Синтетические антибактериальные средства. Производные имидазола.

Код АТХ: J01XD01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противопротозойный и противомикробный препарат, производное 5-нитроимидазола. 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. Активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Gardnerella vaginalis*, *Giardia intestinalis* (*Lambliа intestinalis*), а также облигатных анаэробов *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 (чувствительные штаммы *Eubacterium*, *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*). В сочетании с амоксициллином проявляет активность в отношении *Helicobacter pylori* (амоксициллин подавляет развитие резистентности к метронидазолу). К метронидазолу нечувствительны аэробные микроорганизмы и факультативные анаэробы, но в присутствии смешанной флоры (аэробы и анаэробы) метронидазол действует синергидно с антибиотиками, эффективными против обычных аэробов. Вызывает дисульфирамоподобные реакции.

Фармакокинетика

Обладает высокой проникающей способностью, достигая бактерицидных концентраций в большинстве тканей и жидкостей организма, включая легкие, почки, печень, кожу, спинномозговую жидкость, мозг, желчь, слюну, амниотическую жидкость, полости абсцессов, вагинальный секрет, семенную жидкость, грудное молоко, проникает через гематоэнцефалический процесс и плацентарный барьер. Объем распределения: взрослые – примерно 0,55 л/кг, новорожденные – 0–54–0,81 л/кг. Связь с белками плазмы – 10–20%. При внутривенном

введении 500 мг в течение 20 мин максимальная концентрация в сыворотке крови через 1 ч – 35,2 мкг/мл, через 4ч – 33,9 мкг/мл, через 8 ч – 25,7 мкг/мл; минимальная концентрация при последующем введении – 18 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации – 30–60 мин, терапевтическая концентрация сохраняется в течение 6–8 ч. При нормальном желчеобразовании концентрация метронидазола в желчи после внутривенного введения может значительно превышать концентрацию в плазме. В организме метаболизируется около 30–60 % метронидазола путем гидроксирования, окисления и глюкуронирования. Основной метаболит (2-оксиметронидазол) также оказывает противопротозойное и противомикробное действие. Период полувыведения при нормальной функции печени – 8 ч (от 6 до 12 ч), при алкогольном поражении печени – 18 ч (от 10 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. 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 (время полувыведения сокращается до 2,6 ч). При перитонеальном диализе выводится в незначительных количествах.

Показания к применению

Протозойные инфекции: внекишечный амебиаз, включая амебный абсцесс печени, кишечный амебиаз (амебная дизентерия), трихомониаз, балантидиаз, лямблиоз (гиардиоз), кожный лейшманиоз, трихомонадный вагинит, трихомонадный уретрит.

Инфекции, вызываемые Bacteroides spp. (в т.н. Bacteroides fragilis, Bacteroides distasonis, Bacteroides ovatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides vulgatus): инфекции костей и суставов, инфекции центральной нервной системы, в т.ч. менингит, абсцесс мозга, бактериальный эндокардит, пневмония, эмпиема и абсцесс легких, сепсис.

Инфекции, вызываемые видами Clostridium spp., Peptococcus и Peptostreptococcus: инфекции брюшной полости (перитонит, абсцесс печени), инфекции органов малого таза (эндометрит, абсцесс фаллопиевых труб и яичников, инфекции свода влагалища).

Псевдомембранный колит (связанный с применением антибиотиков). Гастрит или язва 12-перстной кишки, связанные с *Helicobacter pylori*.

Профилактика послеоперационных осложнений (особенно вмешательства на ободочной кишке, параректальной области, аппендэктомия, гинекологические операции).

Способ применения и режим дозирования

Внутривенно инфузионно.

Взрослым и детям старше 12 лет в начальной дозе 0,5–1 г внутривенно капельно (длительность инфузий – 30–40 мин), а затем каждые 8 ч по 500 мг со скоростью 5 мл/мин. При хорошей переносимости после первых 2–3 инфузий переходят на струйное введение. Курс лечения – 7 дней. При необходимости внутривенное введение продолжают в течение более длительного времени. Максимальная суточная доза – 4 г. По показаниям осуществляют переход поддерживающий прием внутрь в дозе по 400 мг 3 раза в сутки.

Детям в возрасте до 12 лет назначают по той же схеме в разовой дозе – 7,5 мг/кг.

При гнойно-септических заболеваниях обычно проводят 1 курс лечения.

В профилактических целях взрослым и детям старше 12 лет назначают внутривенно капельно по 0,5–1 г накануне операции, в день операции и на следующий день – 1,5 г/сут (по 500 мг каждые 8 ч). Через 1–2 дня переходят на поддерживающую терапию внутрь.

Режим дозирования при лямблиозе и амебиазе:

Внутривенное введение метронидазола показано при тяжелом течении инфекции, а также при отсутствии возможности приема лекарственного средства внутрь.

Лямблиоз:

Дети старше 10 лет: 2000 мг один раз в день в течение 3 дней, или 400 мг три раза в день в течение 5 дней, или 500 мг дважды в день в течение от 7 до 10 дней.

Дети от 7 до 10 лет: 1000 мг один раз в день в течение 3 дней.

Дети от 3 до 7 лет: от 600 до 800 мг один раз в день в течение 3 дней.

Дети от 1 до 3 лет: 500 мг один раз в день в течение 3 дней.

Амебиаз:

Дети старше 10 лет: от 400 до 800 мг 3 раза в день в течение 5–10 дней.

Дети от 7 до 10 лет: от 200 до 400 мг 3 раза в день в течение 5–10 дней.

Дети от 3 до 7 лет: от 100 до 200 мг 4 раза в день в течение 5–10 дней.

Дети от 1 до 3 лет: от 100 до 200 мг 3 раза в день в течение 5–10 дней.

Лечение анаэробных инфекций в течение 7–10 дней должно быть достаточным для большинства пациентов, но, в зависимости от клинической и бактериологической оценки, врач может принять решение о продлении лечения, например, для ликвидации инфекции, создающей угрозу эндогенного повторного заражения анаэробными возбудителями из кишечника, органов малого таза и др.

Метронидазол для внутривенных вливаний не рекомендуется смешивать с другими лекарственными средствами.

Большим с хронической почечной недостаточностью и клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и/или печеночной недостаточностью максимальная суточная доза – не более 1 г, кратность приема – 2 раза в сутки.

Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: диарея, снижение аппетита, тошнота, рвота, кишечная колика, запоры, «металлический» привкус во рту, сухость во рту, глоссит, стоматит, панкреатит.

Со стороны нервной системы: головокружение, нарушения координации движений, атаксия, спутанность сознания, раздражительность, депрессия, повышенная возбудимость, слабость, бессонница, головная боль, судороги, галлюцинации, периферическая нейропатия.

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

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, цистит, полиурия, недержание мочи, кандидоз, окрашивание мочи в красно-коричневый цвет.

Местные реакции: тромбофлебит (боль, гиперемия или отечность в месте инъекции).

Прочие: нейтропения, лейкопения, уплощение зубца Т на ЭКГ.

Противопоказания

Гиперчувствительность, лейкопения (в т.ч. в анамнезе), органические поражения центральной нервной системы (в т.ч. эпилепсия), печеночная недостаточность (в случае назначения больших доз), беременность (I триместр), период лактации.

С осторожностью. Беременность (II- III триместры), почечная/печеночная недостаточность.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, атаксия, в тяжелых случаях периферическая невропатия и эпилептические припадки.

Лечение: симптоматическое, специфического антидота нет.

Меры предосторожности

Метронидазол для внутривенного введения не рекомендуется смешивать с другими лекарственными средствами.

В период лечения противопоказан прием этанола (возможно развитие дисульфирамоподобных реакций: абдоминальная боль спастического характера, тошнота, рвота, головная боль, внезапный прилив крови к лицу).

В комбинации с амоксициллином не рекомендуется применять у пациентов моложе 18 лет.

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.

Окрашивает мочу в темный цвет.

Из-за недостаточных данных относительно риска мутагенности у человека решение о назначении длительного применения метронидазола должно быть тщательно взвешено. При лечении трихомонадного вагинита у женщин и трихомонадного уретрита у мужчин необходимо воздерживаться от половой жизни.

Обязательно одновременное лечение половых партнеров. После терапии трихомониаза следует провести контрольные пробы в течение 3 очередных циклов до и после менструации. После лечения лямблиоза, если симптомы сохраняются, через 3–4 нед. следует 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).

При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Использование метронидазола, особенно в больших дозах, у пожилых людей требует осторожности. В то же время данные о необходимости коррекции дозы у пожилых людей ограничены.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами. Возможно развитие головокружения, спутанности сознания, галлюцинаций или судорог, связанных с приемом этого лекарственного средства, что нарушает операторскую активность.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении метронидазола с астемизолом и терфенадином возможны изменения ЭКГ, аритмии, обмороки. Усиливает действие непрямых антикоагулянтов, что ведет к увеличению протромбинового времени. Аналогично дисульфираму вызывает непереносимость этанола. Одновременное применение с дисульфирамом может привести к развитию различных неврологических симптомов (интервал между назначением – не менее 2 нед). Циметидин подавляет метаболизм метронидазола, что может привести к повышению его концентрации в сыворотке крови и увеличению риска развития побочных явлений.

Одновременное назначение лекарственных средств, стимулирующих ферменты микросомального окисления в печени (фенобарбитал, фенитоин), может ускорять элиминацию метронидазола, в результате чего понижается его концентрация в плазме. При одновременном приеме с препаратами Li⁺ может повышаться концентрация последнего в плазме и развитие симптомов интоксикации. Не рекомендуется сочетать с недеполяризующими миорелаксантами (векурия бромид). Сульфаниламиды усиливают противомикробное действие метронидазола.

Упаковка

По 100 мл в бутылках в упаковке № 1, № 56.



Метронидазол, таблетки 250 мг

Международное непатентованное название

Метронидазол.
Metronidazole.

Состав

Каждая таблетка содержит: *активное вещество* – метронидазол – 250 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные средства для системного применения. Производные имидазола.

Код АТХ: J01XD01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Синтетическое антибактериальное и антипротозойное лекарственное средство группы 5-нитроимидазола. Лекарственное средство оказывает антибактериальное, антипротозойное 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*, *Lamblia 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%. Основным 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 неизменном 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).

Трихомониаз с клиническими симптомами. Метронидазол показан для лечения трихомониаза с клиническими симптомами у женщин и мужчин, если наличие трихомонад было подтверждено соответствующими лабораторными исследованиями (исследование мазка и/или культуры).

Асимптомный трихомониаз. Метронидазол показан для лечения женщин с асимптомным трихомониазом (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* и *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus* и *Fusobacterium*.

Гинекологические инфекции, включая эндометрит, эндомиометрит, трубно-яичниковой 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.

Трихомоноз 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 однокурсного 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 эпигастальной 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 грибков рода *Candida* во время терапии. Гемопоэтические расстройства: обратимая нейтропения (лейкопения); стойкая тромбоцитопения.

Сердечно-сосудистые расстройства: уплощение T-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 антикоагулянтов). Одновременное назначение препаратов, стимулирующих ферменты мик-

росомального 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 трихомониаза 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 вместе с инструкцией по применению помещаются в пачку из картона.

Орнидазол, таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг

Международное непатентованное название

Орнидазол.
Ornidazole.

Состав

Каждая таблетка содержит: действующее вещество – орнидазол 500 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Другие антибактериальные препараты. Противопротозойные средства.

Код АТХ: J01XD03.

Фармакологические свойства

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 амёбная дизентерия, все внекишечные формы амёбиоза, особенно амёбный 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 амёбной дизентерией;
- б) 5–10-дневный курс лечения при всех формах амёбиоза.

Рекомендуемая схема дозирования препарата:

Продолжительность лечения	Суточная доза	
	Взрослые и дети с массой тела более 35 кг	Дети с массой тела до 35 кг
а) амёбная 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 амёбиаза – 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 бромида. 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 вместе с инструкцией по применению в пачке.

Лотизосепт, раствор для наружного применения

Состав

Одна бутылка объемом 100 мл содержит *активные вещества*: полигексаметиленбигуанидина гидрохлорид – 500 мг и хлоргексидина биглюконат – 190 мг, *вспомогательные вещества*: – глицерин и вода очищенная.

Одна бутылка объемом 400 мл содержит *активные вещества*: полигексаметиленбигуанидина гидрохлорид – 2000 мг и хлоргексидина биглюконат – 760 мг, *вспомогательные вещества*: – глицерин и вода очищенная.

Фармакотерапевтическая группа

Антисептики и дезинфицирующие препараты. Бигуаниды и амидины.

Код АТХ: D08AC.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Полигексаметиленбигуанидина гидрохлорид обладает антимикробной активностью в отношении грамотрицательных и грамположительных аэробных и анаэробных бактерий (включая микобактерии туберкулеза), вирусов полиомиелита, энтеро-, рота-, аденовируса, энтеральных и парентеральных гепатитов, ВИЧ, гриппа и других возбудителей острых респираторных вирусных инфекций, грибов рода Кандида и дерматофитов, а также плесневых грибов.

Хлоргексидина биглюконат оказывает быстрое и сильное действие в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий (в т.ч. возбудителей внутрибольничных инфекций, туберкулеза, кишечной палочки, стафилококков, стрептококков, сальмонелл). Эффективен в отношении возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, в т.ч. *Treponema pallidum*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamidia spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis* (хламидиоз, уреаплазмоз, гарднереллез, трихомоноз, гонорея, сифилис); вирусов герпеса. Обладает фунгистатической активностью против грибов рода Кандида, дерматофитов и трихофитонов. Вирулицидное действие проявляется в отношении липофильных вирусов (в т.ч. вирусов гепатита А, В, С, ротавирусов, энтеровирусов, возбудителей полиомиелита, гриппа, ВИЧ инфекции, краснухи, кори, свинки, цитомегаловирусов, возбудителей острых респираторных вирусных инфекций).

Лекарственное средство Лотизосепт обладает широким спектром антимикробного действия, эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий (в т.ч. микобактерий *Mycobacterium terrae*, синегнойной палочки *Pseudomonas aeruginosa*, кишечной палочки *Escherichia coli*, стафилококков *Staphylococcus spp.*), вирусов (в т.ч. герпеса, гепатита В и ЕСНО-6) и грибов рода *Candida* (в т.ч. *Candida albicans*). Раствор

Лотизосепт стабилен и после обработки им кожи (рук, операционного поля и др.) сохраняется на ней в некотором количестве, продолжая давать бактерицидный эффект. Сохраняет активность в присутствии крови, гноя, различных секретов и органических веществ.

Показания к применению

Раствор Лотизосепт предназначен для хирургической и гигиенической антисептики рук, а также антисептической обработки кожи операционного и инъекционного полей.

Способ применения и дозы

Для хирургической антисептики рук перед применением раствора Лотизосепт кисти рук и предплечья предварительно моют теплой проточной водой и туалетным мылом в течение 2 минут, высушивают стерильной салфеткой. Подногтевые и околоногтевые области пальцев обрабатываются одноразовыми стерильными деревянными палочками или стерильными ватными шариками, смоченными раствором средства, в течение 1 минуты. Затем в кожу кистей рук и предплечий с обязательным захватом локтевого сгиба дважды через 30 секунд тщательно втирают по 5 мл раствора Лотизосепт в течение 5 минут, не допуская его высыхания во время всего периода обработки. Общий расход раствора – 10мл. Стерильные перчатки надевают на руки после полного высыхания средства. При длительности операции более 3 часов обработку повторить и надеть стерильные перчатки.

Для гигиенической антисептики рук 3 мл раствора Лотизосепт наносят на кисти рук и втирают в кожу и между пальцами до полного высыхания, но не менее 1 минуты.

Для антисептики операционного поля кожу двукратно протирают двумя (поочередно) стерильными марлевыми салфетками (ватно-марлевыми тампонами), смоченными 5 мл раствора Лотизосепт. Время выдержки после окончания обработки 2 минуты, не допуская высыхания кожи. Накануне операции больной принимает душ (ванну), меняет белье.

Для антисептики инъекционного поля кожу однократно протирают стерильной марлевой салфеткой (ватно-марлевым тампоном), смоченной 3 мл раствора Лотизосепт. Время выдержки после окончания обработки 1 минута.

Побочное действие

Возможны аллергические реакции к компонентам раствора Лотизосепт, сухость и зуд кожи.

Противопоказания

Повышенная чувствительность кожи к компонентам раствора Лотизосепт.

С осторожностью: дерматит.

Нет опыта применения у таких категорий пациентов, как дети и женщины в период беременности и лактации.

Применение при беременности и кормлении грудью

Нет опыта применения у женщин в период беременности и лактации.

Передозировка

Исключена при наружном применении.

Особые указания

Только для наружного применения.

Не следует использовать для обработки конъюнктивы и для промывания полостей.

Не использовать для обработки слизистых оболочек, при операциях на глазах, головном мозге, среднем и внутреннем ухе.

Следует избегать попадания раствора Лотизосепт на поврежденную поверхность кожи, открытые раны, глаза и другие слизистые оболочки.

Хранить в недоступном для детей месте.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Нет данных.

Упаковка

По 100 мл и 400 мл в бутылки, окрашенные в черный цвет, закупоренные крышками или колпачками полимерными.

Мирамистин, гидрогелевые пластины 0,5 мг/г

Международное непатентованное название

Мирамистин.
Miramistin.

Состав

Активное вещество: миритин (мирамистин) – 0,5 мг/г.

Фармакотерапевтическая группа: Антисептические и дезинфицирующие средства. Четвертичные аммониевые соединения.

Код АТХ: D08AJ.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Гидрогелевые пластины мирамистина предназначены для местного применения при лечении ран, язв, пролежней, ожогов. Гидрогелевые пластины обладают высокой эластичностью, хорошо моделируют раневые поверхности, достаточной прочностью, что обеспечивает защиту раневой поверхности от механических повреждений. Обладают высокой степенью адгезивности, не прилипают к поверхности раны, что исключает болевой синдром при перевязках, не травмируют нежную грануляционную ткань, кожные трансплантаты. Гидрогелевые пластины мирамистина хорошо контактируют с раневой поверхностью, что обеспечивает высокие адгезивные свойства покрытия. Аппликация гидрогелевых пластин мирамистина создает оптимальный микроклимат в зоне раневого дефекта за счет поддержания влажной среды, оказывает пластифицирующее действие, размягчая при этом некротический струп, диффундируя под него, облегчая механическое удаление нежизнеспособных тканей. Данное раневое покрытие обладает хорошими дренажными и сорбционными свойствами, благодаря чему элиминирует продукты распада, раневой экссудат, микробные тела, медиаторы воспаления с раневой поверхности. Аппликации Гидрогелевых пластин мирамистина не препятствуют нормальному газообмену в ране, обладая при этом достаточной барьерной функцией – не допускают проникновение микроорганизмов извне, предотвращают ре- и суперинфицирование. При аппликации лекарственного средства гидрогелевые пластины мирамистина 0,5 мг/г происходит охлаждение раневой поверхности, что играет немаловажную роль при лечении ожогов. Гидрогелевые пластины мирамистина 0,5 мг/г оказывают стимулирующее действие на репаративные процессы в ране. Входящий в состав лекарственного средства антисептик мирамистин характеризуется антибактериальной активностью в отношении грамположительных, грамотрицательных, аэробных, анаэробных, спорообразующих и аспорогенных бактерий в виде монокультур и микробных

ассоциаций (включая госпитальные штаммы с резистентностью к антибиотикам). Наиболее чувствительны к мирамистину: грамположительные микроорганизмы (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Bac. Subtilis* и др.); грибы (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Trichophyton rubrum*, *Microsporium lanosum*, *Aspergillus niger*); грамотрицательные микроорганизмы (*Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Neisseria sp.*, *Vibrio spp.*, *Treponema pallidum.*, *Corynebacterium diphtheria*); простейшие (*Chlamidium trachomatis*, *Chlamidium pneumonia*). Повышает функциональную активность иммунных клеток, стимулирует местный неспецифический иммунный ответ, ускоряет процесс заживления ран, снижает резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Фармакокинетика

Мирамистин плохо проникает через неповрежденную кожу и слизистые оболочки, вследствие этого при местном применении гидрогеля мирамистин практически не адсорбируется в системный кровоток. При аппликации на поврежденную кожу и прилегающие ткани практически не всасывается. Продолжительность местного действия после однократного применения – 8–12 часов.

Экспериментально доказано, что водные вытяжки из аппликационной лекарственной формы Гидрогелевые пластины мирамистина 0,5 мг/г (1:1) не обладают системным токсическим действием на организм, не оказывают отрицательного влияния на основные функциональные системы организма (ЦНС, сердечно-сосудистую систему, функцию печени и почек), не проявляют гемолитических, цитотоксических и местнораздражающих свойств. При контакте гидрогелевых раневых покрытий с раневой поверхностью, слизистыми, подкожной клетчаткой, серозными и эпителиальными тканями не выявлено признаков местной реакции тканей альтеративного, раздражающего или воспалительного характера.

Показания к применению

Свежие травматические раны, гранулирующие раны, хронические вялогранулирующие раны, травматические раны с обнажением костной и сухожильной тканей, раны после кожной пластики (аппликация производится как на донорское, так и реципиентное ложе), фликтены (отслойка и некроз эпидермиса) после полного удаления некротизированного эпидермиса, пролежни, трофические вялогранулирующие язвы, рожистое воспаление, гнойно-некротические заболевания кожи и мягких тканей (абсцессы, флегмоны, панариции), раны после вскрытия нагноившихся гематом, термические ожоги.

Способ применения и дозы

Гидрогелевые пластины мирамистина 0,5 мг/г применяются путем аппликации непосредственно на раневую или ожоговую поверхность. Аппликация производится после хирургической обработки, туалета раны. Гидрогель тщательно моделируется в соответствии с поверхностью раны, фиксируется марлевым бинтом. Применяется лекарственное средство в 1-ю и 2-ю фазы раневого процесса с необильным гнойным отделяемым.

Перевязки производятся один раз в день, при необходимости - через день. При наличии у больного раны после аутодермопластики, перевязки выполняются через два дня. Курс лечения проводится до полной эпителизации раневой поверхности.

Противопоказания

Гнойно-некротические раны в 1 фазу раневого процесса с выраженной экссудацией. Гиперчувствительность к компонентам гидрогеля, индивидуальная непереносимость мирамистина, кожные болезни (экзема в стадии обострения с явлениями мокнутия, сифилитические поражения кожи, туберкулез кожи, вирусные и микотические заболевания кожи).

Побочное действие

Возможно развитие повышенной реакции ткани на месте аппликации гидрогеля мирамистинового, связанной с индивидуальной гиперчувствительностью пациента (покраснение, отек кожных покровов, мягких тканей в ране, усиление экссудации). Указанная реакция может купироваться применением нестероидных противовоспалительных средств, а при необходимости – краткосрочным применением глюкокортикостероидов.

Кроме того, при длительном применении (более 2 недель) гидрогелевых пластин мирамистина в редких случаях может наступить мацерация кожи.

Передозировка

Передозировка препарата до настоящего времени не наблюдалась. Это обусловлено относительной биологической инертностью гидрогеля, а также низким уровнем поступления мирамистина, входящего в состав гидрогеля, в системный кровоток. Однако при применении препарата на обширной раневой поверхности в большом количестве, не исключается появление мирамистина в системном кровотоке, действие которого будет проявляться как действие катионного детергента и может удлинять время кровотечений.

Лечение: уменьшение дозы или прекращение применения препарата, назначают пероральные препараты кальция, викасол.

Особенности применения

Как правило, гидрогель легко удаляется с поверхности раны. После его удаления на поверхности раны зачастую образуется слизистая пленка, состоящая из смеси гидрогеля и фибрина, которая легко удаляется при помощи марлевого тампона. В редких случаях, происходит некоторое «усыхание» гидрогеля, что затрудняет её удаление. В данной ситуации необходимо поместить на гидрогель марлевую салфетку, обильно смоченную физиологическим раствором, либо р-ром Рингера на 5–10 минут, после чего гидрогель набухнет и может быть легко удалена с поверхности раны.



При аппликации лекарственного средства «Гидрогелевые пластины мирамистина 0,05 мг/г» на травматические раны с дефектом мягких тканей, обнажением кости и сухожилий раневое покрытие выполняет функции временной покровной ткани, предотвращающей их дегидратацию, дегенерацию и инфицирование. Перевязки производятся по показаниям. При незначительной экссудации через 1–2 суток, при активной - ежедневно.

На гранулирующие инфицированные раны аппликация проводится после некрэктомии, туалета раневой поверхности. Перевязки осуществляются ежедневно или через 1–2 суток. При лечении трофических вялогранулирующих язв – аппликация гидрогелевых пластин мирамистина производится после некрэктомии и туалета раневой поверхности. Перевязки осуществляют через сутки, по показаниям – ежедневно.

При проведении аутодермопластики аппликация производится на донорское (место взятия трансплантата) и реципиентное ложа. Перевязка выполняется на 5-е сутки при нормальном течении раневого процесса. В области донорского ложа гидрогель может находиться до окончания процесса эпителизации.

При лечении фликтен производится полное иссечение некротизированного эпидермиса и туалет раневой поверхности. Гидрогелевые пластины мирамистина 0,5 мг/г накладываются на чистую раневую поверхность. Перевязки производятся через 1–2 суток, по показаниям – ежедневно.

Пролежни: после некрэктомии и туалета гидрогель накладывается на раневую поверхность. Перевязки выполняются ежедневно. При появлении в ране грануляций, отсутствии активного инфекционного процесса – через 1–2 сут. Возможна непосредственная аппликация на некротический струп при необходимости его размягчения и удаления.

Термические ожоги: – аппликация после иссечения некротизированного эпидермиса непосредственно на ожоговую поверхность. Перевязки производятся ежедневно при выраженной экссудации, при умеренной – через 1–2 суток.

Применение в гериатрической практике. Не изучено.

Применение в педиатрической практике. Не изучено.

Применение во время беременности и в период лактации. Не изучено.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействие компонентов лекарственного средства гидрогелевые пластины мирамистина с другими лекарственными средствами не установлено, из-за относительной биологической инертности гидрогеля, а также низкого уровня поступления мирамистина, входящего в состав гидрогеля, в системный кровоток.

Меры предосторожности

При наличии в ране обильного гнойно-некротического отделяемого возможно расплавление гидрогелевого раневого покрытия с потерей медикаментозных свойств.

С *осторожностью* применяют у пациентов с отягощенным аллергоanamнезом, а также при подозрении на индивидуальную непереносимость мирамистина.

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

Упаковка

По одной гидрогелевой пластине в коррекс с внутренним размером ячеек 10×12 см, или 6×9 см или по две гидрогелевые пластины в коррекс с внутренним размером каждой ячейки 4×6 см. Каждый коррекс накрывают пленкой полипропиленовой двухосноориентированной и помещают в 2 герметично запаянные пакета из пленки полиэтиленовой, с этикеткой между ними. В пачке из картона содержится 1 или 5 пакетов с гидрогелевыми пластинами и инструкцией по применению.

Септомирин, раствор для наружного применения 0,1 мг/мл

Международное непатентованное название

Отсутствует

Состав

На одну бутылку: *активное вещество*: миритин (мирамистин) – 10,0 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Дерматологические средства. Антисептические и дезинфицирующие средства.

Код АТХ: D08A1.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Септомирин – антисептическое средство, оказывает противовирусное и бактерицидное действие (гидрофобное взаимодействие с мембранами микроорганизмов приводит к их разрушению). Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных, спорообразующих и аспорогенных бактерий в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам. Наиболее высокой чувствительностью к препарату обладают: грамположительные микроорганизмы (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Bacillus anthracoides*, *Bacillus subtilis*); грамотрицательные микроорганизмы: *Neisseria spp.*, *Escherichia spp.*, *Shigella spp* (в т.ч. Зонне, Флекснера), *Salmonella spp.* (брюшного тифа, паратифа А и В, возбудители пищевых токсикоинфекций), *Vibrio spp.* (в т.ч. холерный, НАГ, парохолерный, параземолитический), *Treponema pallidum*, *Corynebacterium diphtheriae*; грибы (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Trichophyton rubrum*, *Microsporum lanosum*, *Aspergillus niger*); простейшие (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumonia*). Повышает функциональную активность иммунных клеток, стимулирует местный неспецифический иммунный ответ, снижает резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Не повреждает грануляции и жизнеспособные клетки кожи, не угнетает краевую эпителизацию. Не обладает местно-раздражающим действием. Противогерпетическая активность мирамистина была продемонстрирована на животных моделях.

Фармакокинетика

При местном применении практически не адсорбируется в местный кровоток, не всасывается через кожу и слизистые.

Показания к применению

В хирургии – инфицированные и неосложненные раны, неосложненные раны, в том числе по поводу остеомиелита; инфекции при поверхностных и глубоких ожогах (профилактика и лечение).

В урологии – уретрит (острый и хронический), уретропростатит специфической (трихомоноз, хламидиоз, гонорея) и неспецифической природы;

В гинекологии – при воспалительных заболеваниях женских половых органов, генитальном кандидозе, для профилактики инфицирования родовых травм;

В стоматологии – при периодонтите, стоматите, для гигиенической обработки съемных зубных протезов;

В дерматологии – для лечения кандидомикозов кожи и слизистых, микозов стоп и крупных складок.

При заболеваниях ЛОР-органов – при наружном и среднем отите (без нарушения целостности барабанной перепонки), синуситах, гайморите, тонзиллите, ларингите;

Для экстренной профилактики заболеваний, передающихся половым путем (сифилис, гонорея, трихомоноз, хламидиоз, генитальный герпес).

Способ применения и дозы

Местно, наружно.

При гнойных ранах и ожогах марлевую салфетку обильно смачивают препаратом и накладывают на инфицированную рану или ожоговую поверхность под окклюзионную повязку.

После операции по поводу остеомиелита орошают раствором через дренаж и рыхло тампонируют послеоперационную рану и свищевые ходы тампонами, смоченными раствором 0,1 мг/мл Септомирин.

При лечении уретритов и уретропростатитов применяют интрауретрально в объеме 2–5 мл 2–3 раза/сут в течение 5–7 дней (в комплексе с др. препаратами).

При воспалительных заболеваниях женских половых органов проводят ежедневное интравагинальное введение тампонов, смоченных раствором, либо органный электрофорез в течение 10–14 дней.

Для профилактики инфицирования родовых путей: начиная с раннего послеродового периода каждые 2 ч во влагалище вводят обильно смоченные тампоны.

При гнойных отитах вводят 1–2 мл в наружный слуховой проход; при гайморитах – обильно промывают верхнечелюстную пазуху после пункции и удаления гноя; при тонзиллите и ларингите рекомендуется полоскание горла раствором 4–6 раз в день.

Для экстренной профилактики заболеваний, передающихся половым путем: не позже 2 ч после случайного контакта после тщательного туалета наружных половых органов обрабатывают их ватным тампоном, обильно смоченным раствором Септомирин, затем носик насадки вводят в наружное отверстие мочеиспускательного канала и выдавливают 1,5–3 мл (мужчины) и 1–1,5 мл (женщины), во влагалище – 5–10 мл. Не разжимая пальцы, насадку извлекают из отверстия мочеиспускательного канала, а раствор задерживают на 2–3 мин. После процедуры не рекомендуется мочиться в течение 2 ч.

Побочное действие

Аллергические реакции. Местно – чувство жжения в месте применения (проходит самостоятельно в течение 10–15 с и не требует отмены препарата).

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Передозировка

Явления передозировки не описаны.

Меры предосторожности

Не следует допускать попадания препарата в глаза.

Применение в педиатрии. Опыт клинического применения у детей ограничен.

Использование у детей требует врачебной консультации для оценки соотношения ожидаемой пользы и возможного риска использования мирамистина.

Применение во время беременности и в период лактации. Нет данных о безопасности применения препарата во время беременности и в период лактации. Возможно применение препарата, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении Септомирин с антибиотиками резистентность к антибиотикам бактерий и грибов снижается.

Упаковка

В бутылках по 100 мл или по 100 мл в бутылках в упаковке № 1.

Септомирин, гель для наружного применения

Международное непатентованное название

Мирамистин.
Miramistin.

Состав

Каждая туба содержит: *активное вещество* – миритин (мирамистин) – 90 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Дерматологические средства. Антисептические и дезинфицирующие средства.

Код АТХ: D08AJ.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Септомирин – антисептическое средство, оказывает противовирусное и бактерицидное действие (гидрофобное взаимодействие с мембранами микроорганизмов приводит к их разрушению). Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных, спорообразующих и аспорогенных бактерий в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам. Наиболее высокой чувствительностью к препарату обладают: грамположительные микроорганизмы (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Bacillus anthracoides*, *Bacillus subtilis*); грамотрицательные микроорганизмы: *Neisseria spp.*, *Escherichia spp.*, *Shigella spp.* (в т.ч. Зонне, Флекснера), *Salmonella spp.* (брюшного тифа, паратифа А и В, возбудители пищевых токсикоинфекций), *Vibrio spp.* (в т.ч. холерный, парахолерный, параземолитический), *Treponema pallidum*, *Corynebacterium diphtheriae*; грибы (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Trichophyton rubrum*, *Microsporium lanosum*, *Aspergillus niger*); простейшие (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumonia*).

Активен в отношении некоторых вирусов (простого герпеса, гриппа). Повышает функциональную активность иммунных клеток, стимулирует местный неспецифический иммунный ответ, ускоряет процесс заживления ран, снижает резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Фармакокинетика

При наружном применении не адсорбируется в системный кровоток.

Показания к применению

В хирургии – в 1-й фазе раневого процесса для лечения инфицированных ран различных локализации и генеза (раны после хирургической обработки гнойных очагов, пролежни, трофические язвы, нагноившиеся послеопераци-



онные раны, свищи и др.); во 2-й фазе раневого процесса – для профилактики реинфицирования гранулирующих ран.

В *комбустиологии* – для лечения поверхностных и глубоких ожогов II-IIIА степени и обморожений, для подготовки ожоговых ран к аутодермопластике.

В *дерматологии* – в составе комплексной терапии при лечении стрепто- и стафилодермий, кандидомикозов кожи и слизистых, микозов стон и крупных кожных складок, в том числе дисгидротических форм и форм, осложненных пиодермией, дерматомикозов гладкой кожи, онихомикоза и кератомикозов, в том числе отрубевидного лишая.

При производственных и бытовых травмах для профилактики инфекционных осложнений.

Благодаря широкому спектру антимикробного действия, препарат показан при смешанных бактериальных и грибковых инфекциях, особенно в начальный период лечения до идентификации возбудителей заболевания.

Способ применения и дозы

Гель Септомираина применяют наружно. После стандартной обработки ран и ожогов препарат наносят непосредственно на пораженную поверхность, после чего накладывают стерильную марлевую повязку, либо наносят гель на перевязочный материал, а затем на рану. Тампонами, пропитанными препаратом, рыхло заполняют полости гнойных ран после их хирургической обработки. Марлевые турунды с мазью вводят в свищевые ходы. При лечении гнойных ран и ожогов в 1-й фазе раневого процесса препарат применяют 1 раз в сутки, во 2-й фазе – 1 раз 1-3 суток в зависимости от состояния раны. Доза зависит от площади раневой поверхности и степени гнойной экссудации. Продолжительность лечения обусловлена динамикой очищения и заживления ран. При глубокой локализации инфекции в мягких тканях гель применяют совместно с антибиотиками системного действия.

При лечении дерматологических больных препарат наносят тонким слоем на поврежденные участки кожи несколько раз в сутки либо пропитывают марлевую повязку с последующей ее аппликацией на очах поражения 1–2 раза в сутки до получения отрицательных результатов микробиологического контроля. При распространенных (обширных) формах дерматомикозов, в частности рубромикозов, гель можно применять в течение 5–6 недель в составе комплексной терапии с противогрибковыми препаратами системного действия.

Побочное действие

В отдельных случаях при лечении ожогов и трофических язв препарат может вызвать чувство легкого жжения, проходящее самостоятельно и не требующее применения анальгетиков и отмены препарата.

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость компонентов препарата.

Передозировка

Явления передозировки при применении препарата не описаны.

Меры предосторожности

Не следует допускать попадания препарата в глаза

Возможно назначение геля Септомирии во время беременности и в период лактации по показаниям, т.к. при наружном применении системная абсорбция активного вещества маловероятна. В *экспериментальных исследованиях* гератогенное и эмбриотоксическое действие препарата не выявлено.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные взаимодействия не описаны.

Упаковка

По 18 г в тубы алюминиевые. Каждую тубу вместе с инструкцией по применению помещают в пачку.



Перекись водорода, раствор для наружного применения 30 мг/мл

Международное непатентованное название

Перекись водорода.
Hydrogen peroxide.

Состав:

Флакон 40 мл содержит:

действующее вещество: перекись водорода – 1,2 г; *вспомогательные вещества:* натрия бензоат, вода очищенная.

Флакон 100 мл содержит:

действующее вещество: перекись водорода – 3 г; *вспомогательные вещества:* натрия бензоат, вода очищенная.

Флакон 200 мл содержит:

действующее вещество: перекись водорода – 6 г; *вспомогательные вещества:* натрия бензоат, вода очищенная.

Флакон 400 мл содержит:

действующее вещество: перекись водорода – 12 г; *вспомогательные вещества:* натрия бензоат, вода очищенная.

Фармакотерапевтическая группа

Антисептик.

Код АТХ: D08AX01.

Фармакологические свойства

Антисептическое средство из группы оксидантов. При контакте перекиси водорода с поврежденной кожей или слизистыми оболочками высвобождается активный кислород, который обладает противомикробным, дезодорирующим, депигментирующим свойством, при этом происходит механическое очищение и инактивация органических веществ (протеины, кровь, гной). Антисептическое действие не является стерилизующим, при его применении происходит лишь временное уменьшение количества микроорганизмов. Обильное пенообразование способствует тромбообразованию и остановке кровотечения из мелких сосудов.

Показания к применению

Применяется для обработки ран (в том числе гнойных), ссадин, ожогов с целью предупреждения инфекций и остановки незначительных кровотечений (поверхностных, носовых); а также для полоскания, промывания и смазывания при стоматите, ангине, отите, гинекологических заболеваниях с целью дезинфекции и дезодорирования.

Способ применения и дозы

Для наружного применения используют раствор 30 мг/мл; для полоскания полости рта и горла, нанесения на слизистые оболочки – раствор 2,5 мг/мл (раствор 30 мг/мл разводят водой в соотношении 1:11). Неразбавленный раствор не применяют для обработки слизистых оболочек. Поврежденные участки кожи или слизистой оболочки обрабатывают ватным или марлевым тампоном, смоченным раствором лекарственного средства. Тампоны следует держать пинцетом. Возможно струйное орошение раневой поверхности.

Побочное действие

При обработке раны возможно возникновение чувства жжения.

При длительном применении для полосканий возможна гипертрофия сосочков языка, потеря чувствительности.

Возможно проявление местных аллергических реакций при индивидуальной непереносимости лекарственного средства.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам лекарственного средства.

Передозировка

Симптомы передозировки не выявлены.

Особенности применения

Нестабилен в щелочной среде, в присутствии щелочей металлов, сложных радикалов некоторых оксидантов, а также на свету и в тепле. Обработка раны раствором перекиси водорода не гарантирует защиту от заражения столбняком и др. раневой инфекцией.

Применение во время беременности и в период лактации. Нет достоверных данных. Перед применением лекарственного средства во время беременности и в период лактации необходимо проконсультироваться с врачом.

Меры предосторожности

Только для наружного применения. Не рекомендуется использовать лекарственное средство под окклюзионные повязки. Следует избегать попадания в глаза. Не применять для орошения полостей и проникающих ран.

Влияние на способность к управлению автомобилем и потенциально опасными механизмами. Лекарственное средство не влияет на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не применять местно одновременно со щелочными лекарственными средствами.

Упаковка

По 40 мл, 100 мл, 200 мл или 400 мл во флаконах, окрашенных в черный цвет.



Хлоргексидина биглюконат, раствор для наружного применения 0,5 мг/мл

Международное непатентованное название

Хлоргексидина биглюконат.
Chlorhexidine.

Состав:

Флакон 40 мл содержит:

действующее вещество: хлоргексидина биглюконат (в виде Дезина – хлоргексидина биглюконата концентрата 200 мг/мл) – 20 мг; *вспомогательное вещество:* вода очищенная – до 40 мл.

Флакон 80 мл содержит:

действующее вещество: хлоргексидина биглюконат (в виде Дезина – хлоргексидина биглюконата концентрата 200 мг/мл) – 40 мг; *вспомогательное вещество:* вода очищенная – до 80 мл.

Флакон 100 мл содержит:

действующее вещество: хлоргексидина биглюконат (в виде Дезина – хлоргексидина биглюконата концентрата 200 мг/мл) – 50 мг; *вспомогательное вещество:* вода очищенная – до 100 мл.

Флакон 200 мл содержит:

действующее вещество: хлоргексидина биглюконат (в виде Дезина – хлоргексидина биглюконата концентрата 200 мг/мл) – 100 мг; *вспомогательное вещество:* вода очищенная – до 200 мл.

Фармакотерапевтическая группа

Антисептические средства.

Код АТХ: D08AC02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Антисептическое средство, обладающее выраженным бактерицидным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий (не влияет на кислотоустойчивые формы последних): *Treponema pallidum*, *Chlamidia spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, простейших (*Trichomonas vaginalis*), микробных спор, вирусов, грибов; слабо влияет на некоторые виды протей и псевдомонад. Хлоргексидина биглюконат активен также в отношении трепонем, гонококков, трихомонад. Сохраняет активность (несколько сниженную) в присутствии крови, гноя. Очищает и обеззараживает кожу, не вызывая ее повреждения.

Фармакокинетика

Практически не всасывается из ЖКТ. После случайного проглатывания 300 мг C_{\max} достигается через 30 мин и составляет 0,206 мкг/л. Выводится в основном с каловыми массами (90%), менее 1% – почками.

Показания к применению

Лекарственное средство применяется для профилактики венерических заболеваний (сифилиса, гонореи, трихомониаза, хламидиоза и др.).

Применяется для антисептической обработки ран, потертостей и трещин, ожогов, бактериальных и грибковых заболеваний кожи и слизистых оболочек, в т.ч. в урологии, хирургии, акушерстве-гинекологии.

В стоматологии используется для полоскания полости рта в тех случаях, когда затруднено соблюдение правил гигиены, в послеоперационном периоде после лоскутных операций на пародонте, для промываний зубодесневых карманов, свищей, полостей абцессов. Поскольку хлоргексидина биглюконат оказывает цитотоксическое действие концентрация раствора для полоскания не должна превышать 0,25 мг/мл.

Способ применения и дозы

Лекарственное средство применяется в виде орошений, полосканий и аппликаций – 5-10 мл раствора наносят на пораженную поверхность кожи или слизистых оболочек с экспозицией 1-3 мин 2-3 раза в сутки (на тампоне или путем орошения).

Для профилактики заболеваний, передающихся половым путем, лекарственное средство эффективно, если применяется не позднее 2 ч после полового акта. Применяется после мочеиспускания: с помощью насадки ввести в мочеиспускательный канал мужчинам (2–3 мл), женщинам в мочеиспускательный канал (1–2 мл) и во влагалище (5–10 мл) и задержать на 2–3 минуты. Обработать кожу внутренних поверхностей бедер, лобка, половых органов. После процедуры не рекомендуется мочиться в течение 2 часов. Комплексное лечение уретритов и уретропростатитов проводят путем впрыскивания в уретру 2–3 мл лекарственного средства 1–2 раза в день, курс – 10 дней, процедуры назначают через день. Раствор для полоскания назначают обычно 2–3 раза в сутки (для полосканий полости рта лекарственное средство следует смешать с равным количеством воды).

Побочное действие

Возможны аллергические реакции (кожная сыпь), сухость и зуд кожи, дерматит, фотосенсибилизация, липкость кожи рук (в течение 3–5 мин). При лечении гингивитов – окрашивание эмали зубов, отложение зубного камня, нарушение вкуса.

Противопоказания

Гиперчувствительность, дерматит, вирусные заболевания кожи, возраст до 12 лет. Не рекомендуется применять для обработки ран с большой поверхностью.

Передозировка

Случаи передозировки при наружном применении неизвестны. При попадании внутрь препарат практически не абсорбируется, поэтому системные эффекты маловероятны. Тем не менее, при случайном проглатывании необходимо провести промывание желудка. При необходимости проводят симптоматическую терапию.

Особенности применения

Бактерицидное действие усиливается с повышением температуры. При температуре выше 100°C лекарственное средство частично разлагается. Попадание гипохлоритных отбеливающих веществ на ткани, которые ранее находились в контакте с содержащими хлоргексидин препаратами, может способствовать появлению на них коричневых пятен. *Применение во время беременности и в период лактации.* Перед применением лекарственного средства во время беременности и в период лактации необходимо проконсультироваться с врачом. Не обрабатывать поверхность молочных желез перед кормлением.

Меры предосторожности

У пациентов с открытой ЧМТ, повреждениями спинного мозга, перфорацией барабанной перепонки следует избегать попадания на поверхность головного мозга, мозговых оболочек и в полость внутреннего уха. В случае попадания на слизистые оболочки глаза их следует быстро и тщательно промыть водой.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не совместим с детергентами, содержащими анионную группу (сапонины, натрия лаурилсульфат, натрия карбоксиметилцеллюлоза). Не рекомендуется одновременное применение с йодом.

Присутствие мыла может инактивировать хлоргексидина биглюконат, поэтому перед использованием лекарственного средства остатки мыла необходимо тщательно смыть. Этанол усиливает эффективность лекарственного средства.

Упаковка

По 40 мл, 80 мл, 100 мл и 200 мл во флаконах полиэтиленовых. Флаконы по 40 мл вместе с инструкцией по применению помещают в пакеты картонные.

Актовир, мазь для наружного и местного применения

Международное непатентованное название: не имеет.

Состав

Каждая туба содержит: *активные вещества* – ацикловир – 100 мг, бутаминофен – 40 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусные препараты для наружного применения.

Код АТХ: D06BB.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Актовир представляет собой комбинированный препарат оказывающий противовирусное (противогерпетическое) действие, которое обусловлено фармакологическими свойствами входящих в него активных компонентов: ацикловира (9-[(2-гидроксиэтокси)метил]гуанина) и бутаминофена (2-гидрокси-3,3-ди-трет-бутил-N-фениланилина). Лекарственный препарат Актовир высокоактивен в отношении вирусов *Herpes simplex* 1 и 2 типов, вируса вызывающего ветряную оспу и опоясывающего лишая (*Varicella Zoster*); проявляет умеренную активность в отношении вируса Эпштейна-Барр и цитомегаловируса.

Молекулярно-биологический механизм противовирусной активности ацикловира обусловлен конкурентным взаимодействием с вирусной тимидинкиназой и фосфорилированием с образованием монофосфата, дифосфата, а затем трифосфата. С помощью ферментов клетки-хозяина трифосфат ацикловира встраивается вместо дезоксигуанозина в ДНК вируса и подавляет процесс репликации. Молекула ДНК, в состав которой входит ацикловир, связывается с ДНК-полимеразой, необратимо инактивируя ее. Бутаминофен является антиоксидантом фенольной природы и также обладает противовирусной активностью. Молекулярно-биологический механизм противовирусного действия бутаминофена недостаточно изучен. В экспериментальных исследованиях установлен синергизм противовирусного действия сочетаний этих активных компонентов препарата Актовир.

Применение препарата Актовир способствует быстрому купированию воспалительного процесса, снижает зуд, отек, гиперемию, ускоряет образование корок, препятствует появлению свежих высыпаний. Предотвращает прогрессирование процесса, снижает вероятность кожной диссеминации.

Фармакокинетика

Специальные исследования параметров фармакокинетики препарата Актовир и его составляющих не проводились. При нанесении на неповрежденные

кожу и слизистые оболочки поступление ацикловира в системный кровоток минимально. При нанесении на пораженную кожу (например, при опоясывающем герпесе) всасывание ацикловира умеренное; у больных с нормальной функцией почек концентрация в сыворотке крови составляет до 0,28 мкг/мл, при нарушении функции почек – до 0,78 мкг/мл. Выводится почками (до 9,4% суточной дозы). Второй компонент препарата – бутаминофен при нанесении на кожу и слизистые оболочки практически не поступает в системный кровоток.

Показания к применению

Активир применяют при герпетических заболеваниях кожи и слизистых оболочек: простой герпес кожи и слизистых оболочек, генитальный герпес (первичный и рецидивирующий); локализованный опоясывающий лишай (вспомогательное лечение).

Препарат в первую очередь показан к применению у пациентов с хроническим рецидивирующим течением герпесвирусной инфекции, при резистентности к монотерапии ацикловиrom.

Способ применения и дозы

Мазь Активир применяют наружно, наносят на пораженные участки 4-6 раз в сутки (как можно раньше после начала инфекции). Полоску мази длиной около 1 см следует наносить на 25 см² пораженной кожи или слизистой. Важно начинать лечение рецидивирующей инфекции во время продромальной фазы или в самом начале проявления инфекции. Длительность лечения – не менее 5 дней, максимум – 10 дней.

Побочное действие

Как правило, нежелательных эффектов при наружном применении препарата Активир не наблюдается. В редких случаях возможны болезненность, жжение, зуд, кожная сыпь, вульвит, аллергические реакции. При наличии указанных проявлений препарат следует отменить и назначить соответствующую терапию в зависимости от тяжести проявлений нежелательных реакций.

Передозировка

Симптомы: головная боль, неврологические нарушения, одышка, тошнота, рвота, диарея, нарушение функции почек, летаргия, судороги, кома.

Лечение: промывание желудка, поддержание жизненно важных функций, гемодиализ.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата, офтальмогерпес. С осторожностью применяют препарат при беременности и в период лактации.

Особенности применения

Препарат Актовир не следует наносить на слизистые оболочки полости рта и глаз. Препарат Актовир эффективен для профилактики рецидивов герпеса губ. Эффективность лечения будет тем выше, чем раньше оно начато (при первых признаках инфекции). Для реализации лечебного эффекта имеет значение состояние иммунной системы, поэтому у пациентов со сниженным иммунитетом (при ВИЧ /СПИДе или после трансплантации костного мозга) на фоне местного применения мази Актовир следует назначать системное введение противогерпетических препаратов, также как в случае тяжелого и рецидивирующего течения герпетической инфекции. Актовир не предупреждает передачу герпеса половым путем, поэтому в период лечения необходимо воздерживаться от половых контактов, даже при отсутствии клинических проявлений инфекции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

У больных с выраженными пузырьковыми и эрозивными высыпаниями рекомендуется назначение мази Актовир с мазью цинковой. При необходимости возможно одновременное применение препарата с бензилпенициллином (в виде натриевой и новокаиновой соли), кларитромицином, метронидазолом, галазолином, кислотой ацетилсалициловой, алоэ, витаминами В₁, В₆, С.

Меры предосторожности

Для предупреждения аутоинокуляции вируса на другие участки кожи или слизистой необходимо использовать напальчники или резиновые перчатки.

Упаковка

По 4 г в тубах. Каждую тубу вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.



Ацикловир, мазь для наружного применения 50 мг/г.

Международное непатентованное название:

Ацикловир.
Aciclovir.

Состав

На одну тубу: действующее вещество – ацикловир – 250 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусное (антигерпетическое) средство.

Код АТХ: D06BB03.**Фармакологические свойства**

Фармакодинамика

Ацикловир проявляет активность в отношении вируса простого герпеса (*Herpes simplex*) типа 1 и 2, вируса опоясывающего лишая (*Varicella zoster*), а также вируса Эпштейна-Барра. Менее чувствителен к действию ацикловира цитомегаловирус. Молекулярнобиологический механизм противовирусной активности ацикловира обусловлен конкурентным взаимодействием с вирусной тимидинкиназой и последовательным фосфорилированием с образованием моно-, ди- и трифосфата. Трифосфат ацикловира встраивается вместо дезокси-гуанозина в ДНК вируса, ингибирует ДНК-полимеразу последнего и подавляет процесс репликации. Лекарственное средство снижает зуд, отек, гиперемию кожи и слизистых оболочек, предупреждает образование новых элементов сыпи, уменьшает вероятность кожной диссеминации и висцеральных осложнений герпетических инфекций, ускоряет образование корок. Способствует снижению боли в острой фазе опоясывающего герпеса.

Фармакокинетика

Практически не всасывается через неповрежденную кожу и не попадает в системный кровоток.

Показания к применению

Мазь ацикловира 50 мг/г применяют при инфекциях кожи, вызванных вирусом простого герпеса, включая первичный и рецидивирующий генитальный герпес и герпес на губах.

Способ применения и дозы

Способ применения: местное использование.
Не используйте в глаза.

Взрослые и дети: мазь ацикловира 50 мг/г следует применять пять раз в день, примерно с четырех часовым интервалом, исключая применение в ночное время. Мазь ацикловира следует наносить на пораженный участок или при угрозе поражения как можно скорее, желательнее на ранней стадии (пузырек или эритема). Лечение может быть начато на более поздних этапах (папулы или волдыри).

Лечение следует продолжать в течение 4 дней при герпесе на губах и в течение 5 дней при генитальном герпесе. Если выздоровления не произошло, то лечение может быть продолжено до 5 дополнительных дней.

Использование у пожилых людей: никаких специальных мер не требуется.

Побочное действие

Следующая система была использована для классификации побочных эффектов по частоте: очень часто $\geq 1/10$, общая $\geq 1/100$ и $< 1/10$, необычные $\geq 1/1000$ и $< 1/100$, редко $\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$, очень редко $< 1/10\ 000$.

Нарушения иммунной системы:

Очень редко : немедленная реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек и крапивницу

Заболеваний кожи и подкожной клетчатки:

Редко: переходящее жжение после применения; сухость или шелушение кожи; зуд.

Редко: эритема; контактный дерматит, который чаще возникает на компоненты мази, а не на ацикловир.

Противопоказания

Мазь ацикловира противопоказана пациентам с повышенной чувствительностью к ацикловиру, валацикловиру, пропиленгликолю или к любому из вспомогательных веществ.

Передозировка

Нет неблагоприятных последствий, которые можно было бы ожидать, если все содержимое тюбика употребить внутрь. Однако случайные, повторные передозировки пероральных форм ацикловира в течение нескольких дней привели к диспепсическим явлениям со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота) и неврологическим эффектам (головная боль, спутанность сознания). Ацикловир удаляется с помощью гемодиализа.

Особенности применения

Лечение рекомендуется начинать при появлении самых первых признаков заболевания. Нанесение мази рекомендуется выполнять в резиновых перчатках с целью предотвращения инфицирования других участков кожи. Мазь ацикловира эффективна для профилактики рецидивов герпеса губ. Мазь ацикловира не рекомендуется для нанесения на слизистые оболочки, например, в

полости рта, глаз или влагалища, как она может вызвать раздражение. Особое внимание следует обратить на то, чтобы избежать случайного попадания в глаза. У тяжелых пациентов с ослабленным иммунитетом (например, больных СПИДом или реципиентов костного мозга) должен быть рассмотрен пероральный прием ацикловира. Таким пациентам следует рекомендовать обратиться к врачу относительно лечения любой инфекции. Наполнитель полиэтиленгликоль может вызвать раздражение колеи и может вызвать местные реакции кожи (например, контактный дерматит). Ацикловира мазь не должна разбавляться или использоваться в качестве основы для включения других лекарственных средств. Полосу мази 1,25 см следует наносить на 25 кв. см пораженной кожи. Ацикловир не предупреждает передачу герпеса половым путем, поэтому в период лечения необходимо воздерживаться от половых контактов, даже при отсутствии клинических проявлений.

Применение во время беременности и в период лактации.

Беременность:

Постмаркетинговый анализ применения ацикловира у беременных не выявил документально подтвержденных случаев негативного влияния на плод, исход беременности у женщин принимавших ацикловир в любой лекарственной форме. Врожденных дефектов среди субъектов подвергшихся воздействию зовиракса не зарегистрировано.

В период беременности и кормления грудью препарат рекомендуется применять только тогда, когда польза от применения, по мнению врача, превышает риск.

Тератогенность:

Эффекты в доклинических исследованиях были обнаружены только при экспозиции достаточно высоких доз максимально возможных при воздействии на человека, не имеющих отношения к клиническому применению.

Кормление грудью:

Ограниченные данные показывают, что препарат не попадает в грудное молоко после системного приема. Доза, полученная младенцами после использования матерью мази ацикловира, будет незначительной.

Рождаемость:

Не существует никакой информации о влиянии ацикловира на женскую фертильность.

В исследовании 20 пациентов мужского пола с нормальным количеством сперматозоидов, которые перорально принимали ацикловир в дозах до 1 г в день на срок до шести месяцев, было показано, что не имеется клинически значимого влияния на количество сперматозоидов, их подвижность и морфологию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не выявлено клинически значимого взаимодействия.

Упаковка

По 5 г в тубах в упаковке № 1.

Ацикловир,

порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий 250 мг, 500 мг и 1000 мг

Международное непатентованное название:

Ацикловир.
Aciclovir.

Состав

На один флакон/бутылку: *активное вещество* – ацикловир (в виде натриевой соли) – 250 мг, 500 мг и 1000 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусное средство.

Код АТХ: J05AB01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Ацикловир – это синтетический аналог пуринового нуклеозида, который обладает способностью ингибировать *in vitro* и *in vivo* вирусы герпеса человека, включая вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса (ВЗВ), вирус Эпштейна-Барр (ЭБВ) и цитомегаловирус (ЦМВ). В культуре клеток ацикловир обладает наиболее выраженной противовирусной активностью в отношении ВПГ-1, далее в порядке убывания активности следуют: ВПГ-2, ВЗВ (варицелла-зостер вирус, *Varicella zoster virus*), ЭБВ и ЦМВ.

Действие ацикловира на вирусы герпеса (ВПГ-1, ВПГ-2, ВЗВ, ЭБВ, ЦМВ) имеет высокоизбирательный характер. Ацикловир не является субстратом для фермента тимидинкиназы неинфицированных клеток, поэтому ацикловир малотоксичен для клеток млекопитающих. Тимидинкиназа клеток, инфицированных вирусами ВПГ, ВЗВ, ЭБВ и ЦМВ, превращает ацикловир в ацикловирмонофосфат – аналог нуклеозида, который затем последовательно превращается в дифосфат и трифосфат под действием клеточных ферментов. Включение ацикловиртрифосфата в цепочку вирусной ДНК и последующий обрыв цепи блокируют дальнейшую репликацию вирусной ДНК.

У пациентов с выраженным иммунодефицитом длительные или повторные курсы терапии ацикловиром могут приводить к появлению резистентных штаммов, поэтому дальнейшее лечение ацикловиром может быть неэффективным. У большинства выделенных штаммов со сниженной чувствительностью к ацикловиру отмечалось относительно низкое содержание вирусной тимидинкиназы, нарушение структуры вирусной тимидинкиназы или ДНК-полимеразы. Воздействие ацикловира на штаммы вируса простого герпеса (ВПГ) *in vitro* так-

же может приводить к образованию менее чувствительных к нему штаммов. Не установлена корреляция между чувствительностью штаммов вируса простого герпеса (ВПГ) к ацикловиру *in vitro* и клинической эффективностью препарата.

Фармакокинетика

Всасывание

У взрослых максимальные равновесные концентрации (C_{ssmax}) ацикловира после одночасовой инфузии в дозе 2,5 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг и 15 мг/кг составляли 22,7 мкмоль/л (5,1 мкг/мл); 43,6 мкмоль/л (9,8 мкг/мл); 92 мкмоль/л (20,7 мкг/мл) и 105 мкмоль/л (23,6 мкг/мл) соответственно. Минимальные равновесные концентрации ацикловира в плазме (C_{ssmin}) через 7 ч после инфузий соответственно равнялись 2,2 мкмоль/л (0,5 мкг/мл); 3,1 мкмоль/л (0,7 мкг/мл); 10,2 мкмоль/л (2,3 мкг/мл) и 8,8 мкмоль/л (2,0 мкг/мл). У детей старше 1 года сопоставимые C_{ssmax} и C_{ssmin} наблюдались при введении в дозе 250 мг/м² эквивалентно 5 мг/кг (доза для взрослых) и в дозе 500 мг/м² эквивалентно 10 мг/кг (доза для взрослых). У новорожденных (от 0 до 3 месяцев), которым ацикловир вводился в виде инфузий в дозе 10 мг/кг в течение более одного часа каждые 8 ч, C_{ssmax} составляла 61,2 мкмоль/л (13,8 мкг/мл), а C_{ssmin} – 10,1 мкмоль/л (2,3 мкг/мл).

Распределение

Концентрация ацикловира в спинномозговой жидкости составляет приблизительно 50% от его концентрации в плазме.

С белками плазмы крови ацикловир связывается в незначительной степени (9–33%), поэтому лекарственные взаимодействия вследствие вытеснения из участков связывания с белками плазмы маловероятны.

Выведение

У взрослых после внутривенного введения ацикловира период полувыведения из плазмы составляет около 2,9 ч. Большая часть ацикловира выводится почками в неизменном виде. Почечный клиренс ацикловира значительно превышает клиренс креатинина, что свидетельствует о выведении ацикловира посредством не только клубочковой фильтрации, но и канальцевой секреции. Основным метаболитом ацикловира является 9-карбоксиметоксиметилгуанин, на долю которого в моче приходится около 10–15% от введенной дозы препарата. При назначении ацикловира через 1 ч после приема 1 г пробенецида период полувыведения ацикловира и AUC (площадь под кривой «концентрация – время») увеличивались на 18 и 40%, соответственно.

Особые группы пациентов

У пожилых людей клиренс ацикловира с возрастом снижается параллельно с уменьшением клиренса креатинина, однако период полувыведения ацикловира изменяется незначительно.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью период полувыведения ацикловира составлял в среднем 19,5 ч, при проведении гемодиализа средний период полувыведения ацикловира составлял 5,7 ч, а концентрация ацикловира в плазме снижалась приблизительно на 60%.

Показания к применению

- Первичный и рецидивирующий герпес слизистых оболочек и кожи, вызванный ВПГ-1 и ВПГ-2, у лиц с иммунодефицитом.
- Начальные проявления генитального герпеса у лиц без иммунодефицита.
- Энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса.
- Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, у новорожденных.
- Инфекция, вызванная вирусом *Varicella zoster*, у лиц с иммунодефицитом.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к ацикловиру или валацикловиру.

С осторожностью

При дегидратации, почечной недостаточности, неврологических нарушениях, в период развития реакций на цитотоксические препараты (при их внутривенном введении) и при наличии таковых в анамнезе, электролитных нарушениях, тяжелой гипоксии, при беременности и в период лактации.

Следует сочетать препарат (необходимо наблюдение за функцией почек) с препаратами, нарушающими функцию почек (например, циклоспорин, такролимус).

Сочетанное применение ацикловира и микофенолата мофетила (иммунодепрессивного препарата), применяющегося при трансплантации органов, приводит к повышению в крови концентрации ацикловира и неактивного метаболита микофенолата мофетила.

Беременность.

Способ применения и дозы

Препарат применяют только в условиях стационара.

Взрослые

У пациентов с ожирением рекомендуются дозы, как у взрослых с нормальной массой тела.

Лечение инфекций, вызванных вирусами простого герпеса (ВПГ; за исключением герпетического энцефалита) и вирусом ветряной оспы и опоясывающего герпеса (ВЗВ)

Внутривенные инфузии в дозе 5 мг/кг массы тела каждые 8 ч.

Лечение и профилактика инфекций, вызванных ВПГ, ВЗВ, и герпетического энцефалита у пациентов с иммунодефицитом

Внутривенные инфузии в дозе 10 мг/кг массы тела каждые 8 ч при нормальной функции почек.

Профилактика ЦМВ инфекции при трансплантации костного мозга

500 мг/м² поверхности тела внутривенно 3 раза в сутки с интервалом 8 ч.

Продолжительность лечения от 5 дней до трансплантации и до 30 дней после трансплантации.

Особые группы пациентов

Дети

Дозы препарата Ацикловир у детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет вычисляют в зависимости от площади поверхности тела.

У новорожденных дозы вычисляются в зависимости от массы тела. При инфекциях, вызванных ВПГ, рекомендуется доза 10 мг/кг каждые 8 ч.

Лечение инфекций, вызванных ВПГ (кроме герпетического энцефалита) и ВЗВ
Внутривенные инфузии в дозе 250 мг/м² каждые 8 ч.

Лечение герпетического энцефалита и ВЗВ инфекций у детей с иммунодефицитом

Внутривенные инфузии в дозе 500 мг/м² каждые 8 ч при нормальной функции почек.

Профилактика ЦМВ инфекции у детей старше 2 лет

Ограниченные данные позволяют предполагать, что детям старше 2 лет, которые подверглись трансплантации костного мозга, может быть назначена взрослая доза препарата Ацикловир.

У детей со сниженной функцией почек требуется коррекция дозы в соответствии со степенью почечной недостаточности.

Пациенты пожилого возраста

У пожилых клиренс ацикловира в организме снижается параллельно со снижением клиренса креатинина. У пожилых пациентов со сниженным клиренсом креатинина следует рассмотреть вопрос о снижении дозы.

Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м ²)	% от рекомендуемой дозы	Кратность введения
>50	100	3 раза в сутки
25–50	100	2 раза в сутки
10–25	100	1 раз в сутки
0–10	50	1 раз в сутки

Пациенты с почечной недостаточностью

Внутривенные инфузии препарата Ацикловир должны назначаться с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью. Предложена следующая схема коррекции доз в зависимости от степени снижения клиренса креатинина:

Курс лечения препаратом Ацикловир в виде внутривенных инфузий обычно составляет 5 дней, но может изменяться в зависимости от состояния пациента и ответа на терапию. Продолжительность лечения герпетического энцефалита и ВПГ инфекций у новорожденных обычно составляет 10 дней.

Клиренс креатинина	Дозы
25–50 мл/мин	5–10 мг/кг каждые 12 ч
10–25 мл/мин	5–10 мг/кг каждые 24 ч
0 (анурия) – 10 мл/мин	При непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе 5–10 мг/кг каждые 12 ч. При гемодиализе 5–10 мг/кг каждые 24 ч и после диализа

Длительность профилактического применения препарата Ацикловир для внутривенных инфузий определяется продолжительностью периода, когда существует риск инфицирования.

Приготовление раствора и метод введения

Рекомендованная доза препарата Ацикловир должна вводиться в виде медленной внутривенной инфузии в течение 1 ч.

Используются 10 мл раствора для разведения (вода для инъекций или раствор натрия хлорида для инъекций (0,9%)) для приготовления раствора препарата Ацикловир с содержанием в 1 мл полученного раствора 25 мг ацикловира.

Рекомендованный объем раствора для разведения необходимо добавить во флакон с порошком препарата Ацикловир, осторожно взболтать до тех пор, пока содержимое флакона полностью не растворится.

После разведения раствор препарата Ацикловир может вводиться в виде внутривенных инфузий с помощью специального инфузионного насоса, регулирующего скорость введения препарата.

Возможен другой способ инфузионного введения, когда приготовленный раствор разбавляется далее до получения концентрации ацикловира, не превышающей 5 мг/мл (0,5%).

Для этого необходимо добавить приготовленный раствор к выбранному инфузионному раствору, который рекомендуется ниже, и хорошо взболтать до полного смешения растворов.

Для детей и новорожденных, которым необходимо вводить минимальные объемы инфузий, рекомендуется добавлять 4 мл приготовленного раствора препарата Ацикловир (100 мг ацикловира) к 20 мл растворителя.

Для взрослых рекомендуется использовать инфузионные растворы в упаковках по 100 мл, даже если это даст концентрацию ацикловира существенно ниже 0,5%. Таким образом, один инфузионный раствор объемом 100 мл можно использовать для любой дозы ацикловира между 250 мг и 500 мг (10 и 20 мл разведенного раствора). Для доз между 500 и 1000 мг ацикловира должен быть использован ещё один раствор для инфузий этого объёма (100 мл).

Ацикловир совместим со следующими инфузионными растворами и остается при разведении ими стабильным в течение 12 ч при комнатной температуре (от 15 до 25°C):

- натрия хлорид для внутривенных инфузий (0,45% и 0,9%);
- натрия хлорид (ОД 8%) и декстроза (4%) для внутривенных инфузий;
- натрия хлорид (0,45%) и декстроза (2,5%) для внутривенных инфузий;
- раствор Хартмана.

При приготовлении раствора Ацикловир для инфузий, как указано выше, концентрация ацикловира составляет не более 0,5%.

Растворение и разведение должны проводиться полностью в асептических условиях непосредственно перед введением препарата. Неиспользованный раствор утилизируется. При помутнении раствора или выпадении кристаллов его следует уничтожить.

Побочное действие

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в зависимости от анатомо-физиологической классификации и частоты встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ($>1/10$), *часто* ($>1/100$ и $<1/10$), *нечасто* ($>1/1000$ и $<1/100$), *редко* ($>1/10000$ и $<1/1000$), *очень редко* ($<1/10000$, включая отдельные случаи).

Частота встречаемости нежелательных явлений

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – снижение содержания форменных элементов крови (анемия, лейкоцитоз, нейтропения или нейтрофилез, тромбоцитопения или тромбоцитоз); редко – лимфоаденопатия, ДВС-синдром, гемолиз.

Со стороны центральной нервной системы: редко – головная боль, головокружение, сонливость, ажитация, спутанность сознания; очень редко – нарушения зрения, атаксия, дизартрия, психические расстройства (в т.ч. делирий), угнетенное состояние или психоз, признаки энцефалопатии (кома, спутанность сознания, галлюцинации, судороги, тремор). Указанные выше явления обычно отмечались у больных с нарушениями функции почек и другими предрасполагающими факторами и, как правило, носили обратимый характер.

Со стороны дыхательной системы: очень редко – одышка.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – снижение аппетита, тошнота, рвота; нечасто – диарея, боль в животе.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – обратимое повышение активности «печеночных» трансаминаз; очень редко – обратимое повышение концентрации билирубина, желтуха, гепатит.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – повышение концентрации мочевины и креатинина в крови; редко – гематурия, гиперкреатинемия (в связи с обструкцией почечных канальцев), очень редко – нарушение функции почек, острая почечная недостаточность, боль в проекции почек. Эти осложнения зависят от величины максимальной плазменной концентрации препарата и состоянием водно-электролитного баланса пациента. Чтобы избежать подобных явлений, следует вводить в течение 1 ч. Боль в проекции почек может быть связана с нарушением функции почек. Следует поддерживать водно-электролитный баланс пациентов. Почечная недостаточность, которая развивается в период лечения препаратом Ацикловир, обычно быстро купируется при регидратации пациентов и/или уменьшении дозы препарата или его отмене. Прогрессирование до острой почечной недостаточности происходит в исключительно редких случаях.

Местные реакции: часто – флебит или воспаление в месте введения, периферические отеки общая слабость; очень редко – лихорадка, местные воспалительные реакции.

Анафилактические реакции: редко – кожные аллергические реакции (зуд, сыпь, крапивница); очень редко – синдром Лайелла мультиформная экссудативная эритема, в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона).

Передозировка

Сверхдозы препарата Ацикловир, вызывают повышение концентрации сывороточного креатинина, азота мочевины крови и почечную недостаточность. Неврологические симптомы включают спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение, судороги и кому. Гемодиализ значительно усиливает выведение ацикловира из крови, поэтому показан при передозировке ацикловира.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

При смешивании растворов необходимо учитывать щелочную реакцию ацикловира для внутривенного введения (pH11).

Усиление эффекта отмечается при одновременном назначении иммуностимуляторов. Блокаторы канальцевой секреции снижают канальцевую секрецию внутривенно вводимого ацикловира, что может приводить к повышению концентрации ацикловира в сыворотке крови и спинномозговой жидкости (СМЖ), замедлению выведения ацикловира (увеличение периода полувыведения) из крови и СМЖ, усилению токсического действия. Другие нефротоксические лекарственные средства повышают риск нефротоксического действия ацикловира.

Ацикловир выводится в неизменном виде через почки путем активной канальцевой секреции. Все препараты с аналогичным путем выведения могут повышать плазменную концентрацию ацикловира. Так, пробенецид и циметидин увеличивают AUC ацикловира и снижают его почечный клиренс. Однако коррекции дозы не требуется вследствие широкого диапазона терапевтических доз ацикловира.

У пациентов, получающих Ацикловир, необходима осторожность при назначении вместе с ним препаратов, конкурирующих за путь элиминации из-за потенциального повышения в плазме концентрации одного, обоих препаратов или их метаболитов. Сочетанное применение ацикловира и микофенолата мофетила (иммунодепрессивного препарата), применяющегося при трансплантации органов, приводит к повышению показателя AUC для ацикловира и неактивного метаболита микофенолата мофетила.

Особые указания

Применение во время беременности и в период лактации

Ацикловир проникает через плацентарный барьер и накапливается в грудном молоке. Применение препарата во время беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости приема ацикловира в период лактации требуется прерывание грудного вскармливания.

При почечной недостаточности дозы препарата Ацикловир, должны корректироваться в соответствии с ее степенью, чтобы предотвратить кумуляцию ацикловира в организме.

У пациентов, получающих препарат Ацикловир, в высоких дозах при герпетическом энцефалите, необходимо контролировать функцию почек, особенно, если она исходно нарушена или имеется дегидратация.

Приготовленный раствор препарата Ацикловир имеет pH11,0, поэтому его нельзя применять внутрь.

Меры предосторожности

Влияние на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами. Препарат Ацикловир, предназначен для использования только в условиях стационара, поэтому данные о влиянии препарата на способность управлять автомобилем и/или другими механизмами отсутствуют.

Формы выпуска

По 250 мг, 500 мг и 1000 мг во флаконах в упаковке № 1; по 500 мг и 1000 мг в бутылках в упаковке № 1.

Ацикловир-Белмед, таблетки 200 мг

Международное непатентованное название:

Ацикловир.
Aciclovir.

Состав

Каждая таблетка содержит *активное вещество*: ацикловира – 200 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусные препараты для системного применения. Нуклеозиды и нуклеотиды.

Код АТХ: J05AB01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противовирусный препарат – синтетический аналог нуклеозида тимидина. В инфицированных клетках, содержащих вирусную тимидинкиназу, происходит фосфорилирование и превращение в ацикловира монофосфат. Под влиянием гуанилатциклазы ацикловира монофосфат преобразуется в дифосфат и под действием нескольких клеточных ферментов – в трифосфат. Высокая избирательность действия и низкая токсичность для человека обусловлены отсутствием необходимого фермента для образования ацикловира трифосфата в интактных клетках макроорганизма. Ацикловира трифосфат, встраиваясь в синтезируемую вирусом ДНК, блокирует размножение вируса. Специфичность и весьма высокая селективность действия также обусловлены преимущественным накоплением препарата в клетках, пораженных вирусом герпеса. Высокоактивен в отношении вирусов Herpes simplex 1 и 2 типа, *Varicella zoster*, вируса Эпштейна-Барр. Умеренно активен в отношении цитомегаловируса. При герпесе предупреждает образование новых элементов сыпи, снижает вероятность кожной диссеминации и висцеральных осложнений, ускоряет образование корок, снижает боль в острой фазе опоясывающего герпеса. Оказывает иммуностимулирующее действие.

Фармакокинетика

Биодоступность при приеме внутрь составляет 15–30%. Пища значительного влияния на всасывание препарата не оказывает. При назначении ацикловира внутрь в дозе 200 мг 5 раз в сутки C_{max} составляет 0,7 мкг/мл. Связь с белками плазмы – 9–33%. Хорошо проникает в органы и ткани, в том числе в головной мозг, почки, легкие, печень, водянистую влагу, слезную жидкость, кишечник, мышцы, селезенку, грудное молоко, матку, слизистую оболочку и секрет влагалища, сперму, амниотическую жидкость, содержащее герпетических пузырьков. Проходит через гематоэнцефалический барьер; концентрация в

спинномозговой жидкости составляет 50% от таковой в крови. Проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком. Метаболизируется в печени с образованием 9-карбоксиметоксиметилгуанина. Период полувыведения составляет 3,3 ч. Выводится в основном почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции, причем 14% – в неизмененном виде. Менее 2% препарата выводятся с калом.

Показания к применению

- Лечение первичных и рецидивирующих инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом *Herpes simplex* (типа 1 и 2), включая генитальный герпес.
- Профилактика обострений рецидивирующих инфекций, вызванных вирусом *Herpes simplex* (типа 1 и 2) у пациентов с нормальным иммунным статусом.
- Профилактика первичных и рецидивирующих инфекций, вызванных вирусом *Herpes simplex* (типа 1 и 2) у пациентов с иммунодефицитом.
- Ветряная оспа, опоясывающий лишай.

Способ применения и дозы

При лечении инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных *Herpes simplex* 1 или 2, взрослым и детям старше 2 лет – по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней с интервалами в 4 ч в течение дня и с интервалом в 8 ч на ночь (при необходимости курс может быть продлен).

Для профилактики рецидивов инфекций, вызванных *Herpes simplex* 1 или 2 и при рецидиве заболевания – по 200 мг 4 раза в сутки каждые 6 ч. Продолжительность профилактического введения определяется продолжительностью периода риска.

При лечении инфекций, вызванных *Varicella zoster*, взрослым назначают по 800 мг 5 раз в сутки каждые 4 ч днем и с интервалом в 8 ч на ночь. Продолжительность лечения – 7 дней. Лечение ветряной оспы у иммунокомпетентных пациентов следует начинать в течение 24 часов после появления сыпи.

При тяжелом состоянии пациентов с ослабленным иммунитетом (например, после трансплантации костного мозга) или у пациентов с нарушением всасывания из кишечника предпочтительнее применять ацикловир внутривенно.

Дети

Лечение герпетической инфекции и профилактика герпеса у детей с ослабленным иммунитетом в возрасте от двух лет и старше следует использовать дозы, рекомендованные взрослым. У детей в возрасте до двух лет должна быть назначена половина дозы взрослого.

Лечение ветряной оспы: 6 лет и старше: ацикловир 800 мг 4 раза в день, 2–5 лет – 400 мг 4 раза в день, до 2-х лет – 200 мг 4 раза в день. Лечение следует продолжать в течение 5 дней. Доза может быть более точной – 20 мг/кг массы тела (но не более 800 мг) ацикловира 4 раза в день.

Данные о результатах лечения опоясывающего герпеса у иммунокомпетентных детей отсутствуют.

Пожилые

Следует учитывать вероятность нарушения функции почек у пожилых людей, поэтому доза должна быть скорректирована соответствующим образом. У пожилых пациентов, принимающих высокие пероральные дозы ацикловира, должна быть сохранена адекватная гидратация.

Дозирование при почечной недостаточности

При лечении инфекции, вызванной простым герпесом, у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) рекомендуется проводить коррекцию дозы: 200 мг ацикловира, 2 раза в день, примерно с 12-часовым интервалом.

При лечении опоясывающего герпеса рекомендуется корректировать дозу до 800 мг ацикловира, 2 раза в день, примерно с 12-часовым интервалом, для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) и 800 мг ацикловира 3 раза ежедневно, с интервалом примерно в 8 часов, у пациентов с умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина в пределах 10–25 мл/мин).

Профилактическое лечение при пересадке органов проводится в течение 6 недель.

Побочное действие

Со стороны системы крови: очень редко – анемия, лейкопения, тромбоцитопения;

Со стороны иммунной системы: редко – анафилаксия, крапивница, отек Квинке;

Со стороны ЦНС: часто – головная боль, головокружение, очень редко – возбуждение, спутанность сознания, тремор, атаксия, дизартрия, галлюцинации, психотические симптомы, судороги, сонливость, энцефалопатия, кома;

Со стороны органов дыхания: редко – одышка;

Со стороны желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарных путей: часто – тошнота, рвота, диарея, боли в животе; редко – обратимое повышение уровня билирубина и печеночных ферментов; очень редко – гепатит, желтуха;

Со стороны кожи и ее придатков: часто – зуд, сыпь, (в том числе фотосенсибилизация);

Со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко – острая почечная недостаточность, почечная колика, кристаллурия;

Прочие: повышенная утомляемость, лихорадка.

Противопоказания

Повышенная индивидуальная чувствительность к ацикловиру или валацикловиру, к любому из вспомогательных веществ.

Передозировка

Симптомы: головная боль, неврологические нарушения, одышка, тошнота, рвота, диарея, почечная недостаточность, летаргия, судороги, кома.

Лечение: поддержание жизненно важных функций, гемодиализ.

Особенности применения

Применение при беременности и лактации: применение ацикловира при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Для предупреждения образования кристаллов ацикловира в почечных канальцах рекомендуется прием большого количества жидкости в период лечения.

Пожилые пациенты и пациенты с почечной недостаточностью имеют повышенный риск развития неврологических побочных эффектов, эти реакции, как правило, обратимы после прекращения лечения. Длительные или повторные курсы лечения ацикловиrom лиц с ослабленным иммунитетом может привести к развитию штаммов вируса со сниженной чувствительностью к ацикловиру.

Лекарственное средство не влияет на способность управлять транспортными средствами и машинным оборудованием.

Меры предосторожности

При лечении генитального герпеса следует избегать половых контактов, поскольку ацикловир не предупреждает передачу герпеса половым путем.

В период применения препарата необходимо контролировать функцию почек.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

Пробенецид снижает канальцевую секрецию ацикловира, замедляя тем самым его выведение. При одновременном применении ацикловира с нефротоксичными препаратами увеличивается риск развития нефротоксического действия (особенно у пациентов с нарушенной функцией почек). Циметидин снижает почечный клиренс ацикловира. При одновременном применении ацикловира и иммуносупрессанта микофенолят мофетила увеличивается концентрация в плазме обоих лекарственных средств.

Условия хранения

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка

По 10 таблеток в контурную ячейковую или безъячейковую упаковку. Одну, две контурные упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: по 150 контурных ячейковых упаковок или 120 контурных безъячейковых упаковок с соответствующим количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона.

Бутаминофен,

мазь для наружного применения 20 мг/г

Международное непатентованное название: нет.

Состав

Активное вещество: бутаминофена – 20,0 мг/г.

Фармакотерапевтическая группа

Прочие противовирусные средства.

Код АТХ: J05AX.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Бутаминофен является антиоксидантом фенольной природы.

Лекарственное средство обладает противовирусной активностью при лечении герпетических заболеваний кожи и слизистых оболочек (герпес простой, опоясывающий, герпес половых органов). Способствует быстрому купированию воспалительного процесса, снижает зуд, отек, гиперемию, ускоряет образование корок, препятствует появлению свежих высыпаний. Предотвращает прогрессирование процесса, снижает вероятность кожной диссеминации.

Фармакокинетика

Бутаминофен плохо проникает через неповрежденную кожу и слизистые оболочки, вследствие этого препарат практически не обладает резорбтивным действием.

Показания к применению

Лекарственное средство применяют при герпетических заболеваниях кожи и слизистых оболочек (герпес лабиальный, генитальный, опоясывающий лишай).

Способ применения и дозы

Лекарственное средство наносят тонким слоем на очаги поражения 4–5 раз в день. Продолжительность курса лечения составляет не менее 14 дней (до исчезновения местных проявлений заболевания). Лечение препаратом необходимо продолжить еще в течение 3 дней после исчезновения признаков заболевания.

При тяжелом течении инфекции продолжительность курса лечения может быть увеличена до 3 недель.

Побочное действие

Впервые 10–15 мин после применения препарата может возникать ощущение легкого жжения в месте аппликации мази, которое, как правило, проходит самостоятельно и не требует отмены лекарственного средства. В редких случа-

ях возможно развитие реакции гиперчувствительности, проявляющейся гиперемией, отеком кожи и слизистых. При наличии указанных проявлений препарат следует отменить и назначить соответствующую терапию в зависимости от тяжести проявлений реакции гиперчувствительности.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к бутаминофену.

Передозировка

Явления передозировки при применении препарата не описаны.

Особенности применения

Лечение рекомендуется начинать при появлении самых первых признаков заболевания.

Применение во время беременности и в период лактации. Безопасность применения лекарственного средства при беременности и кормлении грудью не установлена.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и машинным оборудованием. Лекарственное средство не влияет на способность управлять транспортными средствами и машинным оборудованием.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Повышает эффективность терапии при совместном применении с мазью ацикловира. У больных с выраженными пузырьковыми и эрозивными высыпаниями рекомендуется назначение мази бутаминофеновой с мазью цинковой.

При необходимости возможно одновременное применение препарата в составе комплексной терапии с бензилпенициллином (в виде натриевой и новокаиновой соли), кларитромицином, метронидазолом, галазолином, кислотой ацетилсалициловой, алоэ, ФИБС, витаминами В₁, В₆, С.

Упаковка

По 3 г в тубы алюминиевые. Каждую тубу вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Валацикловир, таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг

Международное непатентованное название:

Валацикловир.
Valaciclovir.

Состав

Каждая таблетка содержит: *активные вещества* – валацикловир (в виде валацикловира гидрохлорида) – 500 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусные препараты для системного применения. Нуклеозиды и нуклеотиды.

Код АТХ: J05AB11.

Фармакологические свойства

Противовирусное, противогерпетическое средство.

Фармакодинамика

Механизм действия: Валацикловир является ингибитором ДНК-полимеразы нуклеозидного аналога. Валацикловир гидрохлорид быстро превращается в ацикловир, который продемонстрировал противовирусную активность в отношении ВПГ типов 1 (ВПГ-1) и 2 (ВПГ-2) и ВЗВ в культуре клеток и в естественных условиях.

Ингибирующая активность ацикловира является весьма избирательной из-за его близости к киназе тимидина фермента (ТК), кодируемой ВПГ и ВЗВ. Этот вирусный фермент превращает ацикловир в ацикловир монофосфат нуклеотидный аналог. Монофосфат далее преобразуется в дифосфат с помощью киназы клеточного гуанилата и в трифосфат с помощью ряда клеточных ферментов. В биохимических анализах ацикловир трифосфат ингибирует репликацию вирусного ДНК герпеса. Это достигается 3 способами: 1) конкурентное ингибирование вирусной ДНК-полимеразы, 2) включение и прекращение растущей вирусной цепи ДНК, и 3) инактивация вирусной ДНК-полимеразы. Большая противовирусная активность ацикловира в отношении ВПГ, сравниваемая с ВЗВ, связана с его более эффективным фосфорилированием вирусными ТК.

Противовирусная активность: Количественная связь между восприимчивостью культуры клеток вирусов герпеса к противовирусным препаратам и клиническому ответу на терапию не была установлена у людей, и тестирование чувствительности вируса не было стандартизировано. Результаты теста на чувствительность, выраженные в концентрации препарата, необходимого для подавления до 50% роста вируса в культуре клеток (ЕС50), сильно различаются в зависимости от ряда факторов. Используя пробы снижения тромбоцитов, определили, что ЕС50 значения против изолятов вируса простого герпеса находятся в диапазоне от

0,09 до 60 μM (от 0,02 до 13,5 мкг / мл), для ВПГ-1 и от 0,04 до 44 μM (от 0,01 до 9,9 мкг/мл), для ВПГ-2 ЕС50 значения для ацикловира против большинства лабораторных штаммов и клинических изолятов ВЗВ находятся в диапазоне от 0,53 до 48 μM (от 0,12 до 10,8 мкг / мл). Ацикловир также демонстрирует активность в отношении вакцинного штамма Ока ВЗВ со средним ЕС50 6 μM (1,35 мкг/мл).

Сопrotивление: Сопrotивление ВПГ и ВЗВ к ацикловиру может возникнуть в результате качественных и количественных изменений в вирусном ТК и / или ДНК-полимеразе. Клинические изоляты ВЗВ со сниженной чувствительностью к ацикловиру были найдены у пациентов со СПИДом. В этих случаях, ТК-дефицитные мутанты ВЗВ были восстановлены. Сопrotивление ВПГ и ВЗВ к ацикловиру происходит с помощью тех же механизмов. Хотя большинство ацикловир -резистентных мутантов изолированы, пациенты с ослабленным иммунитетом являются ТК-дефицитными мутантами. Другие мутанты, связанные с вирусным геном ТК (ТК частичный и ТК измененный), ДНК-полимеразы были также изолированы. ТК-отрицательные мутанты могут вызвать серьезные заболевания у пациентов с иммунодефицитом. Возможность резистентности вируса к валацикловиру (и, следовательно, к ацикловиру) следует рассматривать у пациентов, которые показывают плохой клинический ответ во время терапии.

Фармакокинетика

Фармакокинетика у взрослых пациентов:

Поглощение и биодоступность: После перорального приема валацикловир гидрохлорид быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и почти полностью превращается в ацикловир и L-валин в результате метаболизма при «первом прохождении» через кишечник и/или печеночном метаболизме. Абсолютная биодоступность ацикловира после приема валацикловир гидрохлорида составляет $54,5\% \pm 9,1\%$, как это определено после приема дозы 1 грамма валацикловир гидрохлорида и 350 мг внутривенного ацикловира у 12 здоровых добровольцев. Биодоступность ацикловира при приеме валацикловир гидрохлорида недооценивается при приеме с пищей (через 30 минут после завтрака в 873 ккал, содержащего 51 г жира).

Фармакокинетические параметры ацикловира, оценивающие последующий прием валацикловир гидрохлорида у здоровых взрослых добровольцев, представлены в таблице 1. Наблюдалось меньшее дозопропорциональное увеличение максимальной концентрации ацикловира (C_{max}) и площади фармакокинетической кривой ацикловира (AUC) после приема однократной и многократной дозы (4 раза в день) валацикловир гидрохлорида от 250 мг до 1 грамма.

Не наблюдалось накопления ацикловира после приема валацикловира в рекомендуемых режимах дозирования у взрослых пациентов с нормальной функцией почек.

* Принимается 4 раза в день в течение 11 дней.

ND = не сделано.

Распределение: Связывание валацикловира с белками плазмы крови человека колеблется от 13,5% до 17,9%. Связывание ацикловира с белками плазмы крови человека варьируется от 9% до 33%.

Таблица 1.

Средние (\pm стандартное отклонение (SD)) фармакокинетические параметры ацикловира в плазме после приема валацикловира гидрохлорида у здоровых взрослых добровольцев

Доза	Прием однократной дозы (N = 8)		Прием многократных доз* (N = 24, 8 в группе лечения)	
	C _{max} (\pm SD) (мкг/мл)	AUC (\pm SD) (ч*мкг/мл)	C _{max} (\pm SD) (мкг/мл)	AUC (\pm SD) (ч*мкг/мл)
100 мг	0,83 (\pm 0,14)	2,28 (\pm 0,40)	ND	ND
250 мг	2,15 (\pm 0,50)	5,76 (\pm 0,60)	2,11 (\pm 0,33)	5,66 (\pm 1,09)
500 мг	3,28 (\pm 0,83)	11,59 (\pm 1,79)	3,69 (\pm 0,87)	9,88 (\pm 2,01)
750 мг	4,17 (\pm 1,14)	14,11 (\pm 3,54)	ND	ND
1.000 мг	5,65 (\pm 2,37)	19,52 (\pm 6,04)	4,96 (\pm 0,64)	15,70 (\pm 2,27)

Метаболизм: Валацикловир превращается в ацикловир и L-валин в результате метаболизма при «первом прохождении» через кишечник и/или печеночном метаболизме. Ацикловир в небольшой степени превращается в неактивные метаболиты альдегидоксидазой, алкогольем и альдегиддегидрогеназой. Ни ацикловир, ни валацикловир не метаболизируются ферментами цитохром P450. Плазменные концентрации непрореагировавшего валацикловира являются низкими и преходящими, как правило, не поддающимися количественному измерению через 3 часа после введения. Пиковые плазменные концентрации валацикловира, как правило, составляют менее 0,5 мкг/мл при всех дозах. После однократного приема 1 грамма валацикловира гидрохлорида наблюдаемые средние плазменные концентрации валацикловира составляли 0,5, 0,4 и 0,8 мкг/мл у пациентов с нарушением функции печени, почечной недостаточностью и у здоровых добровольцев, получавших сопутствующий циметидин и пробенецид, соответственно.

Выведение: После перорального приема одной дозы 1 грамма радиоактивно меченого валацикловира 4 здоровыми испытуемыми, 46% и 47% от введенной радиоактивности было обнаружено в моче и кале, соответственно, более чем через 96 часов. Ацикловир составлял 89% радиоактивности, выводимой с мочой. Почечный клиренс ацикловира после приема разовой дозы 1 грамма валацикловира гидрохлорида у 12 здоровых добровольцев составлял приблизительно 255 ± 86 мл/мин, что составляет 42% от общего числа кажущегося плазменного клиренса ацикловира. Период полувыведения ацикловира из плазмы обычно составляет от 2,5 до 3,3 часа во всех исследованиях валацикловира гидрохлорида у добровольцев с нормальной функцией почек.

Конкретные группы населения:

Почечная недостаточность: Для пациентов с почечной недостаточностью рекомендуется снижение дозы препарата. После введения валацикловира ги-

дрохлорида добровольцам с ХПН средний период полувыведения ацикловира составляет около 14 часов. Во время гемодиализа период полувыведения ацикловира составляет около 4 часов. Примерно треть ацикловира в организме удаляется при диализе в течение 4-часового сеанса гемодиализа. Кажущийся плазменный клиренс ацикловира у диализных пациентов составлял $86,3 \pm 21,3$ мл/мин/1,73 м² по сравнению с $679,16 \pm 162,76$ мл/мин/1,73 м² у здоровых добровольцев.

Поражение печени: Прием валацикловир гидрохлорида пациентами с умеренным (подтвержденный биопсией цирроз) или тяжелым (с и без асцита и подтвержденный биопсией цирроз печени), заболеванием печени показал, что скорость, но не степень превращения валацикловира в ацикловир уменьшается, и период полураспада ацикловира не меняется. Для пациентов с циррозом печени изменение дозировки не рекомендуется.

ВИЧ-инфекция: У 9 больных с ВИЧ-инфекцией и клетками CD4+ <150 клеток/мм³, которые получали валацикловир гидрохлорид в дозе 1 г 4 раза в день в течение 30 дней, фармакокинетика валацикловира и ацикловира не отличается от наблюдаемой у здоровых добровольцев.

Гериатрия: После однократного приема 1 грамма валацикловир гидрохлорида здоровыми гериатрическими добровольцами период полувыведения ацикловира составлял $3,11 \pm 0,51$ часа по сравнению с $2,91 \pm 0,63$ часа у здоровых молодых добровольцев. Фармакокинетика ацикловира после перорального приема однократной и многократных доз валацикловир гидрохлорида у гериатрических добровольцев изменялась с функцией почек. Снижение дозы может потребоваться у гериатрических пациентов в зависимости от состояния функции почек.

Педиатрия: Фармакокинетика ацикловира оценивалась в общей сложности у 98 педиатрических пациентов (от 1 месяца до <12 лет) после приема первой дозы подготовленной пероральной суспензии валацикловира фармакокинетические параметры ацикловира после 20 мг/кг приводятся в таблице 2.

Таблица 2.

(±SD) Фармакокинетические параметры ацикловира в плазме после приема первой дозы 20 мг / кг пероральной суспензии валацикловира у педиатрических пациентов по сравнению с приемом разовой дозы 1 грамма валацикловир гидрохлорида у взрослых пациентов

Параметр	Педиатрические пациенты (20 мг/кг пероральная суспензия)			Взрослые пациенты 1г твердой дозы валацикловир гидрохлорида (N = 15)
	1-<2 лет (N=6)	2-<6 лет (N=12)	6-<12 лет (N=8)	
AUC(мкг*ч/мл)	14,4(±6,26)	10,1(±3,35)	13,1(±3,43)	17,2(±3,10)
C _{max} (МКГ/МЛ)	4,03(±1,37)	3,75(±1,14)	4,71(±1,20)	4,72(±1,37)

Лекарственные взаимодействия: При совместном приеме валацикловир гидрохлорида с антацидами, циметидином и/или пробеницидом, дигоксином или тиазидными диуретиками пациентами с нормальной функцией почек, последствия не считаются клинически значимыми (см. ниже). Поэтому при совместном приеме валацикловир гидрохлорида с этими препаратами у пациентов с нормальной функцией почек коррекция дозы не требуется.

Ацтациды: Фармакокинетика ацикловира после однократного приема валацикловир гидрохлорида (1 г) осталась без изменений при одновременном приеме однократной дозы антацидов (Al^{3+} и Mg^{2+}).

Циметидин: C_{max} и AUC ацикловира после одной дозы валацикловир гидрохлорида (1 г) увеличились на 8 % и 32% соответственно, после приема однократной дозы циметидина (800 мг).

Циметидин плюс Пробенецид: C_{max} и AUC ацикловира после одной дозы валацикловир гидрохлорида (1 г) увеличились на 30% и 78% соответственно, после приема комбинации циметидина и пробенецида, в основном за счет снижения почечного клиренса ацикловира.

Дигоксин: Фармакокинетика дигоксина не была затронута при одновременном приеме валацикловир гидрохлорида 1 г 3 раза в день, фармакокинетика ацикловира после однократного приема валацикловир гидрохлорида (1 г) не изменилась при одновременном приеме дигоксина (2 дозы по 0,75 мг).

Пробенецид: C_{max} и AUC ацикловира после одной дозы валацикловир гидрохлорида (1 г) увеличились на 22% и 49% соответственно, после приема пробенецида (1 грамм).

Тиазидные диуретики: Фармакокинетика ацикловира после однократного приема валацикловир гидрохлорида (1 г) осталась без изменений при одновременном приеме нескольких доз тиазидных диуретиков.

Показания к применению

Взрослые пациенты:

Простой герпес (герпес губ): Валацикловир таблетки предназначены для лечения простого герпеса (герпес губ). Эффективность валацикловир гидрохлорида, начиная от развития клинических проявлений простого герпеса (например, папулы, пузырьки или язвы), не была установлена.

Генитальный герпес: Первый эпизод: Валацикловир таблетки, показаны для лечения начального периода генитального герпеса у иммунокомпетентных взрослых. Эффективность лечения валацикловир гидрохлоридом через 72 часа после появления симптомов заболевания не была установлена. **Рецидив генитального герпеса:** Валацикловир таблетки показаны для лечения рецидивов генитального герпеса у иммунокомпетентных взрослых. Эффективность лечения валацикловир гидрохлоридом более чем через 24 часа после появления симптомов не была установлена. **Подавляющая терапия генитального герпеса:** Валацикловир таблетки показаны для подавляющей терапии хронических повторяющихся эпизодов генитального герпеса у иммунокомпетентных пациен-

тов и у ВИЧ-инфицированных взрослых. Эффективность и безопасность применения валацикловир гидрохлорида для подавления генитального герпеса за 1 год у иммунокомпетентных больных и за 6 месяцев у ВИЧ-инфицированных пациентов не установлена.

Сокращение риска передачи генитального герпеса: Валацикловир таблетки показаны для снижения передачи генитального герпеса у иммунокомпетентных взрослых. Эффективность валацикловир гидрохлорида для снижения передачи генитального герпеса за 8 месяцев у дискордантных пар не была установлена. Эффективность валацикловир гидрохлорида для снижения передачи генитального герпеса у людей с многочисленными партнерами и у негетеросексуальных пар не была установлена.

Опоясывающий герпес: Валацикловир таблетки показаны для лечения опоясывающего герпеса (опоясывающий лишай) у иммунокомпетентных взрослых. Эффективность валацикловир гидрохлорида при использовании его более чем через 72 часа после появления сыпи, а также эффективность и безопасность применения валацикловир гидрохлорида для лечения опоясывающего герпеса не были установлены.

Применение в педиатрической практике

Простой герпес (герпес губ): Валацикловир таблетки, показаны для лечения простого герпеса (герпес губ) у педиатрических пациентов 12 лет и старше. Эффективность валацикловир гидрохлорида после развития клинических проявлений простого герпеса (например, папулы, пузырьки или язвы) не была установлена.

Ветряная оспа: Валацикловир таблетки, показаны для лечения ветряной оспы у иммунокомпетентных педиатрических пациентов от 2 лет и старше. Лечение таблетками валацикловира следует начинать в течение 24 часов после появления сыпи.

Ограничения к применению препарата:

Эффективность и безопасность применения таблеток валацикловира, не были установлены у:

- Пациентов с ослабленным иммунитетом, кроме как для подавления генитального герпеса у ВИЧ-инфицированных пациентов с CD4+клетками >100 клеток/мм³;
- Пациентов младше 12 лет с простым герпесом (герпес губ);
- Пациентов старше 2 лет или 18 лет и старше с ветрянкой;
- Пациентов младше 18 лет с генитальным герпесом;
- Пациентов младше 18 лет при опоясывающем герпесе;
- Поворожденных и младенцев при подавляющей терапии вируса простого герпеса.

Способ применения и дозы

Валацикловир таблетки, могут приниматься без учета приема пищи.

Валацикловир пероральная суспензия (25 мг/мл и 50 мг/мл) может быть приготовлена из таблеток валацикловир 500 мг для использования у педиатрических пациентов, для которых не подходит твердая лекарственная форма.

Дозировка для взрослых

Простой герпес (герпес губ): Рекомендуемая доза валацикловир гидрохлорида для лечения простого герпеса составляет 2 грамма два раза в день в течение 1 дня с интервалом в 12 часов. Терапия должна быть начата как можно скорее при появлении признаков герпеса (например, покалывание, зуд или жжение).

Генитальный герпес

Первый эпизод: Рекомендуемая дозировка валацикловир гидрохлорида для лечения начального периода генитального герпеса составляет 1 грамм два раза в день в течение 10 дней. Терапия наиболее эффективна при приеме внутрь в течение 48 часов с момента появления признаков и симптомов заболевания.

Периодические эпизоды: Рекомендуемая дозировка валацикловир гидрохлорида для лечения рецидивирующего генитального герпеса составляет 500 мг два раза в день в течение 3 дней. Лечение необходимо начинать при первых признаках заболевания.

Подавляющая терапия: Рекомендуемая доза валацикловир гидрохлорида при хронической подавляющей терапии рецидивирующего генитального герпеса составляет 1 грамм один раз в день у пациентов с нормальной иммунной функцией. У пациентов, имеющих в анамнезе не более 9 рецидивов в год альтернативная доза составляет 500 мг один раз в день.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с CD4+клетками >100 клеток/мм³ рекомендуемая доза валацикловир гидрохлорида при хронической подавляющей терапии рецидивирующего генитального герпеса составляет 500 мг два раза в день.

Сокращение риска передачи: Рекомендуемая доза валацикловир гидрохлорида для снижения передачи генитального герпеса у пациентов, имеющих в анамнезе не более 9 рецидивов в год составляет 500 мг один раз в день для партнера-носителя.

Опоясывающий герпес: Рекомендуемая дозировка валацикловир гидрохлорида для лечения опоясывающего герпеса составляет 1 грамм 3 раза в день в течение 7 дней. Терапия должна быть начата как можно скорее при появлении признаков или симптомов опоясывающего герпеса и является наиболее эффективной при ее начале в течение 48 часов с момента появления сыпи.

Дозировка в педиатрической практике:

Простой герпес (герпес губ): Рекомендуемая доза валацикловир гидрохлорида для лечения герпеса у детей 12 лет и старше составляет 2 грамма два раза в день в течение 1 дня с интервалом 12 часов.

Терапия должна быть начата как можно скорее при появлении признаков простого герпеса (например, покалывание, зуд или жжение).

Ветряная оспа: Рекомендуемая дозировка валацикловир гидрохлорида для лечения ветряной оспы у иммунокомпетентных педиатрических пациентов от 2 до 18 лет составляет 20 мг/кг 3 раза в день в течение 5 дней. Общая доза не должна превышать 1 грамм при приеме 3 раза в день. Терапия должна быть начата как можно скорее при появлении признаков или симптомов заболевания.

Пациенты с почечной недостаточностью

Рекомендации по дозировке для взрослых пациентов со сниженной функцией почек представлены в таблице 3 (рекомендации не подходят для использования валацикловир гидрохлорида у педиатрических пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин/1,73 м²).

Таблица 3

Рекомендации по дозировке валацикловир гидрохлорида для взрослых пациентов с и почечной недостаточностью

Признаки	Режим нормальной дозировки (Клиренс креатинина >50 мл/мин)	Клиренс креатинина (мл/мин)		
		30–49	10–29	<10
Простой герпес (Герпес губ). Лечение не должно быть более чем 1 день.	Две дозы по 2 г с интервалом 12 часов	Две дозы по 1 г с интервалом 12 часов	Две дозы по 1 г с интервалом 12 часов	Однократная доза по 500 мг
Генитальный герпес: начальный эпизод.	1 г каждые 12 часов	Нет редукации	1 г каждые 24 часа	500 мг каждые 24 часа
Генитальный герпес: повторные эпизоды.	500 мг каждые 12 часов	Нет редукации	500 мг каждые 24 часа	500 мг каждые 24 часа
Генитальный герпес: подавляющая терапия иммунокомпетентные пациенты.	1 г каждые 24 часа	Нет редукации	500 мг каждые 24 часа	500 мг каждые 24 часа
Альтернативные дозы для больных с нормальным иммунитетом < 9 рецидивами/год.	500 мг каждые 24 часа	Нет редукации	500 мг каждые 48 часов	500 мг каждые 48 часов
ВИЧ-инфицированные пациенты.	500 мг каждые 12 часов	Нет редукации	500 мг каждые 24 часа	500 мг каждые 24 часа
Опоясывающий герпес.	1 г каждые 8 часов	1 г каждые 12 часов	1 г каждые 24 часа	500 мг каждые 24 часа



Гемодиализ: Пациенты, нуждающиеся в гемодиализе, должны получать рекомендуемые дозы валацикловира гидрохлорида после гемодиализа. Во время гемодиализа период полувыведения ацикловира после приема валацикловира гидрохлорида составляет около 4 часов. Около трети ацикловира в организме удаляется при диализе в течение 4-часового сеанса гемодиализа.

Перитонеальный диализ: Не имеется информации, относящейся к приему валацикловира гидрохлорида у пациентов, получающих перитонеальный диализ. Изучалось влияние хронического амбулаторного перитонеального диализа (ХАПД) и непрерывной артериовенозной гемофильтрации с сопутствующим гемодиализом (CAVHD) на фармакокинетику ацикловира. Удаление ацикловира после ХАПД и CAVHD менее выражено, чем при гемодиализе, и фармакокинетические параметры напоминают параметры у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ХПН), не получающих гемодиализ. Таким образом, нет необходимости в дополнительных дозах валацикловира гидрохлорида при ХАПД или CAVHD.

Побочное действие

В результате клинических испытаний были выявлены следующие побочные реакции.

У взрослых

Острая почечная недостаточность и побочные эффекты со стороны нервной системы не являются общими, но могут быть серьезными у некоторых пациентов, принимающих таблетки Валацикловира. Побочные эффекты со стороны нервной системы включают агрессивное поведение, неустойчивость движений, шаткость походки, спутанность сознания, речи, галлюцинации, судороги. Нарушения со стороны почек и проблемы со стороны нервной системы наблюдаются у пациентов, у которых уже есть заболевания почек, а также у пожилых пациентов, у которых функция почек снижена из-за возраста. К общим побочным реакциям у взрослых относятся: головная боль, тошнота, боль в животе, рвота и головокружение. Побочные реакции у ВИЧ-инфицированных взрослых: головная боль, усталость и сыпь. Эти побочные реакции обычно умеренны и не вынуждают пациентов прекращать прием таблеток Валацикловира. Другие, менее распространенные, побочные реакции у взрослых: болезненные менструации у женщин, боли в суставах, депрессия, повышение уровня щелочной фосфатазы, повышение АЛТ, АСТ, снижение количества нейтрофилов и снижение количества тромбоцитов, назофарингит и инфекции верхних дыхательных путей.

Педиатрические пациенты в возрасте от 12 до 18 лет: головная боль, тошнота.

Педиатрические пациенты в возрасте от 1 месяца до 12 лет: диарея, гипертермия, обезвоживание, вирус простого герпеса и насморк. Не наблюдалось клинически значимых изменений лабораторных показателей.

Кроме того, наблюдались следующие побочные реакции в ходе пострегистрационного применения валацикловира гидрохлорида:

Аллергические реакции: острые реакции гиперчувствительности, включая анафилактический шок, отёк Квинке, одышка, зуд, сыпь и крапивница.

Со стороны центральной нервной системы: агрессивное поведение, возбуждение, атаксия, кома, спутанность сознания; помутнение сознания, дизартрия, энцефалопатия, мании и психоз, в том числе слуховые и зрительные галлюцинации, судороги, тремор.

Со стороны органа зрения: зрительные нарушения.

Со стороны желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы: диарея, аномалии ферментов печени, гепатит.

Со стороны мочевыделительной системы: почечная недостаточность, почечная боль (может быть связано с почечной недостаточностью).

Гематологические показатели: тромбоцитопения, апластическая анемия, лейкоцитокластический васкулит, *тромбоцитопенический акроангиотромбоз/гемолитический уремический синдром.*

Со стороны кожных покровов: эритема, сыпь, включая фотосенсибилизацию, алопеция.

Прочие: отек лица, гипертония, тахикардия.

Противопоказания

Валацикловир гидрохлорид противопоказан пациентам с клинически значимыми реакциями гиперчувствительности (например, анафилаксия) на валацикловир, ацикловир или любой компонент препарата.

Передозировка

Следует соблюдать осторожность для предотвращения случайной передозировки. Осадки ацикловира в почечных канальцах могут наблюдаться из-за повышенной растворимости (2,5 мг/мл) в интратубулярной жидкости. В случае острой почечной недостаточности и анурии пациенту может помочь гемодиализ при восстановлении функции почек.

Меры предосторожности

Тромбоцитопенический акроангиотромбоз/гемолитический уремический синдром в некоторых случаях приводящие к смерти, наблюдались у пациентов с ВИЧ-инфекцией, а также у реципиентов с аллогенной трансплантацией костного мозга и почечного трансплантата, участвующих в клинических исследованиях валацикловир гидрохлорида в дозе 8 г в сутки.

Лечение валацикловир гидрохлоридом должно быть немедленно прекращено при наблюдении клинических признаков, симптомов и лабораторных отклонений в соответствии с тромбоцитопеническим акроангиотромбозом/гемолитическим уремическим синдромом.

Острая почечная недостаточность: Случаи острой почечной недостаточности были зарегистрированы у:

- пациентов пожилого возраста с или без снижения функции почек. Следует соблюдать осторожность при назначении валацикловир гидрохлорида гериатрическим пациентам, для людей с нарушенной функцией почек рекомендуется снижение дозы;

- пациентов с основными заболеваниями почек, которые получали валацикловир гидрохлорид выше рекомендуемых доз для уровня функции их почек. Пациентам с почечной недостаточностью при назначении валацикловир гидрохлорида рекомендуется снижение дозы;

- пациентов, получающих другие нефротоксические препараты. Следует соблюдать осторожность при назначении валацикловир гидрохлорида пациентам, принимающим потенциально нефротоксические препараты;

- пациентов без соответствующей гидратации. Осадки ацикловира в почечных канальцах могут наблюдаться при повышенной растворимости (2,5 мг/мл) в интратубулярной жидкости. Соответствующая гидратация должна поддерживаться у всех пациентов.

Центральная нервная система

Побочные реакции центральной нервной системы, в том числе возбуждение, галлюцинации, спутанность сознания, бред, судороги и энцефалопатия, были зарегистрированы у взрослых и педиатрических пациентов с или без сниженной функции почек и у пациентов с сопутствующими заболеваниями почек, которые получали большие рекомендуемые дозы валацикловир гидрохлорид для уровня функции их почек. Пожилые пациенты вполне вероятно могут иметь побочные реакции центральной нервной системы. Прием валацикловир гидрохлорида должен быть прекращен при появлении неблагоприятных реакций центральной нервной системы.

Применение в педиатрии:

Эффективность и безопасность применения валацикловира не были установлены у педиатрических пациентов:

- младше 12 лет с простым герпесом;
- младше 18 лет с генитальным герпесом;
- младше 18 лет при опоясывающем герпесе;
- младше 2 лет с ветряной оспой;
- у новорожденных с подавляющей терапией после герпетической инфекции.

Гериатрическое использование

У пожилых пациентов наблюдается снижение функции почек и требуется снижение дозы препарата. У пациентов пожилого возраста также чаще встречаются неблагоприятные побочные реакции со стороны почек и центральной нервной системы.

Нарушения функции почек:

При назначении валацикловир гидрохлорида пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется снижение дозы.

Применение во время беременности и в период лактации

Не проводилось никаких соответствующих и хорошо контролируемых исследований валацикловир гидрохлорида или ацикловира у беременных женщин. На основе перспективных данных регистра беременных у 749 беременных женщин общий уровень врожденных дефектов у младенцев, подвергавшихся воздействию ацикловира внутриматрично, такой же, как у младенцев в общей популяции населения. Валацикловир гидрохлорид следует применять

во время беременности, только если потенциальная выгода оправдывает потенциальный риск для плода.

Перспективный эпидемиологический регистр использования ацикловира во время беременности был создан в 1984 году и завершен в апреле 1999 года. В него были включены 749 беременных женщин, подвергшихся системному приему ацикловира в течение первого триместра беременности, зарегистрировано 756 результатов. Встречаемость врожденных дефектов приблизительно равна им же в общей популяции. Тем не менее, небольшой размер регистра недостаточен, чтобы оценить риск для менее распространенных дефектов или признать надежными и окончательными выводы относительно безопасности ацикловира у беременных женщин и их развивающихся эмбрионов.

При исследовании на животных тератогенного воздействия препарата не было выявлено.

Атдикловир, основной метаболит валацикловира, экскретируется с грудным молоком. После назначения валацикловира внутрь в дозе 500 мг C_{\max} ацикловира в грудном молоке в 0,5–2,3 раза (в среднем в 1,4 раза) превышала соответствующие концентрации в крови матери. Отношение AUC ацикловира, находящегося в грудном молоке, к AUC ацикловира в плазме матери составляло 1,4–2,6 (в среднем 2,2). Среднее значение концентрации ацикловира в грудном молоке – 2,24 мкг/мл. При назначении кормящей матери валацикловира в дозе 500 мг 2 раза в день ребенок подвергнется такому же воздействию ацикловира, как при приеме его внутрь в дозе около 0,61 мг/кг/день. Валацикловир в неизменном виде не определяется в крови и грудном молоке матери или моче ребенка. Валацикловир следует назначать кормящим женщинам с осторожностью, только в случае необходимости.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами:

Препарат не влияет на способность к управлению автотранспортом и на занятия видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Клинически значимых взаимодействий у пациентов с нормальной функцией почек не установлено. Циметидин и пробенецид (по отдельности или вместе) после приема валацикловира при однократной дозе 1000 мг повышают C_{\max} и AUC и снижают почечный клиренс ацикловира. Фармакокинетика валацикловира не меняется при одновременном приеме с дигоксином, алюминий/магнийсодержащими антацидами, тиазидными диуретиками. Нефротоксичные препараты повышают риск развития почечной недостаточности и нарушений со стороны ЦНС.

Клинически значимого взаимодействия препарата с пищей не выявлено.

Упаковка

По 10 или по 20 таблеток в банки. Каждую банку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

ОКСОЛИН, мазь для местного применения 2,5 мг/г

Международное непатентованное название: отсутствует.

Состав

1 г мази содержит: *активное вещество* – оксолин – 2,5 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные препараты для наружного применения. Противовирусные препараты.

Код АТХ: D06BB.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Лечебное действие обусловлено содержанием 1,2,3,4-тетраоксо-1,2,3,4-тетрагидронафталина дигидрата, который обладает широким спектром противовирусной активности. Оказывает вирулицидное действие на вирус гриппа при непосредственном контакте с вирусосодержащим материалом, препятствует репликации вируса в клетках. К действию оксолина чувствительны *Herpes simplex*, *Herpes zoster*, аденовирусы.

При нанесении 0,25% мази на слизистые оболочки препарат не оказывает резорбтивного токсического действия и местнораздражающего действия.

Фармакокинетика

При нанесении на кожу всасывается около 5% препарата, на слизистую оболочку – 20%. В организме не кумулирует и выводится в основном почками в течение суток.

Показания к применению

Мазь показана для профилактики гриппа, а также для лечения ринитов вирусной этиологии.

Способ применения и дозы

Местно. С целью индивидуальной профилактики гриппа мазь применяют путем ежедневного смазывания слизистой оболочки носа 2 раза в день (утром и вечером) в период эпидемической вспышки гриппа (на протяжении 25 дней) или при контакте с больным гриппом.

Для лечения вирусного ринита мазью смазывают слизистую оболочку носа 2–3 раза в день на протяжении 3–4 дней.

Побочное действие

В отдельных случаях в месте нанесения мази возможны гиперемия и зуд слизистых оболочек, скоропроходящее чувство жжения, ринорея. Эти явления

вскоре проходят самостоятельно без дополнительного лечения или отмены лекарственного средства.

Противопоказания

Повышенная индивидуальная чувствительность к лекарственному средству.

Передозировка

Случаев передозировки при применении лекарственного средства не описано.

Особенности применения

Мазь не предназначена для применения при вирусных поражениях глаз.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Негативных проявлений при совместном применении с другими лекарственными средствами не выявлено.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2°С до 8°С.

Срок годности

2 года.

Упаковка

По 15 г в тубах. Каждую тубу вместе с инструкцией по применению помещают в пачку.

Ремантадин-Белмед, таблетки 50 мг

Международное непатентованное название:

Римантадин.
Rimantadine.

Состав

Каждая таблетка содержит: *активное вещество* – ремантадин – 50 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусные препараты для системного применения. Циклические амины.

Код АТХ: J05AC02.

Фармакологические свойства*Фармакодинамика*

Ремантадин эффективен в отношении различных штаммов вируса гриппа А (особенно А 2 типа). Активен в отношении вирусов клещевого энцефалита (центрально-европейского и российского весенне-летнего), которые принадлежат к группе арбовирусов семейства *Flaviviridae*.

Ремантадин ингибирует репликацию вируса на ранних стадиях цикла, возможно, нарушая формирование вирусной оболочки. Генетические исследования показали, что важно значение в противовирусном действии ремантадина в отношении вируса гриппа А имеет специфический белок гена М2 вириона. *In vitro* ремантадин ингибирует репликацию всех трех выделенных у человека антигенных подтипов вируса гриппа А – Н1N1, Н2N2 и Н3N2. Ремантадин не влияет на иммуногенетические свойства инактивированной вакцины гриппа А. Корреляция между чувствительностью вируса гриппа А к ремантадину *in vitro* и клинической эффективностью препарата не установлена.

Ремантадин оказывает антитоксическое действие при гриппе, вызванном вирусом В. Не эффективен при других ОРВИ.

В результате применения ремантадина возможно появление штаммов вируса гриппа А, резистентных к действию ремантадина. Данные резистентные штаммы могут вызывать развитие гриппа с типичной клинической симптоматикой у лиц из группы контакта. Наблюдалось развитие устойчивости к ремантадину у штаммов вирусов сезонного и пандемического гриппа у пациентов, получавших ремантадин. Замена хотя бы в одной из пяти аминокислот в трансмембранном домене М2 обуславливает развитие резистентности к ремантадину. Наиболее частые замены, вызывающие развитие резистентности вирусов типа IIIIN1 и Н3N2 к ремантадину, связаны с S31N, реже они обусловлены заменами в А30F, V27A, V30A и L26F. Было показано, что вирусы гриппа А (MINI) (S-OIV), которые были резистентны к ремантадину, содержали замены в S31N. Следует

учитывать местные рекомендации о резистентности вирусов гриппа к противовирусным средствам.

Фармакокинетика

Ремантадин хорошо, но медленно абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Связь с белками плазмы – около 40%. Максимальная плазменная концентрация при приеме 100 мг 1 раз в сутки составляет 74 нг/мл (от 45 нг/мл до 138 нг/мл), а при приеме 100 мг 2 раза в сутки – 416 нг/мл. Большая часть препарата интенсивно метаболизируется в печени. Период полувыведения из плазмы крови составляет 24–36 ч. Выводится с мочой: менее 25% дозы в неизменном виде, около 20% – в виде гидроксильных метаболитов. При почечной недостаточности период полувыведения увеличивается приблизительно в 2 раза. У лиц с почечной недостаточностью и у лиц пожилого возраста может накапливаться в токсических концентрациях, если доза не корректируется пропорционально уменьшению клиренса креатинина.

Показания к применению

Раннее лечение и профилактика гриппа у взрослых и детей старше 7 лет; профилактика гриппа в период эпидемий у взрослых.

Способ применения и режим дозирования

Принимают внутрь после еды, запивая водой. Лечение гриппа следует начинать в течение 24–48 часов после появления симптомов болезни.

В качестве лечебного средства при гриппе ремантадин назначают по одной из следующих схем:

Схема 1

Взрослым: в 1-й день – по 100 мг 3 раза в сутки; во 2-й и 3-й дни – по 100 мг 2 раза в сутки; в 4-й и 5-й дни – по 100 мг 1 раз в сутки. В 1-й день заболевания возможно назначение препарата по 150 мг 2 раза в сутки или 300 мг на 1 прием.

Схема 2

Взрослым: 100 мг (две таблетки по 50 мг) 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Детям в возрасте от 7 до 10 лет назначают по 50 мг 2 раза в сутки; 11–14 лет – по 50 мг 3 раза в сутки; курс лечения – 5 дней.

Для профилактики гриппа ремантадин назначают по 50 мг 1 раз в сутки в течение 10–15 дней. По назначению лечащего врача возможно увеличение дозы для взрослых до 100 мг два раза в день.

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина от 5 до 29 мл/мин) или почечной недостаточностью (клиренс креатинина <10 мл/мин) и пожилых пациентов рекомендуется снижение дозы до 100 мг в сутки. Из-за возможности накопления метаболитов ремантадина у пациентов с нарушением функции печени и/или почек необходимо контролировать побочные эффекты.

Побочное действие

Со стороны центральной нервной системы: снижение способности к концентрации внимания, бессонница, головокружение, головная боль, нервозность, повышенная возбудимость, чрезмерная утомляемость, атаксия, депрессия, нарушения походки, эйфория, повышенная двигательная активность, тремор, галлюцинации, судороги.

Со стороны пищеварительной системы: сухость слизистой оболочки полости рта, анорексия, тошнота, гастралгия, рвота, метеоризм, диарея.

Со стороны дыхательной системы: диспноэ, бронхоспазм, кашель.

Со стороны органов чувств: шум в ушах, нарушение или потеря вкуса, нарушение обоняния.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, тахикардия, артериальная гипертензия, цереброваскулярные нарушения, сердечная недостаточность, обморок.

Прочие: гипербилирубинемия, аллергические реакции (кожная сыпь).

Частота развития побочных реакций, особенно связанных с желудочно-кишечным трактом и нервной системой, значительно увеличивается при приеме доз выше рекомендованных.

Противопоказания

Гиперчувствительность к препарату, острые заболевания печени, острые и хронические заболевания почек, тиреотоксикоз, беременность и период лактации (на период лечения следует прекратить грудное вскармливание), детский возраст до 7 лет.

С осторожностью.

Эпилепсия, артериальная гипертензия, атеросклероз сосудов головного мозга, хроническая почечная и/или печеночная недостаточность.

Передозировка

При применении ремантадина в высоких дозах отмечается усиление побочных эффектов. Передозировка амантадина (средства, подобного ремантадину) проявлялась развитием возбуждения, галлюцинаций, нарушений сердечного ритма, возможен летальный исход. При возникновении симптомов передозировки необходимо прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

Особенности применения

При лечении пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью необходимо снижение дозы препарата.

При применении ремантадина возможно обострение хронических сопутствующих заболеваний.

У пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией повышается риск развития внутримозгового кровоизлияния.

У пациентов с указаниями в анамнезе на эпилепсию и проводившуюся противосудорожную терапию на фоне лечения ремантадином повышается риск развития эпилептического припадка. В таких случаях ремантадин рекомендуется назначать в дозе до 100 мг/сутки одновременно с противосудорожными средствами. В случае развития судорожного приступа, прием ремантадина следует прекратить.

Лекарственное средство не следует принимать пациентам с редкой врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом *Lapp* лактазы или мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

Прием ремантадина не является заменой ранней вакцинации против гриппа в соответствии с рекомендациями национальных органов здравоохранения. Врачам необходимо учитывать местные рекомендации при принятии решения о назначении ремантадина с целью профилактики или лечения гриппа.

Доказана эффективность применения ремантадина для профилактики гриппа вируса А. Ремантадин, не полностью подавляет развитие иммунного ответа на инфекционный агент, поэтому у лиц, которые принимали ремантадин, может развиваться иммунный ответ вследствие заболевания или прививки, что имеет значение при последующем контакте с вирусами со сходным антигенным составом. Если вакцинация против гриппа проводится во время эпидемии гриппа, ремантадин может применяться по рекомендации врача с целью профилактики в течение периода, необходимого для выработки антител (2–4 недели).

Эффективность назначения ремантадина детям с целью лечения гриппа окончательно не установлена. В случае назначения в течение 48 часов от начала заболевания ремантадин уменьшает продолжительность лихорадки и других симптомов гриппа. На усмотрение лечащего врача ремантадин для лечения гриппа может быть назначен детям старше 7 лет с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, заболевания сердца, серповидно-клеточная анемия и др.), у которых высока вероятность развития осложнений.

Меры предосторожности

Влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами: при применении ремантадина нельзя исключить вероятность снижения способности к концентрации внимания, поэтому вождение автотранспорта и другие виды деятельности, требующие повышенного внимания и скорости реакции, не рекомендуются.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Усиливает возбуждающий эффект кофеина. Снижает эффективность противосудорожных препаратов. Адсорбенты, вяжущие и обволакивающие средства уменьшают всасывание ремантадина. Средства, закисляющие мочу (аммония хлорид, кислота аскорбиновая и др.), уменьшают эффективность действия ремантадина (вследствие усиления его выведения почками). Средства, защелачивающие мочу (ацетозаламид, натрия гидрокарбонат и др.), усиливают его эффектив-

ность (вследствие снижения экскреции ремантадина почками). Парацетамол и ацетилсалициловая кислота снижают максимальную плазменную концентрацию ремантадина на 11%. Циметидин снижает клиренс ремантадина на 18%.

Интраназальную живую ослабленную вакцину против гриппа не следует назначать до 48 часов после прекращения приема ремантадина. Ремантадин не рекомендуется принимать в течение двух недель после введения интраназальной живой ослабленной вакцины, т.к. ремантадин может препятствовать репликации штаммов вируса, содержащихся в вакцине.

Упаковка

По 10 таблеток в контурных ячейковых упаковках. 1, 2 контурные ячейковые упаковки помещают в пачку из картона.



Нистатин, мазь для наружного применения 100 000 ЕД/г

Международное непатентованное название:

Нистатин.
Nystatin.

Состав

Активное вещество: нистатин (в пересчете на активность 4400 ЕД/мг и сухое вещество) – 22,73 мг/г (100 000 ЕД/г).

Фармакотерапевтическая группа

Противогрибковые антибиотики для наружного применения. Нистатин.

Код АТХ: D01AA01.

Фармакологические свойства

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

При наружном и местном применении плохо проникает через неповрежденные кожные покровы или слизистые оболочки, вследствие этого при местном применении мази препарат практически не обладает резорбтивным действием.

Показания к применению

Нистатиновую мазь применяют при кандидозе кожи и слизистых оболочек.

Способ применения и режим дозирования

Наружно, мазь наносят на пораженную поверхность 1–2 раза в сутки. Курс лечения – 10–14 дней.

Побочное действие

Аллергические реакции: кожный зуд, высыпания, гиперемия в месте нанесения мази.

В этих случаях лекарственное средство отменяют и проводят симптоматическую терапию.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Передозировка

До настоящего времени явления передозировки при использовании нистатиновой мази не описаны.

Особенности применения

При грибковых заболеваниях влагалища рекомендуется одновременное лечение полового партнера. В период лечения следует избегать половых контактов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении нистатина с клотримазолом активность последнего снижается.

Упаковка

Выпускается по 25 г в тубах алюминиевых. Каждую тубу вместе с инструкцией по применению помещают в пачку.



Нистатин, таблетки, покрытые оболочкой, 500 000 ЕД

Международное непатентованное название:

Нистатин.
Nystatin.

Состав

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

Фармакотерапевтическая группа

Интестинальные антидиарейные антибиотики. Нистатин.

Код АТХ: А07АА02.

Фармакологические свойства

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.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Передозировка

Явления передозировки при применении препарата до настоящего времени не описаны.

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.

Меры предосторожности

Применение препарата не требует особых мер предосторожности.

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 вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.



Тербинафин, крем для наружного применения 10 мг/г

Международное непатентованное название:

Тербинафин.
Terbinafine.

Состав

На одну тубу: *активное вещество* – тербинафина гидрохлорид – 150,0 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Противогрибковые препараты для лечения заболеваний кожи. Противогрибковые препараты для наружного применения.

Код АТХ: D01AE15.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Тербинафин относится к синтетическим противогрибковым средствам класса аллиламинов. Обладает широким спектром действия. Ингибируя сквален-эпоксидазу в клеточной мембране гриба, специфически подавляет ранний этап синтеза стеролов в клетке гриба, что приводит к дефициту эргостерола, внутриклеточному накоплению сквалена и гибели клетки гриба.

Оказывает действие на дерматофиты, дрожжеподобные и плесневые грибы. В низких концентрациях обладает фунгицидной активностью в отношении дерматофитов (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum*), плесневых грибов *Candida* (в т.ч. *Candida albicans*), *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Scopulariopsis brevicaulis*. При местном применении тербинафина активен также в отношении возбудителя разноцветного лишая *Pityrosporum orbiculare*. Действие на дрожжевые грибы рода *Candida* может быть фунгицидным или фунгистатическим в зависимости от вида гриба.

При наружном применении тербинафин не ограничивает функцию цитохрома P450 и не оказывает влияния на метаболизм стероидных гормонов или других лекарственных препаратов.

Фармакокинетика

При наружном применении препарат быстро проникает через дермальный слой кожи и накапливается в липофильном роговом слое. При наружном применении всасывается менее 5% дозы препарата, поэтому абсорбция тербинафина в системный кровоток крайне незначительна. При наружном применении не исключена потенциальная возможность поступления препарата в грудное молоко.

Показания к применению

Микозы кожи, вызванные дерматофитами; кандидоз кожи, вызванный грибами рода *Candida* (в т.ч. *Candida albicans*); разноцветный (отрубевидный) лишай, вызываемый *Pityrosporum orbiculare* (*Malassezia furfur*).

Способ применения и дозы

Взрослые и дети старше 12 лет

Крем наносят тонким слоем, слегка втирая, на пораженную кожу, предварительно очищенную и подсушенную, а также на окружающие пораженные участки 1–2 раза в сутки.

При инфекциях, сопровождающихся опрелостью (под молочной железой, в межпальцевых промежутках, между ягодичными складками, в паховой области), места нанесения крема можно прикрывать марлевой повязкой.

Обычно средняя продолжительность лечения при дерматомикозе туловища, голеней, составляет 1 неделю, стоп – 2 недели, при кандидозе кожи – 1–2 недели, при разноцветном лишае – 1–2 недели.

Побочное действие

Кожные аллергические реакции; ощущение жжения, покраснение и зуд кожи в месте нанесения препарата.

Противопоказания

Гиперчувствительность к компонентам препарата, детский возраст до 12 лет.

С осторожностью. При печеночной или почечной недостаточности, алкоголизме, заболеваниях крови, опухолях, болезнях обмена веществ.

Передозировка

О случаях передозировки препарата не сообщалось. Если же случайно крем будет принят внутрь, можно ожидать развития таких же побочных явлений, как и при передозировке таблеток тербинафина (головная боль, тошнота, боли в эпигастрии и головокружение).

Лечение: активированный уголь, при необходимости – симптоматическая поддерживающая терапия.

Особенности применения

Нерегулярное применение препарата и преждевременное прекращение лечения приводят к рецидиву заболевания.

При применении крема следует соблюдать правила личной гигиены для предотвращения повторного инфицирования через белье или обувь. В процессе и в конце лечения необходимо проводить противогрибковую обработку обуви, носков, белья.

Пациенты пожилого возраста. Режим дозирования тербинафина крема у лиц пожилого возраста не отличается от более молодых пациентов.

Применение у детей. Препарат противопоказан детям до 12 лет (отсутствие достаточного клинического опыта).

Применение во время беременности и в период лактации. Противопоказано применение препарата во время беременности и в период лактации (кормление грудью на период лечения следует прекратить).

Меры предосторожности

Крем тербинафина предназначен только для наружного применения.

В состав лекарственного средства входит пропиленгликоль, который может вызвать раздражение кожи.

Следует избегать попадания препарата на слизистую глаз, носа, рта. При попадании крема в глаза, их необходимо промыть большим количеством воды и, в случае стойкого раздражения, следует обратиться к врачу.

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

Лекарственное взаимодействие тербинафина в виде крема не описано.

Возможно совместное применение с системными антимикотиками (тербинафин, флуконазол, итраконазол).

Упаковка

В тубах 15 г в упаковке № 1.

Тербинафин, таблетки 125 мг и 250 мг

Международное непатентованное название:

Тербинафин.
Terbinafine.

Состав

Каждая таблетка содержит *активное вещество* – тербинафин (в виде тербинафина гидрохлорида) – 125 мг или 250 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Противогрибковые средства для системного применения.

Код АТХ: D01BA02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противогрибковый препарат класса аллиламинов. В низких концентрациях обладает фунгицидной активностью в отношении дерматофитов и некоторых диморфных грибов. Активность в отношении дрожжей носит фунгицидный или фунгистатический характер в зависимости от вида гриба. Подавляет биосинтез стерина в клеточной мембране грибка, что приводит к дефициту эргостерина и к внутриклеточному накоплению сквалена, который вызывает гибель клетки гриба. Поражает цитоплазматические мембраны грибковых клеток, обуславливая фунгицидный эффект. При пероральном приеме активен в отношении таких дерматофитов, как *Trichophyton* (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*), *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum*. Умеренно чувствительны плесневые грибы (*Aspergillus*, *Cladosporium*, *Scopulariopsis brevicaulis* и др.), *Pityrosporum* — возбудитель разноцветного (отрубевидного) лишая *Pityriasis versicolor*, вызванного *Pityrosporum ovale*. Действие на дрожжевые грибы рода *Candida* и его мицелиальные формы может быть фунгицидным или фунгистатическим, в зависимости от вида гриба.

Фармакокинетика

При приеме внутрь 250 мг максимальная концентрация C_{max} в плазме в среднем составляет около 0,97 мкг/мл. Время достижения C_{max} – 2 часа. Хорошо абсорбируется при пероральном приеме (около 70%). Прием пищи не влияет на биодоступность препарата. Тербинафин подвержен эффекту первого прохождения (около 50%). Тербинафин интенсивно связывается с белками плазмы крови (99%). Быстро проникает через дермальный слой кожи и концентрируется в липофильном роговом слое. Тербинафин также проникает в секрет сальных желез, что приводит к созданию высоких концентраций в волосяных

фолликулах, волосах и в коже, богатой сальными железами. Показано также, что тербинафин проникает в ногтевые пластинки в первые несколько недель после начала терапии. Биотрансформируется в печени с образованием неактивных метаболитов; около 70% принятой дозы выводится с мочой. $T_{1/2}$ препарата составляет около 17 ч; в терминальной фазе – 200–400 ч. Не кумулирует в организме. Не выявлено изменений равновесной концентрации тербинафина в зависимости от возраста, у больных с почечной недостаточностью или у больных циррозом печени скорость выведения препарата может быть замедлена, что приводит к более высоким концентрациям тербинафина в плазме крови.

Показания к применению

Грибковые заболевания кожи и ногтей, вызванные чувствительными к тербинафину возбудителями (трихофития, микроспория, эпидермофития, рубромикозы, кандидоз кожи, вызванный *Candida albicans*). Тербинафин не эффективен при вагинальном кандидозе и отрубевидном лишае.

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь. Длительность курса лечения и режим дозирования устанавливаются индивидуально и зависят от локализации процесса и тяжести заболевания.

Взрослым обычно назначают 250 мг 1 раз в день (одна таблетка по 250 мг или по две таблетки по 125 мг).

Микозы кожных покровов. Рекомендуемая продолжительность лечения: дерматомикоз стоп (межпальцевый, подошвенный или по типу «носок») – 2-6 нед; дерматомикоз туловища, конечностей – 2-4 нед; кандидоз кожи – 2-4 нед. Полное исчезновение клинических проявлений заболевания наблюдается, как правило, через несколько недель после микологического излечения.

Микозы волосистой части головы. Рекомендуемая продолжительность лечения – около 4 нед. Микозы волосистой части головы наблюдаются преимущественно у детей.

Онихомикозы. При онихомикозе кистей в большинстве случаев – 6 нед, а при онихомикозе стоп – 12 нед. Некоторым больным, которые имеют сниженную скорость роста ногтей, может потребоваться более длительное лечение. Оптимальный клинический эффект наблюдается спустя несколько месяцев после микологического излечения и прекращения терапии. Это определяется тем периодом времени, который необходим для отрастания здорового ногтя.

Детям препарат назначают с 2 лет. Доза зависит от массы тела ребенка и составляет: для детей с массой тела от 20 до 40 кг — 125 мг/сут; более 40 кг – 250 мг/сут. Опыт контролируемого применения тербинафина (таблетки) у детей с массой тела менее 20 кг (обычно младше 5 лет) не достаточен. Применение тербинафина у данной категории пациентов допустимо только при отсутствии терапевтической альтернативы, в случае перевешивания пользы над предполагаемыми рисками. Данные о применении тербинафина

перорально у детей младше 2 лет отсутствуют, поэтому его использование не рекомендуется.

Печеночная недостаточность. Тербинафин не рекомендуется назначать пациентам с хроническими или активными заболеваниями печени.

Почечная недостаточность. Использование тербинафина (таблетки) недостаточно изучены у пациентов с почечной недостаточностью и поэтому их использование не рекомендуется в этой группе населения.

Пожилые лица. Нет оснований полагать, что пожилые пациенты нуждаются в изменении режима дозирования, побочные эффекты не отличаются от молодых пациентов. В этой возрастной группе следует учитывать вероятность нарушения функции печени или почек.

Побочное действие

Тербинафин в целом переносится хорошо; побочные действия выражены слабо или умеренно и носят преходящий характер.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, очень редко – стойкие нарушения вкуса, головокружение, парестезии и гипестезия.

Со стороны органов ЖКТ: очень часто – вздутие живота, диспепсия, умеренные боли в животе, чувство переполнения желудка, тошнота, потеря аппетита, диарея; иногда – нарушение вкусовых ощущений, включая их утрату (восстанавливается через несколько недель после прекращения лечения).

Со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – нарушение функции печени (явления холестаза), очень редко – печеночная недостаточность. При использовании тербинафина для лечения онихомикозов у пациентов с или без уже существующих заболеваний печени в некоторых случаях имела место необходимость трансплантации печени или смертельный исход.

Со стороны кожи: очень часто – сыпь, крапивница. Очень редко – псориаз, как сыпь или обострение псориаза. Светочувствительность, экзантематозный пустулез, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), выпадение волос.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто боли в мышцах, суставные боли.

Со стороны системы кроветворения: очень редко – панцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, редко – лимфопения.

Со стороны иммунной системы: очень редко – обострение системной красной волчанки.

Аллергические реакции: кожная сыпь в виде пятен, волдырей, редко – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, анафилактические реакции.

Общие: повышенная утомляемость.

Другие побочные реакции, полученные путем постмаркетинговых спонтанных сообщений:

Со стороны крови и лимфатической системы: анемия.

Со стороны иммунной системы: анафилактические реакции, сывороточная болезнь.

Со стороны нервной системы, аносмия, гипосмия.

Сосудистые расстройства: васкулит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: панкреатит.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: рабдомиолиз.

Общие: гриппоподобные заболевания, гипертермия.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к тербинафину или любому другому компоненту, входящему в состав препарата.

Не рекомендуют назначать Тербинафин пациентам с хроническими или активными заболеваниями печени. До назначения Тербинафина в таблетках необходимо определить, имеются ли у пациента предшествующие заболевания печени. Гепатотоксичность может возникнуть как у пациентов с предшествующими заболеваниями печени, так и без них. Пациенты, которым назначают Тербинафин, должны быть предупреждены о том, что необходимо немедленно информировать лечащего врача о возникновении на фоне приема препарата таких симптомов, как стойкая тошнота, отсутствие аппетита, чувство усталости, рвота, боли в правом подреберье, желтуха, темная моча или светлый кал. В случае появления подобных симптомов необходимо немедленно прекратить прием препарата и провести исследование функции печени.

Поскольку применение препарата у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина <50 мл/мин или концентрация креатинина в сыворотке крови >300 мкмоль/л) недостаточно изучено, Тербинафин не рекомендуется применять у данной категории пациентов.

С осторожностью препарат применяют у лиц, страдающих алкогольной зависимостью, при заболеваниях крови, опухолях, болезнях обмена веществ, патологии сосудов конечностей.

Применение во время беременности и лактации

Адекватных данных о способности тербинафина проникать через плацентарный барьер нет. Применение тербинафина во время беременности допускается в случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Тербинафин экскретируется в грудное молоко, поэтому на период лечения необходимо отказаться от грудного вскармливания.

Передозировка

Симптомы, при острой передозировке – возможно развитие тошноты, рвоты, болей в эпигастральной области.

Лечение – промывание желудка с последующим назначением активированного угля; в случае необходимости – симптоматическая поддерживающая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Тербинафин *in vitro* обладает крайне малой способностью изменять клиренс большинства препаратов, которые метаболизируются при участии системы цитохрома P450 (например, циклоспорина, терфенадина, толбутамида, триазолама или пероральных контрацептивов). У женщин, одновременно принимающих тербинафин и пероральные контрацептивы, может наблюдаться нарушение менструального цикла, однако частота этих нарушений не превышает среднюю частоту таких нарушений у пациенток, принимающих только пероральные контрацептивы. Общий клиренс тербинафина может ускоряться лекарственными препаратами, которые вызывают индукцию ферментов цитохрома P450 (например, рифампицин) и замедляться лекарственными средствами – ингибиторами системы цитохрома P450 (например, циметидин), при необходимости одновременного применения этих препаратов может потребоваться коррекция дозы.

Снижает клиренс кофеина на 20%. Не влияет на клиренс антипирина, дигоксина, варфарина.

Этанол и другие гепатотоксичные препараты повышают риск развития гепатотоксичности.

В исследованиях *in vivo* и *in vitro* было показано, что тербинафин подавляет метаболизм, опосредуемый CYP2D6. Эти данные могут оказаться клинически значимыми для тех препаратов, которые метаболизируются преимущественно этим ферментом: трициклические антидепрессанты, бета-адреноблокаторы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антиаритмические препараты класса 1A, 1B, 1C и ингибиторы MAO типа B, - в том случае, если применяемый одновременно препарат имеет малый диапазон терапевтической концентрации.

Тербинафин снижает клиренс дезипрамина на 82%.

Тербинафин может ослаблять действие циклоспорина и уменьшать его концентрацию в плазме. Тербинафин повышает клиренс циклоспорина на 15%.

Тербинафин не влияет на фармакокинетику флуконазола, не было выявлено клинически значимых взаимодействий между тербинафином и ко-тримоксазолом (комбинация триметоприма и сульфаметоксазола), зидовудином или теофиллином.

Меры предосторожности

Нерегулярное применение или досрочное окончание лечения повышает риск развития рецидива.

Если через 2 нед. лечения не отмечается улучшения состояния, необходимо повторно определить возбудителя заболевания и его чувствительность к препарату.

В процессе и в конце лечения необходимо производить противогрибковую обработку обуви, носок и чулок.

Тербинафин должен назначаться только для грибковой инфекции, которая не поддается лечению местными противогрибковыми средствами.

Применение у детей с массой тела менее 20 кг не рекомендуется.

Дерматологические эффекты, сообщалось о редких тяжелых кожных реакциях (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз). В случае возникновения сыпи на коже лекарственное средство должно быть отменено.

Гематологические эффекты: сообщалось об очень редких случаях патологических изменений крови (нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения), при выявлении которых следует прекратить прием лекарственного средства.

Лекарственное средство Тербинафин (таблетки) содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, тяжелым дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозо-галактозы не следует принимать данное лекарственное средство.

Тербинафин следует применять с осторожностью у пациентов с псориазом, так как сообщалось об очень редких случаях обострения псориаза.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияние Тербинафина на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не изучалось. При развитии головокружения на фоне терапии препаратом, пациентам не следует управлять автотранспортом и/или работать с механизмами.

Упаковка:

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку. 1 упаковку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Флуконазол, раствор для инфузий 2 мг/мл

Международное непатентованное название:

Флуконазол.
Fluconazole.

Состав

На одну бутылку: *активное вещество* – флуконазол – 200,0 мг.

Фармакотерапевтическая группа

Противогрибковые препараты для системного применения. Производные триазола.

Код АТХ: J02AC01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противогрибковое средство, обладает высокоспецифичным действием, ингибируя активность ферментов грибов, зависящих от цитохрома P450. Блокирует превращение ланостерола клеток грибов в эргостерол; увеличивает проницаемость клеточной мембраны, нарушает ее рост и репликацию. Флуконазол, являясь высокоизбирательным для цитохрома P450 грибов, практически не угнетает эти ферменты в организме человека (в сравнении с итраконазолом, клотримазолом, эконазолом и кетоконазолом в меньшей степени подавляет зависимые от цитохрома P450 окислительные процессы в микросомах печени человека). Не обладает антиадрогенной активностью.

Активен при оппортунистических микозах, в т.ч. вызванных *Candida spp.* (включая генерализованные формы кандидоза на фоне иммунодепрессии), *Cryptococcus neoformans* и *Coccidioides immitis* (включая внутричерепные инфекции), *Microsporium spp.* и *Trichophyton spp.*; при эндемических микозах, вызванных *Blastomyces dermatidis*, *Histoplasma capsulatum* (в т.ч. при иммунодепрессии).

Фармакокинетика

После внутривенного введения хорошо проникает во все ткани и жидкости организма. Концентрации флуконазола в плазме крови находятся в прямой пропорциональной зависимости от введенной дозы. Уровень равновесной концентрации 90% достигается к 4–5 суткам (при введении 1 раз в сутки). Объем распределения приближается к общему объему воды в организме. Связывание с белками плазмы составляет 11–12%. Период полувыведения - длительный (около 30 часов). Концентрация активного вещества в грудном молоке, суставной жидкости, слюне, мокроте и перитонеальной жидкости аналогичны таковым в плазме. Хорошо проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ), концентрация в СМЖ достигают 50% от концентрации в плазме; при грибковом менингите концентрация в СМЖ составляет около 80% от уровня в плазме. В

потовой жидкости, эпидермисе и роговом слое достигаются концентрации, превышающие сывороточные (селективное накопление). Циркулирующие в периферической крови метаболиты флуконазола не обнаружены. Выводится преимущественно почками (80% – в неизменном виде). Около 11% введенной дозы флуконазола выводится в виде метаболитов.

Фармакокинетика флуконазола существенно зависит от функционального состояния почек. Период полувыведения повышается у пациентов с нарушенной функцией почек – существует обратная зависимость между периодом полувыведения и клиренсом креатинина. У детей были выявлены следующие параметры фармакокинетики флуконазола. При однократном внутривенном введении в дозе 3 мг/кг детям в возрасте 11 дней – 11 месяцев период полувыведения составляет 23 часа, AUC – 110,1 мкг*ч/мл. При многократном внутривенном введении в дозе 6 мг/кг недоношенным детям (около 28 недель развития) период полувыведения равен 74 часа в первые сутки с последующим уменьшением до 53–47 часов к 7–13 суткам, AUC составляет 271 мкг*ч/мл в первые сутки с последующим увеличением до 490–360 мкг*ч/мл к 7–13 суткам. При многократном внутривенном введении в дозе 3 мг/кг детям в возрасте 5 лет – 15 лет период полувыведения равен 15,5 часа, AUC – 41,6 мкг*ч/мл.

Показания к применению

Системные поражения, вызванные грибами *Cryptococcus*, включая менингит, инфекции легких и кожи, как у больных с нормальным иммунным ответом, так и у больных с различными формами иммунодепрессии (в т.ч. у больных СПИДом, при трансплантации органов); профилактика криптококковой инфекции у больных СПИДом. Генерализованный кандидоз: кандидемия, диссеминированный кандидоз (с поражением эндокарда, органов брюшной полости, органов дыхания, глаз и мочеполовых органов), в т.ч. у больных, получающих курс цитостатической или иммунодепрессивной терапии, а также при наличии других факторов, предрасполагающих к их развитию – лечение и профилактика.

Способ применения и режим дозирования

Внутривенно капельно. Продолжительность инфузии 1 флакона (100 мл) должна составлять не менее 60 минут у взрослых и 120 минут у детей.

Взрослым лекарственное средство назначается в следующих дозах.

При криптококковых инфекциях, в том числе при криптококковом менингите в первый день лечения назначают 400 мг лекарственного средства, затем продолжают лечение в дозе 200–400 мг 1 раз в сутки. Длительность лечения криптококковых инфекций зависит от наличия клинического и микологического эффекта, при криптококковом менингите его продолжительность – 6–8 недель.

При кандидемии, диссеминированном кандидозе, других инвазивных кандидозных инфекциях в первый день терапии назначают 400 мг флуконазола, затем – по 200 мг (при необходимости – 400 мг) в сутки. Длительность лечения определяется индивидуально.

У больных пожилого возраста при отсутствии нарушений функции почек следует придерживаться обычного режима дозирования лекарственного средства.

Больным с почечной недостаточностью режим дозирования флуконазола следует скорректировать, как указано ниже. При клиренсе креатинина более 50 мл в минуту назначают обычную суточную дозу. При клиренсе креатинина менее 50 мл в минуту, в случае однократного введения лекарственного средства изменение дозы не требуется. У пациентов (включая детей) с нарушениями функции почек при повторном введении лекарственное средство следует первоначально ввести ударную дозу от 50 до 400 мг.

После введения ударной дозы суточную дозу определяют с учетом показаний к применению и величины клиренса креатинина. При клиренсе креатинина на 21–50 мл в минуту вводят половину рекомендуемой дозы 1 раз в 24 часа или обычную дозу – 1 раз в 47 часов. При клиренсе креатинина 10–20 мл в минуту вводят $\frac{1}{3}$ рекомендуемой дозы 1 раз в 24 часа или обычную дозу – 1 раз в 72 часа. Больным, находящимся на гемодиализе, следует назначать лекарственное средство в стандартной дозе после каждого сеанса гемодиализа.

Детям при лечении генерализованного кандидоза и криптококковой инфекции (в том числе криптококкового менингита) рекомендуемая доза составляет 6–12 мг/кг в сутки. Лекарственное средство вводят ежедневно 1 раз в сутки. Флуконазол не следует назначать детям в суточной дозе, которая бы превышала таковую у взрослых. У детей, как и у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта.

У детей с нарушениями функции почек суточную дозу лекарственного средства следует уменьшить (в той же пропорциональной зависимости, что и у взрослых) в соответствии со степенью выраженности почечной недостаточности.

При переводе пациента с внутривенного введения на прием капсул или с перорального введения на внутривенное, нет необходимости изменять суточную дозу флуконазола.

Для новорожденных детей в возрасте менее 2 недель интервал между введениями лекарственного средства – 72 ч, *детям в возрасте 2–4 недель* ту же дозу вводят с интервалом 48 ч. При применении флуконазола у этих категорий больных необходим тщательный врачебный контроль.

Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея, метеоризм, боль в животе, изменение вкуса, рвота, редко - нарушение функции печени (желтуха, гипербилирубинемия, повышение активности АЛТ, АСТ и ЩФ, гепатит, гепатоцеллюлярный некроз), в т.ч. с летальным исходом.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, редко – судороги.

Со стороны органов кроветворения: редко – лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз.

Аллергические реакции: кожная сыпь, редко – мультиформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), анафилактические реакции (в т.ч. ангионевротический отек, отек лица, крапивница, зуд кожи).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: увеличение продолжительности интервала Q-T, мерцание/трепетание желудочков.

Прочие: редко – нарушение функции почек, алопеция, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т.ч. к другим азольным противогрибковым лекарственным средствам в анамнезе), одновременный прием терфенадина, цизаприда и астемизола, беременность, период лактации.

С осторожностью, по строгим медицинским показаниям. Печеночная и/или почечная недостаточность, появление сыпи на фоне применения флуконазола у пациентов с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными/системными грибковыми инфекциями, одновременный прием потенциально гепатотоксических лекарственных средств, алкоголизм, детский возраст до 6 месяцев, потенциально проаритмогенные состояния у пациентов с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса, одновременный прием лекарственных средств, вызывающих аритмии).

Передозировка

Симптомы: галлюцинации, параноидальное поведение.

Лечение: симптоматическое: промывание желудка, форсированный диурез. Гемодиализ в течение 3 ч снижает концентрацию в плазме приблизительно на 50%.

Особенности применения

Применение при беременности и в период лактации: Применение флуконазола при беременности противопоказано, за исключением случаев тяжелых, генерализованных и потенциально опасных для жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза от лечения превосходит потенциальный риск для плода или новорожденного. Противопоказано применение в период лактации (необходимо отменить грудное вскармливание).

Лечение необходимо продолжать до появления клинико-гематологической ремиссии. Преждевременное прекращение лечения приводит к рецидивам.

Лечение можно начинать при отсутствии результатов посева или др. лабораторных анализов, но при их наличии рекомендуется соответствующая коррекция фунгицидной терапии.

В ходе лечения необходимо контролировать показатели крови, функцию почек и печени. При возникновении нарушений функции почек и печени следует прекратить прием лекарственного средства. Гепатотоксическое действие флуконазола обычно обратимо, симптомы исчезают после прекращения терапии.

Больные СПИДом и злокачественными новообразованиями более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих лекарственных средств. При появлении у пациента во время лечения поверхностной грибковой инфекции сыпи, которую можно связать с применением флуконазола, лекарственное средство следует отменить. При появлении сыпи у пациентов с инвазивными / системными грибковыми инфекциями их следует тщательно наблюдать и отменить флуконазол при появлении буллезных поражений или многоформной эритемы.

Необходим контроль протромбинового индекса при одновременном применении с антикоагулянтами кумаринового ряда.

Рекомендуется осуществлять контроль концентрации циклоспорина в крови у пациентов, получающих флуконазол, т.к. у больных с пересаженной почкой прием флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному увеличению концентрации циклоспорина в плазме.

Меры предосторожности

Влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами: ухудшение способности управлять автомашиной и механизмами, связанное с введением флуконазола, маловероятно.

Во время лечения не рекомендуется употреблять спиртные напитки и принимать седативные лекарственные средства.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Флуконазол совместим с 5%, 10% или 20% раствором глюкозы, раствором Рингера, раствором Хартмана, раствором хлористого калия в глюкозе, раствором натрия бикарбоната 4,2%, изотоническим раствором натрия хлорида. Смешивать раствор флуконазола для инфузий с любыми другими лекарственными средствами не рекомендуется.

Повышает эффективность кумариновых антикоагулянтов (увеличение протромбинового времени; варфарина – в среднем на 12%), концентрацию зидовудина (увеличение побочных эффектов зидовудина), циклоспорина (при применении флуконазола в дозе 200 мг/сут), рифабутина (при одновременном применении описаны случаи увеита) и фенитоина в клинически значимой степени (при сочетанном применении необходим контроль концентрации фенитоина в плазме). Удлиняет период полувыведения теофиллина и увеличивает риск развития интоксикации (необходима коррекция его дозы). Флуконазол усиливает фармакологическое действие антигистаминных средств (астемизол); бензодиазепинов короткого периода действия (при применении с мидазоламом (повышение риска психомоторных эффектов), триазоламом необходимо тщательное наблюдение за пациентом с целью соответствующего снижения дозы бензодиазепина в случае необходимости); такролимуса – риск нефротоксичности.

При одновременном приеме с производными сульфонилмочевины (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид и толбутамид) следует периодически контролировать концентрацию глюкозы в крови и, если необходимо, производить коррекцию дозы гипогликемических лекарственных средств (т.к. флуконазол удлиняет период полувыведения).

Гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию флуконазола в плазме на 40%, рифампицин уменьшает период полувыведения на 20% и AUC – на 25%.

Терфенадин и цизаприд повышают риск возникновения аритмий, включая пароксизмы желудочковой тахикардии (*torsades de pointes*).

Упаковка

В бутылках 100 мл в упаковке № 1, № 56.

Алфавитный указатель

Азитромицин-Белмед, капсулы 250 мг	5
Актовир, мазь для наружного и местного применения	279
Амклав, порошок для приготовления р-ра для внутривенного введения 500 мг/100 мг и 1000 мг/200 мг	136
Амклав, таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг/125 мг	140
Амоксициллин, капсулы 250 мг	147
Ампициллина тригидрат, таблетки 250 мг	152
Ацикловир, мазь для наружного применения 50 мг/г	282
Ацикловир, порошок лиофилизированный для приготовления р-ра для инфузий 250 мг, 500 мг и 1000 мг	285
Ацикловир-Белмед, таблетки 200 мг	293
Бутаминофен, мазь для наружного применения 20 мг/г	297
Валацикловир, таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг	299
Ванкомицин, порошок лиофилизированный для приготовления р-ра для инфузий 500 мг и 1000 мг	91
Гентамицин, гидрогелевые пластины 1 мг/г	130
Гентамицин, мазь для наружного применения 0,1%	134
Гентамицина сульфат, р-р для внутривенного и внутримышечного введения 40 мг/мл	123
Доксициклин, капсулы 100 мг	29
Капреомицин, лиофилизированный порошок для приготовления р-ра для инъекций 1000 мг	97
Кларилед, таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг и 500 мг	13
Левомецетин, капсулы 250 мг	156
Левомецетин, таблетки 500 мг	160
Левофлоксацин, капсулы 250 мг	184
Левофлоксацин, р-р для инфузий 5 мг/мл	191
Линезолид, р-р для инфузий 2 мг/мл	223
Линкомицин гидрохлорид, капсулы 250 мг	53
Линкомицин гидрохлорид, р-р для внутривенного и внутримышечного введения 300 мг/мл	57
Лотизосепт, р-р для наружного применения	260
Меропенем, порошок для приготовления р-ра для внутривенного введения 500 мг и 1000 мг	103
Метронидазол, гель для наружного применения 10 мг/г	239
Метронидазол, р-р для инфузий 5 мг/мл	243
Метронидазол, таблетки 250 мг	248
Мирамистин, гидрогелевые пластины 0,5 мг/г	263
Нистатин, мазь для наружного применения 100 000 ЕД/г	318
Нистатин, таблетки, покрытые оболочкой, 500 000 ЕД	320
Оксалин, мазь для местного применения 2,5 мг/г	311
Орнидазол, таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг	255
Параминосалициловая кислота, порошок для приготовления р-ра для внутреннего применения 4 г	166
ПАСК-натриевая соль, гранулы для приготовления р-ра для приема внутрь 4 г	170



ПАСК-натриевая соль, порошок лиофилизированный для приготовления р-ра для инфузий 3 г	174
Перекись водорода, р-р для наружного применения 30 мг/мл	274
Ремантадин-Белмед, таблетки 50 мг	313
Рифампицин-Белмед, капсулы 150 мг	40
Рифампицин-Белмед, порошок лиофилизированный для приготовления р-ра для внутривенного введения 150 мг	45
Септомирин, гель для наружного применения	271
Септомирин, р-р для наружного применения 0,1 мг/мл.....	268
Стрептоцид, порошок для наружного применения	221
Тербинафин, крем для наружного применения 10 мг/г.....	322
Тербинафин, таблетки 125 мг и 250 мг	325
Тетрациклин-Белмед, таблетки, покрытые оболочкой, 100 мг	35
Флуконазол, р-р для инфузий 2 мг/мл	331
Хлоргексидина биглюконат, р-р для наружного применения 0,5 мг/мл	276
Цефазолин-Белмед, порошок для приготовления р-ра для инъекций 500 мг и 1000 мг	61
Цефалексин, капсулы 250 мг	66
Цефепим, порошок для приготовления р-ра для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг и 1000 мг	82
Цефотаксима натриевая соль, порошок для приготовления раствора для инъекций 500 мг и 1000 мг	70
Цефтриаксона натриевая соль, порошок для приготовления р-ра для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг и 1000 мг	76
Циклосерин, капсулы 250 мг	178
Цилапенем, порошок для приготовления р-ра для инфузий 250 мг/250 мг и 500 мг/500 мг	108
Ципрофлоксацин, капсулы 250 мг	197
Ципрофлоксацин, р-р для инфузий 2 мг/мл	209



УДК 615.28:[615.12:658.115](476)
ББК 52.81(4Бей)я2
П83

Справочное издание

ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА
производства РУП «Белмедпрепараты»

Главный редактор канд. техн. наук Т. В. Трухачева
Редакторы: О. В. Курсаков, Н. Г. Ендза
Компьютерная верстка и дизайн К. В. Шарпило

Подписано в печать 12.05.2014. Формат 60x84 в $\frac{1}{16}$.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Усл. печ. л. 19,65.
Уч.-изд.л. 18,42. Тираж 1000 экз. Заказ

Выпущено по заказу РУП «Белмедпрепараты»

ООО «ПАРАДОКС»

Свидетельство о регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/221 от 12.03.2014.
Ул. К. Маркса, 21–25, 230030, г. Минск. Тел. 380-43-11.



ISBN 978-985-451-328-7

© РУП «Белмедпрепараты», 2014
© Оформление. ООО «Парадокс», 2014