

Клиническая фармация заболеваний дыхательной системы

Фармацевтическая

Опека при кашле
Заведующий кафедрой клинической фармации,
фармакотерапии и управления экономики фармации
факультета последипломного образования
Запорожского государственного медицинского
университета,
профессор **Белай Иван Михайлович**

План

1. Актуальность
2. I этап фармацевтической опеки при кашле
3. Причины сухого и влажного кашля
4. Угрожающие симптомы при кашле
5. II этап фармацевтической опеки при кашле
6. Классификация отхаркивающих средств. Отхаркивающие средства рефлекторного, резорбтивного и секретолитического (муколитики) действия
7. Фармацевтическая опека при применении отхаркивающих препаратов

Актуальность

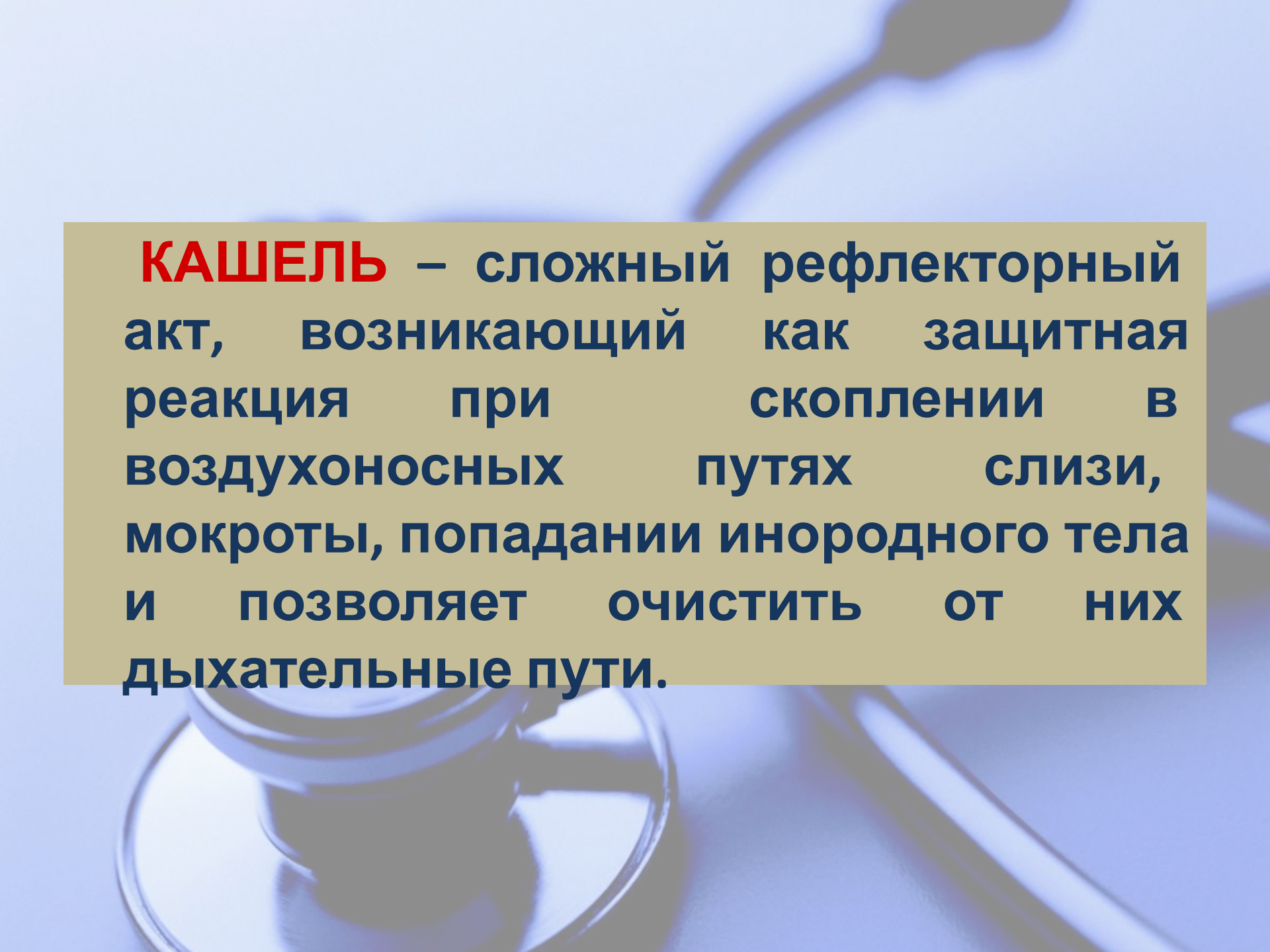
1. Заболевания органов дыхания в разных возрастных группах составляет от 15 до 20%.
2. При не своевременном лечении высока вероятность перехода заболевания в хроническую форму.

Актуальность

3. Пациенты, желающие приобрести средства для лечения кашля, составляют значительную часть посетителей аптеки.
4. Самолечение с помощью безрецептурных препаратов возможно только на первом этапе острых респираторных заболеваний (простуды) и острого бронхита (легкой формы).

Актуальность

5. Обязательного участия врача в медикаментозной терапии требуют острый бронхит (тяжёлое течение), обострение хронического бронхита, пневмония, бронхиальная астма, туберкулез, плеврит, абсцесс и опухоли легкого.
6. Провизору следует проявлять осторожность при отпуске безрецептурных препаратов больным туберкулезом с жалобами на кашель.



КАШЕЛЬ – сложный рефлекторный акт, возникающий как защитная реакция при скоплении в воздухоносных путях слизи, мокроты, попадании инородного тела и позволяет очистить от них дыхательные пути.

КАШЕЛЬ

```
graph TD; A[КАШЕЛЬ] --> B[Продуктивный<br/>(влажный с<br/>мокротой)]; A --> C[Непродуктивный<br/>(сухой)];
```

**Продуктивный
(влажный с
мокротой)**

**Непродуктивный
(сухой)**

I этап фармацевтической опеки

Установить причину
кашля



Выявить «угражающие»
СИМПТОМЫ

Ларингит

Сухой

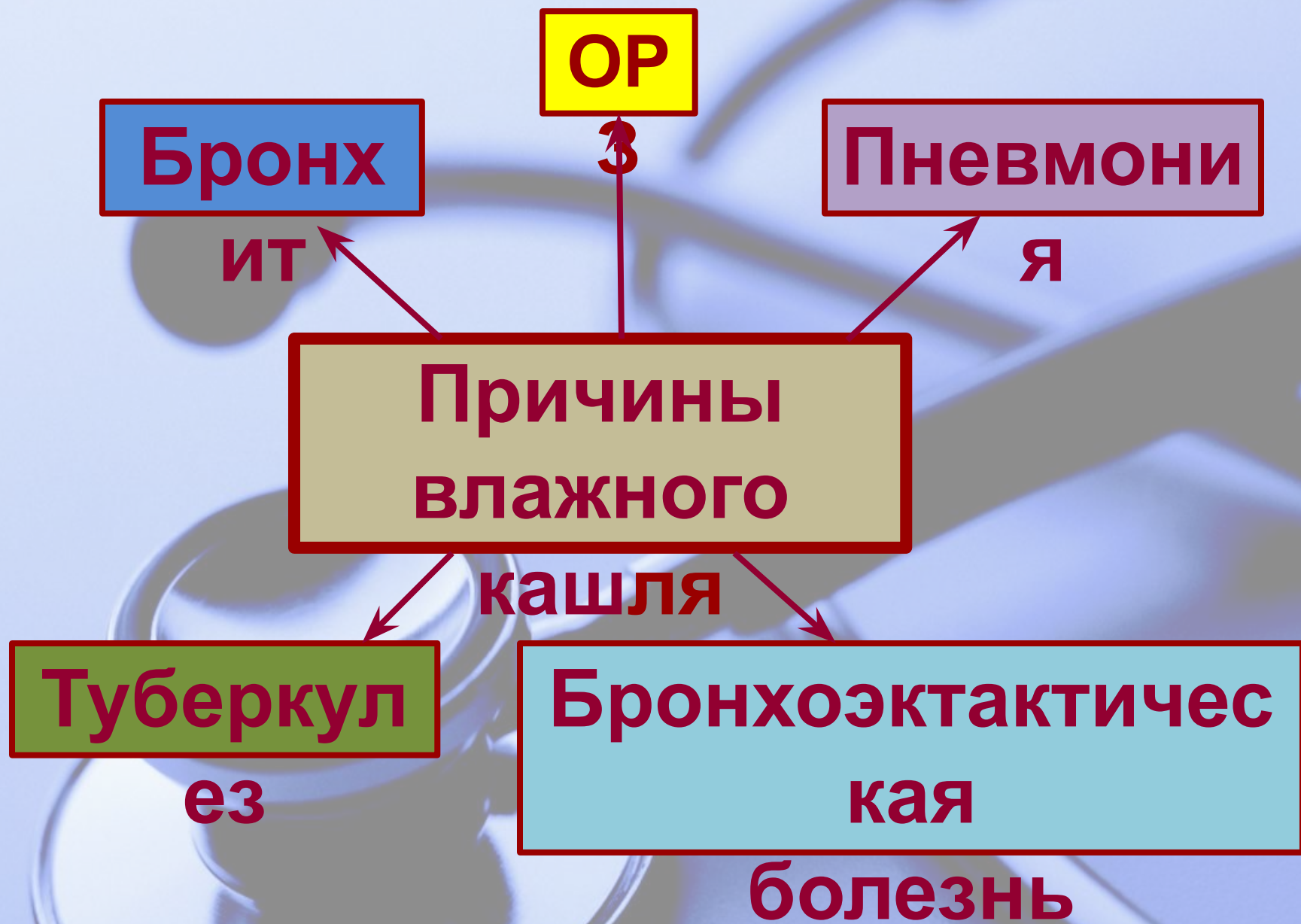
плеврит

**Причины
сухого
кашля**

**Кашель
курильщик**

**Сдавление
бронхов
новообразова
нием**

**В начале
заболеваний:**
- острый бронхит
- пневмония
- абсцесс легкого
- туберкулез
- рак легких





N.B. Самолечение возможно в
случаях ларингита, трахеита ,
бронхита (при легком течении),
вдыхании раздражающих паров

«Угрожающие» симптомы при кашле

Кашель, который продолжается более недели, особенно с температурой $37,5^{\circ}$ - 38° C, а также с температурой выше 38° C в течении 3-х дней и более

Кашель, сопровождающийся одышкой, болями в грудной клетке при дыхании, с приступами удушья, изменением голоса, обильным потоотделением, ознобом, слабостью и

Кашель, который сопровождается отделением густой зеленоватой мокроты, внезапным приступом сильного кашля, особенно в течении часа без перерыва, с прожилками крови и обильным отделением

II этап фармацевтической опеки



**Выбор фармацевтической
группы для лечения кашля**

Направления симптоматического лечения больных с жалобами на кашель

При сухом
кашле
(противокаш-
левые
средства)

Центрального
действия

Пери-
ферическог
о действия

При влажном
кашле

Отхар-
кивающие

Муко-
литики

Общие рекомендации пациенту

```
graph TD; A[Общие рекомендации пациенту] --> B[Воздержаться от курения]; A --> C[Чаще проветривать помещение]; A --> D[Обильное теплое питье];
```

Воздержаться
от курения

Чаще
проветривать
помещение

Обильное
теплое питье

Противокашлевые средства

Препараты центрального действия

Препараты периферического действия

Наркотические

Ненаркотические

1. Прямое угнетающее действие на кашлевой центр продолговатого мозга.
2. Анальгетическое действие.
3. Угнетает дыхательный центр.
4. Физическая зависимость.

**Кодеин,
этилморфин,**

1. Противокашлевое действие.
2. Гипотоническое.
3. Спазмолитическое.
4. Не угнетает дыхание.
5. Не тормозит моторику желудка.
6. Не вызывает привыкание и зависимость.

Глауцин

1. Анестезирующее действие на слизистую дыхательных путей.
2. Бронхорасширяющее действие.
3. Противовоспалительное действие.

Преноксдиазин

Фармацевтическая опека при назначении противокашлевых средств

1) Эти средства не назначаются при обильном отделении мокроты, при повышенной бронхиальной секреции, лицам с низким артериальным давлением.

2) Препараты, содержащие окселадин, бутамират и декстрометорфан вызывают вялость и сонливость, кроме того содержание кодеина при приеме больших доз или употреблении длительное время могут приводить к угнетению ЦНС и дыхания. Не рекомендуется применять детям до 2-х лет, в период беременности и лактации.

Фармацевтическая опека при назначении противокашлевых средств

- 3) Препараты не следует сочетать с алкоголем из-за высокого риска угнетения ЦНС и дыхательного центра.
- 4) Таблетки, содержащие преноксдиазин вызывают сухость во рту и при глотании.
- 5) Препараты, содержащие бутамират, вызывают рвоту, диарею, угнетение ЦНС, снижение АД.
- 6) Препараты, содержащие глауцина гидрохлорид, у детей снижают АД.

**Отхаркивающие
средства**

**Рефлекторного
действия**

**Резобитивного
действия**

**Секретологические
средства
(муколитические):**

Протеолитические

Муколитические

**Производные
цистеина**

Рефлекторного действия

Повышают секрецию слюнных и бронхиальных желез.

Усиливают активацию мерцательного эпителия бронхов.

Повышают мукоцилиарный клиренс.

Слабое раздражение слизистой желудка

Проспан, терпингидрат, бензоат натрия, рвотный корень, корень алтея, корень солодки трава термопсиса, комбинированный препарат бронхikum эликсир

Резорбтивного действия

Усиливает функцию мерцательного эпителия

Способствуют выделению жидкой мокроты

йодид натрия и калия, хлорид аммония, гидрокарбонат натрия, пульмекс (Сибя-Гейги)

Протеолитические

Разрушает пептидные связи
гликопротеидов

Уменьшает вязкость и мягкость мокроты

Эффективен при затруднительном отхаркивании
слизистой и гнойной мокроты

Трипсин, химотрипсин, химопсин,
рибонуклеаза

Производные цистеина

Разрушает дисульфидные
связи

ацетилцистеин



Муколитические средства

Расширяют молекулы мукополисахаридов, полипептидов, мукопротеинов

Увеличивают синтез легочного сурфактанта

бромгексин, амброксол

Фармацевтическая опека при применении отхаркивающих препаратов

- ✧ Не сочетать с противокашлевыми препаратами
- ✧ Не сочетать с гистаминолитиками, сгущающими мокроту (димедрол, пипольфен и др.)
- ✧ При приеме отхаркивающих препаратов не следует назначать препараты, обезвоживающие организм больного (мочегонные, слабительные и т.п.)
- ✧ Не назначать отхаркивающие препараты рефлексорного действия при заболеваниях желудка (гастрит, язвенная болезнь), при превышении дозы могут вызвать рвоту
- ✧ Использовать обильное щелочное питье. Рекомендуется выпивать дополнительно к физиологической норме 1,5-2 л жидкости для компенсации физиологических потерь
- ✧ Не назначать отхаркивающие препараты лежачим больным
- ✧ При наличии острого воспалительного процесса назначать отхаркивающие препараты растительного происхождения



Фармацевтическая опека при применении отхаркивающих препаратов

- ✦ Растительные отхаркивающие настои и отвары способствуют регенерации поврежденной слизистой
- ✦ бронхов
 - Амброксол, ацетилцистеин противопоказаны в первом триместре беременности
- ✦ Ацетил цистеин может вызвать легочные кровотечения, нарушить функцию печени и почек, у
- ✦ больных бронхиальной астмой вызвать бронхоспазм
- ✦ Препараты содержащие йодиды могут вызвать йодизм
- ✦ Раствор ацетилцистеина не вводить в одном шприце с антибиотиками
- ✦ отхаркивающие препараты не назначать со средствами тормозящими кашлевой рефлекс
 - Месна категорически противопоказана при затруднении отхаркивания

Бронхиальная астма (БА)

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА – хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся измененной реактивностью бронхов, обусловленной иммуно-логическими и (или) неиммуно-логическими механизмами, обязательным клиническим признаком которого является приступ удушья и (или) астматический статус.

Этиология.

Факторы риска (внешние):

Домашняя пыль

Аллергены

Холодный воздух

Физическая нагрузка

Метеорологические перепады

Факторы риска(внутренние):

Генетическая предрасположенность

Атония бронхов

Гиперактивность бронхов

Патогенез

Имунологические (аллергологические) механизмы связанные с реакциями немедленного или реактинового типа. Реагинами называются антитела относящиеся к иммуноглобулинам класса E.

В основе реакции гипер чувствительности немедленного типа лежит Ig E – зависимая дегрануляция тучных клеток, сопровождающаяся выделениям медиаторов аллергических реакций.

В основе неимунологических реакций лежит высвобождение гистамина при применении миорелаксантов, блокаторов H₂-рецепторов, антибиотиков, избыточного употребления продуктов кислой капусты или способствующих его высвобождению.

В основе нейрогуморальных механизмов лежит стимуляция n. vagus вызывающая бронхоспазм гиперсекрецию бронхиальной слизи, восприимчивость β 2-адренорецепторов бронхиального дерева

- 
- Патогенез
 - Неимунологические механизмы
 - Высвобождение гистамина при применении миорелаксантов, блокаторов H₂-рецепторов, антибиотиков, избыточного употребления продуктов кислой капусты
 - Стимуляция n. vagus
 - Бронхоспазм гиперсекрецию бронхиальной слизи, восприимчивость β ₂-адренорецепторов бронхиального дерева
 - Выделение медиаторов аллергических реакций
 - Ig E – зависимая дегрануляция тучных клеток
 - Реакции немедленного или реактивного типа
 - Имунологические (аллергологические) механизмы

Клиническая картина

- ✓ Приступ экспираторного удушья
- ✓ Бронхоспазм
- ✓ Кашель с выделением светлой мокроты
- ✓ Отек бронхов
- ✓ Шумное дыхание

Фармакотерапия

Этиологическое лечение – устранение контакта с выявленным аллергеном.

Патогенетическое лечение:

- ✓ бронходилататоры (препараты для профилактики и купирования синдрома бронхиальной абструкции)
 - β-адреномиметики
 - α- и β-стимуляторы: адреналин, эфедрин
 - β₁- и β₂-адреномиметики: изадрин, орципреналин
 - β₂-адреномиметики: сальбутамол, фенатерол, салметерол

Фармакодинамика

Стимуляция β 2-адренорецепторов бронхов, которые активируют аденил-атциклазу и в конечном итоге вызывают расслабление мышц бронхов



Побочные эффекты

Тахикардия

Увеличение АД

Нарушение микроциркуляции

Гипергликемия

Тремор

Задержка мочи

Синдром «рикошета»

Синдром замыкания легких

Синдром «Пенного легкого»

Взаимодействие

Синергизной является комбинация β -АМ с эуфилином, ГК, адреналина с эфедринном, но происходит также потенцирование их нежелательных эффектов

ВВ! Нельзя сочетать β -АМ с сердечными гликозидами, средствами для наркоза, гиполипидемическими средствами.

Выбор препарата

Ингаляционные формы – при наличии сердечно сосудистых заболеваний рекомендуют назначать β_2 -АМ

- ✓ Сальматерол
- ✓ Формотерол
- ✓ Вольмакс

Противопоказания

Абсолютные:

повышенная чувствительность к препарату

Относительные:

- артериальная гипертензия
- стенокардия
- гипертериоз
- тахикардия

м-холиноблокаторы

Фармакодинамика блокируют м-холино-рецепторы гладкомышечных и секретор-ных клеток бронхов, не оказывают влияние на двигательную активность мерцательного эпителия трахеи

Побочное действие:

сухость во рту, редко диплопия.

Противопоказания:

закрытоугольная глаукома,
гиперплазия предстательной железы.

Взаимодействие:

синергизм с β -АМ и
антигистаминными

Ингибиторы фосфодиэстеразы

I поколение: теопэк, теодур, дуорофиллин, ретафиллин, слофиллин, филлобида, теотард, теобилонг, слобид, вентакс.

II поколение: тео-24, унифил, филлоконтин, дилатран, эуфилонг.

Фармакодинамика

Блокирует аденозиновые 1-рецепторы бронхов и симпатических, пресимпатических окончаний. Ингибирует фосфодиэстеразу III, IV, V типов в ГМК бронхов – как следствие развивается бронходилатация.

Побочные эффекты

Тошнота

Сердцебиение

Тремор

Головная боль

Головокружение

Нарушение сна

Противопоказания

Гипертензия

Пароксизмальная тахикардия

Желудочковая экстросисталия

Острый инфаркт миокарда

Атеросклероз

Судорожные приступы в анамнезе

Взаимодействие

Потенцируют бронхолитическое действие β_2 -АМ, действие стимулятора секреции пепсина и соляной кислоты, мочегонных средств.

При совместном введении с бензилпеницилином происходит его инактивация. Интоксикация сердечными гликозидами при совместном введении.

Глюкокортикоиды

```
graph TD; A[Глюкокортикоиды] --> B[Ингаляторные формы]; A --> C[Для внутринего или парентерального введения];
```

**Ингаляторн
ые формы**

**Для внутринего
или
парентерального
введения**

Лечение ингаляторными формами глюкокортикоидов

- I поколения:

Бекламетазона дипромионат (бекломет, бекотид) – в одной дозе 50-100 мкг, 2-4 разовые дозы.

- II поколения:

Будосенид – аэрозоль препарат продленного действия в капсулах (12 час.), 2 раза в сутки по 200 мкг.

Флунисолид – 250 мкг, 2 вдоха утром и вечером.

Флютиказона пропионат – дозированный аэрохоль в дозе 100-1000 мкг 2 раза в день.

Фармакодинамика

Тормозят процессы эксудации, восстанавливают реакцию β -АР на катехоламины, препятствуют взаимодействию иммуноглобулина Е с Fe-рецептором на поверхности тучных клеток и базофилов, тормозят фосфолипазу A₂, что приводит к уменьшению образованию медиаторов анафилаксии.

При СБО ингаляционные ГК обеспечивают противоотечный эффект, предупреждают бронхоспазм, снижают продукцию улучшают эвакуацию густой, вязкой мокроты.

Побочные эффекты

Осиплость голоса, кашель

Кандидоз ротовой полости

Аллергия, появление «розовых угрей»

Обострение гастрита, язвенной болезни

Взаимодействие

Синергизм с β 2-АМ, эуфилином.
Фенобарбитал, дифенин,
рефампицин ускоряют
биотрансформацию ГК.



Системная глюкокортикоидная терапия

Группа преднизалона

Группа триамциналона

Группа дексаметазона

Мембранно стабилизирующие средства

Кромалин натрия (интал, ламудал, кромолин)

Недокромил натрия (тайлед)

Кетотифен (задитек)

Фармакодинамика

Предупреждает попадание кальция в тучные клетки, так как препятствуют раскрытию кальциевых каналов. Этим они ограничивают освобождение гистамина, лейкотриенов, фактора активирующего образование тромбоцитов, катионных белков из эозинофилов. Блокируют хлорные каналы мембран. Установлено, что транспорт хлора в цитоплазму тучных клеток (мастоцитов) вызывает гиперполяризацию мембраны, необходимую для поступления кальция. Выход хлора из нейроцитов стимулирует деполяризацию нервных окончаний, повышают активность блуждающего нерва и стимулируют секрецию нейропептидов с – воглогенами, что приводит к рефлекторному бронхоспазму.

Фаракодинамика

Препараты оказывают преимущественное влияние на патонимическую стадию реакций гиперчувствительности I типа. Лигевидируют отек слизистой оболочки бронхов, предупреждают, но не устраняют спазм гладкой мускулатуры.

Побочное действие

Першение, кашель, охриплость голоса, сухость в горле

Бронхоспазм при ингаляции порошка

Аллергические реакции

Взаимодействие

Эффект увеличивается, если у больного предварительно снят бронхоспазм с помощью β_2 -АМ. Данные препараты можно сочетать со всеми другими средствами профилактики СБО

Кетотифен

Фармакодинамика:

Способность блокировать гистамино-вые₁ –рецепторы и оказывает депримирующее действие на ЦНС и предупреждает бронхоспазм, вызванный аллергенами и неспецифическими провоцирующими факторами.

Нежелательные эффекты

Сонливость

Сухость во рту снижение секреции бронхиальных желез

Повышение аппетита и снижение массы тела

Обратная тромбоцитопения

Ингибиторы лейкотриенов

Эти препараты назначаются для профилактики и базисной терапии атопической и аспириновой БА, астмы физического усилия и индуцированной холодным вакуумом

Зафируласт блокирует лейкотриеновые рецепторы (Сн,Ен,Дн), препятствуя возникновению соответствующих лейкотриенов.

Премриняют внутрь до еды 2 раза в сутки. **Элиминация** происходит в печени (90 %), поэтому при хр. печеночной недостаточности требует коррекции режима дозирования. **Нельзя применять одновременно** с ацетилсалициловой кислотой, эритромицином и теофилином. Можно комбинировать с β_2 -АМ, ГК и стабилизаторами мембран тучных клеток

Побочные эффекты

Головная боль

Диспепсические расстройства

Повышение активности трансамина в плазме крови

Аллергические реакции

Респираторная инфекция

Пронлукаст и **монтелукаст**, последний назначают 1 раз в сутки, - близки к зафирлукасту.

Знулетон ингибирует липооксигеназу – фермент липооксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты. В р-те снижается синтез лейкоцитотриенов Ан, Вн, Сн, Дн и Ен. Вводят 4 раза в сутки.

Отхаркивающие средства

При обострении могут применяться эпизодически и кратковременно. Лучше использовать реидранты (растворы калия йодида, натрия гидрокарбоната) и бромгексин.



При неэффективности бронходилататоров существуют **альтернативные варианты**. Отмечено бронходилатирующее действие фуросемида, ингаляции (25 мг) при приступах БА физического усилия. Аминазин (в/в 0,6 мг/кг) проявляет антагонизм с кальцием, холинолитические свойства, способен угнетать дыхательный центр.

Недавно появился **фенспирид** (эреспал) бронхолитик с папавериноподобным действием.

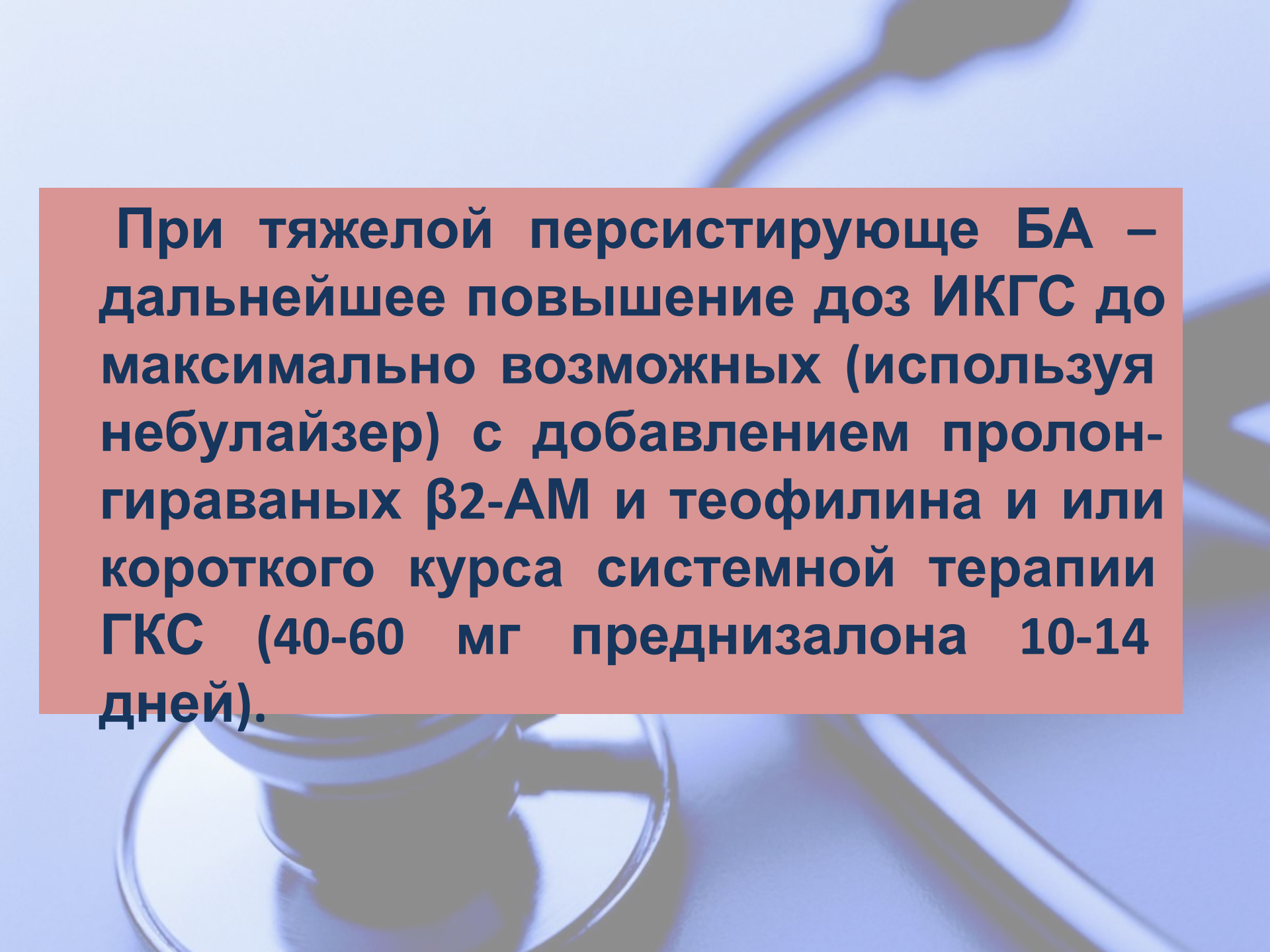
**В настоящее время приняты
«консенсусные» системы
применения противовоспалительных
средств в виде сменяющих друг
друга «неагов»**



При интермиттирующей БА (короткие приступы реже 1 раза в неделю, ночные – реже 2 раз в месяц, отсутствие симптомов вне обострения, ОФВ₁ – более 80% от нормы, его суточные колебания меньше 20%) - β 2-агонисты короткого действия «по требованию».

При персистирующей БА легкой степени назначают β_2 -АМ от 1 раза в неделю до 1 раза в день, ингаляционные ГКС 200-500 мкг в сутки. У детей как альтернатива – интал или недокромил (4-6).

При персистирующей БА средней степени - доза ИКГС до 1000 мкг, β 2-АМ длительного действия в сочетании с пролонгированным теофилином, альтернатива – формотерол с будесонидом, ингаляционные м-холинолитики. «По требованию» - β 2-АМ короткого действия не чаще 4 ингаляций в день.



При тяжелой персистирующе БА – дальнейшее повышение доз ИКГС до максимально возможных (используя небулайзер) с добавлением пролонгированных β 2-АМ и теофилина и или короткого курса системной терапии ГКС (40-60 мг преднизалона 10-14 дней).

Характеристика противоастматических средств

Группа	Длительный контроль симптомов	Купирование обострений	Серьезные побочные эффекты
1	2	3	4
ИГКС	+++	----	+(в высоких дозах)
ГКС	++	++	+++
НПВС	+	----	+++
Инг. В-миметики короткого действия	+/-	++-	
Инг. В-миметики длит. действия	++	+++	++
Пролонг. тефиллин	+	++	++
Инг. холинэстеразы	---	++	---

Симптомы заболеваний легких:

- ✓ Кашель
- ✓ Одышка
- ✓ Боли в груди
- ✓ Кровохаркание

Синдромы заболеваний легких:

- ✓ Лихорадка
- ✓ Уплотнение легочной паренхимы
- ✓ Бронхиальная обструкция
- ✓ Плевральный выпот
- ✓ Ателектаза
- ✓ Легочное кровотечение
- ✓ Дыхательная недостаточность

Хронический бронхит

Диффузное, прогрессирующее поражение бронхов, обусловленное длительным раздражением вредными агентами и характеризующееся перестройкой секреторного аппарата слизистой оболочки, развитием оболочки, развитием воспалительного процесса и склеротическими изменениями, сопровождающиеся гиперсекрецией слизи, нарушением очистительной функции бронхов, что проявляется кашлем с мокротой, одышкой. Длительность заболевания 3 месяца на протяжении двух лет.

Фармакотерапия

Этиологическая терапия

Отказ от курения

Устранение профессиональных вредностей

Базисная терапия

Антибиотико-терапия

Бронхоспазмолитики

Отхаркивающие средства

Классификация Европейского Респираторного Союза (по степени тяжести с учетом значения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1)):

- ✓ Легкая (не менее 70%)
- ✓ Средняя (69%-50%)
- ✓ Тяжелая (менее 50%)

Ступенчатое лечение больных БОС

Стадия I

Ипратропия бромид (атровент), аэрозоль (0,02) – при профилактике 1-2 дозы 3 раза в сутки, при лечении – 3-6 доз 4 раза в сутки.



Стадия II

B2-AM и м-холинолитики: их сочетание – беродуал (комбинация беротека и атровента). Терапию берадуала усиливают теофилином (400-800 мг день)



III Стадия

Дополнительное назначение ГК (преднизалон 40 мг в день 14 дней)

Острые заболевания органов дыхания инфекционной этиологии

Пневмония

Острый бронхит

Туберкулез

Острый бронхит

Острое генерализованное воспаление бронхов. В 80% случаев вызывается респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией, в остальных – бактериальной, химическими и физическими факторами, аллергенами.

Основой симптом – сухой кашель, одышка. При вирусной этиологии – субфебрилитет, головная боль, ломота в мышцах.

Фармакотерапия

При вирусной этиологии – противовирусные ЛП. При гнойной мокроте – антибиотики: макролиды (кларитромицин, азитромицин); фторхинолоны (норфлоксацин, офлоксацин); тетрациклины, полусинтетические пенициллины. Во всех случаях назначают отхаркивающие противокашлевые, бронхоспазмолитические ЛП.

Пневмония

Острое инфекционное заболевание с очаговым поражением респираторных отделов легких и внутриальвеолярной экссудацией.



Клиническая картина

Синдром уплотнения паренхимы
легкого

Синдром лихорадки

Болевой синдром

Фармакотерапия

Этиотропная терапия

При нетяжелых формах заболевания следует отдавать предпочтение антибиотикам для приема внутрь, при тяжелой пневмонии в/в. Общая продолжительность лечения составляет 7-10 дней.

Патогенетическое лечение

1. Восстановление дренажной функции бронхов (отхаркивающие ЛП и муколитики)
2. Нормализация тонуса бронхов (Эуфилин, сальбутамол)
3. Иммуномодулирующая терапия (Т-активин, тималин)
4. Антиоксидантная терапия
5. Борьба с интоксикацией (гемодез)

Симптоматическое лечение

НПВС, сердечно-сосудистые средства

Туберкулез

Хроническая системная бактериальная инфекция, вызываемая *Mycobacterium tuberculosis*, с образованием специфических гранул в пораженных тканях и выраженной клеточно-опосредованной гиперчувствительностью.

Стадии туберкулеза

Первичное инфицирование

Латентная инфекция

Рецидив

Рентгенологическим признаком являются множественные узловые инфильтраты в апикальных задних сегментах верхних долей легких и верхних сегментах нижних долей легких.

Бактериологическое исследование позволяет достоверно установить диагноз.

Наиболее информативно исследование мокроты.

Надежным способом распознавания первичной туберкулезной инфекцией остается внутрикожная туберкулиновая проба (Манту).

Фармакотерапия

Используют стандартные режимы терапии длительностью 6-9 месяцев, включающие комбинации 2-5 противо-туберкулезных ЛП.



A stethoscope is positioned diagonally across the frame, with its chest piece in the lower-left foreground and its earpieces extending towards the upper-right background. The entire image is overlaid with a semi-transparent light blue filter. The text 'СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ' is centered horizontally and vertically in a bold, red, sans-serif font.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ