

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

Кафедра фармакологии с клинической фармакологией

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Учебно-методическое пособие для студентов

2017

Болиева Л.З., Овсянникова А.И., Даурова М.Д., Арчегова Э.Г. Учебно-методическое пособие.

Настоящее пособие предназначено для самостоятельной аудиторной и внеаудиторной работы студентов 3 курса фармацевтического факультета. Пособие содержит теоретический материал, обучающие и контролирующие задания по разделу «Химиотерапевтические средства».

Рецензенты:

З. Т. Астахова – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №4 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России

В.А. Морозов – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фармации и стоматологии ФГБОУ ВО СОГУ.

СОДЕРЖАНИЕ

Глава 1. Антибактериальные химиотерапевтические средства:	
• Антибиотики	3
• Синтетические противомикробные средства	21
• Противотуберкулёзные средства	27
Глава 2. Противовирусные средства	31
Глава 3. Противогрибковые средства	37
Глава 4. Противоглистные средства	39
Глава 5. Противопротозойные средства	41
Глава 6. Противоопухолевые средства	45

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ	– антибиотик
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВПГ	– вирус простого герпеса
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
МВП	– мочевыводящие пути
MRSA	– метициллинрезистентный <i>S.aureus</i>
НК	– нуклеиновая кислота
ПАБК	– парааминобензойная кислота
ПАБК	– парааминосалициловая кислота
ПТС	– противотуберкулезное средство
САП	– сульфаниламидный препарат
ЦМВ	– цитомегаловирус
ЦНС	– центральная нервная система
ЦПМ	– цитоплазматическая мембрана

К химиотерапевтическим средствам относят:

- антибактериальные средства
- противовирусные средства
- противогрибковые средства
- противоглистныe средства
- противопротозойные средства
- **противоопухолевые средства**

Химиотерапевтические средства, направленные против различных типов патогенов, объединяет ряд общих свойств:

- избирательность действия в отношении определенных видов возбудителей, т.е. строго определенный спектр действия (универсальных препаратов нет);
- действие на нормальную микрофлору организма;
- к химиотерапевтическим средствам развивается резистентность микроорганизмов, что приводит к ослаблению их лечебного действия.

Так, например, более 80% штаммов стафилококка обладают резистентностью к бензилпенициллину, большинство штаммов малярийного плазмодия устойчивы к традиционным противомаларийным препаратам и т.д.

Игнорирование этих свойств химиотерапевтических средств привело к тому, что некогда эффективные препараты в настоящее время почти потеряли практическую значимость.

Глава 1. Антибактериальные химиотерапевтические средства

Антибактериальные химиотерапевтические средства включают следующие группы препаратов:

1. Антибиотики
2. Синтетические антимикробные средства
3. Противотуберкулезные средства

1.1. Антибиотики

Антибиотики занимают особое место в ряду антибактериальных химиотерапевтических средств, представляя собой самую многочисленную группу лекарств. Так, в России в настоящее время используется 30 различных групп антибиотиков, а число препаратов (без учета дженериков) приближается к 200.

Главным достоинством этой группы препаратов является наибольшая эффективность противомикробного действия и высокая избирательность, т.к. в отличие от большинства других лекарственных средств их мишень-рецептор находится не в тканях человека, а в клетках микроорганизма.

К недостаткам можно отнести:

1. Высокую (по сравнению с другими группами лекарственных средств) степень развития аллергической реакции, т.к. большинство антибиотиков – препараты природного происхождения и основными источниками их получения являются плесневые грибы и актиномицеты
2. Формирование дисбиоза (нарушение баланса микроорганизмов в организме), чаще всего в форме кандидомикоза, т.к. в спектре антибактериальных антибиотиков нет грибов Candida
3. Очень быстрое (по сравнению с синтетическими антибактериальными средствами) формирование резистентных популяций микроорганизмов, в связи с чем арсенал препаратов этой группы постоянно расширяется и обновляется, делая антибиотики одной из наиболее динамично развивающихся лекарственных групп.

Таблица I.1-1. Основные принципы антибиотикотерапии

1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	

Таблица I.1-2. Основные механизмы формирования резистентности к антибиотикам*

№	Механизмы резистентности
1.	Ферментативная инактивация (синтез бактериями ферментов, инактивирующих антибиотики, например, β -лактамаз, аминогликозидмодифицирующих ферментов и т.д.)
2.	Модификация мишени связывания антибиотиков в микробной клетке
3.	Снижение проницаемости внешних структур микробной клетки для антибиотиков**
4.	Активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс)

Примечание:

(*) Большинство описанных механизмов лежит в основе формирования резистентности микроорганизмов и к другим группам антибактериальных химиотерапевтических средств.

(**) Это наименее специфичный механизм резистентности. Обычно он приводит к формированию устойчивости одновременно к нескольким группам антибиотиков и главной причиной этого явления становится полная или частичная утрата пориновых белков.

Таблица 1.1-2. Классификация антибиотиков по химическому строению

Группы	Препараты
I. β-лактамы:	
1. Пенициллины: • Биосинтетические • Полусинтетические	1. Бензилпенициллина натриевая соль 2. Бициллин 1 (бензатин-бензилпенициллин) 1. Оксациллин 2. Ампициллин 3. Амоксициллин
2. Цефалоспорины: • I поколение • II поколение • III поколение • IV поколение	Цефазолин Цефутоксим Цефотаксим Цефепим
3. Карбапенемы:	Имипенем
II. Макролиды:	
• I поколение • II поколение	Эритромицин 1. Кларитромицин 2. Азитромицин
III. Тетрациклины:	1. Тетрациклин 2. Доксициклин
IV. Группа хлорамфеникола:	Хлорамфеникол (левомицетин)
V. Аминогликозиды:	
• I поколение • II поколение • III поколение	Стрептомицин Гентамицин Амикацин
VI. Полимиксины:	Полимиксин В
VII. Анзамицины:	Рифампицин
VIII. Линкозамиды:	Линкомицин
IX. Гликопептиды:	Ванкомицин
X. Препараты фузидиевой кислоты:	Фузидин

Схема 1.1-1. Графологическая структура темы: «β-лактамы. Пенициллины»

Основные группы и препараты	Биосинтетические пенициллины (БП)		Полусинтетические пенициллины	
			Оксациллин	Ампициллин Амоксициллин
Механизм действия	Бактерицидный: ингибируют транспептидазу → нарушают образования поперечных сшивок в пептидогликане → нарушают синтез клеточной стенки			
Спектр активности	Узкий , преимущественно, Гр. «+» стрепто-, пневмо-, стафило-, менинго- и гонококки, клостридии, сибиреязвенная палочка, коринобактерия дифтерии, бледная трепонема		Широкий , сходен со спектром БП Дополнительно: кишечная палочка, шигеллы, сальмонеллы, клебсиеллы, протей (отдельные виды), H. Pylori	
			Сходен со спектром БП Дополнительно: стафилококки, продуцирующие пенициллиназу	
Показания к применению	Заболевания, вызванные преимущественно Гр. «+» бактериями: тонзиллофарингит, пневмония, дифтерия, сифилис, менингит, газ. гангрена		Заболевания, вызванные Гр. «+», Гр. «-» бактериями или смешанной флорой, эрадикация H. pylori при язвенной болезни (амоксициллин)	
			стафилококковые инфекции, вызванные возбудителем, устойчивым к пеницилинам	
Побочные эффекты	Аллергические реакции, раздражающее действие на путях введения, суперинфекция (дисбиоз), возможно развитие энцефалопатии (большие дозы)			

Таблица 1.1-4. Основные отличительные свойства пенициллинов
(отметить значком «+»)

		Кислотоустойчивость	Устойчивость к β -лактамазе	Спектр действия		Способ введения	Длительность действия
				Узкий, Гр. «+»	Широкий		
1.	Бензилпенициллина натриевая соль						
2.	Бициллин 1						
3.	Оксациллин						
4.	Ампициллин						
5.	Ампициллин + сульбактам						
6.	Амоксициллин						
7.	Амоксициллин + клавуланат (аугментин)						

Примечание:

- Клавулановая кислота (клавуланат) и сульбактам относятся к β -лактамным производным с очень слабым антибактериальным действием. Основной эффект у этих препаратов – конкурентное ингибирование β -лактамаз.
- Ингибиторозащищенные пенициллины (ампициллин+сульбактам, амоксициллин+клавуланат) имеют расширенный спектр антимикробного действия, включающий клебсиеллы, протей, стафилококки и гонококки, вырабатывающие β -лактамазу.

**Схема 1.1-2. Графологическая структура темы: «β-лактамы
антибиотики. Цефалоспорины»**

Поколение и препараты	I Цефазолин	II Цефуроксим	III Цефотаксим	IV Цефепим
Механизм действия	Бактерицидный , аналогичен пенициллинам			
Спектр активности	Узкий , преимущественно Гр. «+» (стафило- и стрептококки)	Широкий , сходен со спектром I поколения + гемофильная палочка и моракселла	Широкий , сходен со спектром II поколения + менинго- и гонококки, энтеробактерии	Широкий , сходен со спектром III поколения + синегнойная палочка
Показания к применению	Периоперационная профилактика в хирургии, инфекции кожи и мягких тканей	Пневмония, инфекции кожи и мягких тканей, пиелонефрит, острый отит, синусит	Острая гонорея, острый отит, пиелонефрит, инфекции кожи и мягких тканей, костей и суставов, перитонит, менингит, сепсис	Пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры, перитонит, вызванные полирезистентной микрофлорой; сепсис, синегнойная инфекция
Побочные эффекты	Аллергические реакции, раздражающее действие в месте введения (инфильтраты), диспепсия, дисбиоз. Возможно развитие нефротоксичности, судорог у пациентов с нарушением функции почек, лейкопении (особенно при использовании препаратов I поколения)			

Примечание:

- От I к III поколению цефалоспоринов снижается чувствительность к ним стафилококков и усиливается эффективность воздействия на пневмококки и Гр. «-» бактерии.
- Цефалоспорины II-IV поколений приобретают устойчивость к действию β-лактамаз.
- Все цефалоспорины не эффективны в отношении метициллинрезистентных стафилококков и энтерококков.

**Схема 1.1-3. Графологическая структура темы: «β-лактамы
антибиотики. Карбапенемы (имипенем)»**

Механизм действия	Бактерицидный , сходен с пенициллинами и цефалоспоринами; карбапенемное ядро обеспечивает широкий спектр активности и высокую устойчивость к большинству β -лактамаз
Спектр активности	Широкий: кокки, кишечная палочка, клебсиеллы, анаэробы, синегнойная палочка, протей, энтеробактерии, в том числе штаммы, резистентные к цефалоспорином III и IV поколений
Показания к применению	Тяжелые инфекции, вызванные полирезистентной или смешанной флорой: пневмонии, абсцесс легкого, эмпиема плевры, осложненные пиелонефриты, тяжелые инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов, бактериальные инфекции у пациентов с иммунодефицитом, эндокардит, перитонит
Побочные эффекты	Аллергические реакции, раздражающее действие (флебиты, диспепсические явления, головокружение, тремор, судороги (конкурентный антагонизм с ГАМК), дисбиоз (возможно развитие псевдомембранозного колита)

Примечание:

- По сравнению с другими β -лактамными антибиотиками карбапенемы способны более быстро проникать через наружную мембрану Гр. «-» бактерий и оказывать в отношении них выраженный постантибиотический эффект.
- **Имипенем** назначают в комбинации с **циластатином** (селективный ингибитор дигидропептидаз почек), который защищает имипенем от разрушения и тем самым усиливает его активность.

Схема 1.1-4. **Графологическая структура темы: «Бактериостатические антибиотики узкого спектра»**

Группы или препараты	Фузидин	Линкомицин	Макролиды
Механизм действия	Бактериостатический: нарушают синтез белка в микробной клетке на разных стадиях		
	Вызывает диссоциацию комплекса фактор элонгации G + ГТФ + Рибосома → нарушает энергообеспечение трансляции	Сочетает механизмы хлорамфеникола (см. схему 1.1-5) и макролидов	Взаимодействует с 50S-субъединицей рибосомы и ингибирует транслоказу, нарушая продвижение рибосомы по мРНК
Спектр активности	Узкий, преимущественно Гр. «+»		
	Гр. «+» кокки, включая MRSA* анаэробы, дифтерийная палочка, клостридии	Гр. «+» кокки, анаэробы, бактерии, некоторые простейшие (токсоплазма)	Гр. «+» кокки, возбудители коклюша и дифтерии, бледная трепонема хламидии, легионеллы, микоплазмы, анаэробы и некоторые простейшие (токсоплазма), <i>H. pylori</i>
Показания к применению	Стафилококковые инфекции, в том числе вызванные MRSA	Инфекции нижних дыхательных путей (пневмония, абсцесс, эмпиема), инфекции кожи и мягких тканей, инфекции органов малого таза (эндометрит и др.), токсоплазмоз	Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (пневмония, в том числе атипичная), коклюш, дифтерия, инфекции кожи, мягких тканей; инфекции, передающиеся половым путем (хламидиоз, сифилис); токсоплазмоз; эрадикация <i>H. pylori</i> при язвенной болезни (кларитромицин)
Побочные эффекты	Диспепсия, кожная сыпь, желтуха	Аллергия, диспепсия, нейтропения, тромбоцитопения, псевдомембранный колит	Аллергия (редко), диспепсия, холестатический гепатит, головокружение

Примечание: MRSA – метициллинрезистентный *S. aureus*

Схема 1.1-5. **Графологическая структура темы: «Бактериостатические антибиотики широкого спектра действия»**

Группы или препараты	Тетрациклины	Хлорамфеникол
Механизм действия	Бактериостатический: нарушение синтеза белка в микробной клетке на разных стадиях	
	Взаимодействуют с 30S-субъединицей рибосомы и ингибируют связывание аминоацил-тРНК с аминоацильным центром, нарушая наиболее ранний этап трансляции – инициацию	Взаимодействует с 50S-субъединицей рибосомы и ингибирует пептидилтрансферазу, нарушая включение новой аминокислоты в пептидную цепь
Спектр активности	Широкий, однако в процессе многолетнего использования данных антибиотиков ряд бактерий приобрел к ним устойчивость. Наиболее чувствительными остаются: пневмо- и менингококки, сибиреязвенная палочка, возбудители чумы, туляремии и бруцеллёза, спирохеты, риккетсии, клостридии, актиномицеты	
	Дополнительно: хламидии, микоплазмы, холерный вибрион, <i>H. pylori</i>	Дополнительно: кишечная палочка, сальмонеллы, шигеллы, дифтерийная палочка
Показания к применению	Хламидийные инфекции (уретрит, простатит), угревая сыпь, риккетсиоз (сыпной тиф), сифилис (при аллергии на пенициллины), сибирская язва, холера, чума; эрадикация <i>H. pylori</i> при язвенной болезни (тетрациклин)	Бактериальный менингит, абсцесс мозга (хорошо проходит через ГЭБ), генерализованные формы сальмонеллёза, риккетсиоз (сыпной тиф), газовая гангрена
Побочные эффекты	Общие: аллергические реакции, раздражающее действие (диспепсия, тромбофлебиты), суперинфекция (дисбиоз)	
	Дополнительно: гепатотоксичность вплоть до развития жировой дистрофии и некроза, поражение костной ткани и зубов, фотодерматоз (фотосенсибилизация) – связывают с образованием хелатных комплексов с Ca^{+2}	Дополнительно: гематотоксичность (поражение всех ростков кроветворения), кардиотоксичность, «серый коллапс» новорожденных, дерматит; нейротоксическое действие: спутанность сознания, психотические реакции, может быть нарушение зрения

Примечание:

- Тетрациклины не следует применять детям до 15 лет в связи с выраженным антианаболическим действием (задержка роста ребенка).
- В связи с выраженным токсическим действием на костный мозг клиническое применение левомицетина в настоящее время ограничено (препарат резерва).

Схема 1.1-6. **Графологическая структура темы: «Бактерицидные антибиотики разных групп»**

Группы или препараты	Аминогликозиды	Гликопептиды	Полимиксин В
Механизм действия	Бактерицидный: взаимодействуют с 30S-субъединицей рибосомы, нарушая процессы считывания кода мРНК → синтез функционально неактивных белков → гибель клеток	Бактерицидный: взаимодействуют с D-аланил-D-аланином клеточной стенки и ингибируют трансглюкозидазу, нарушая образование углеводной цепи пептидогликана	Бактерицидный: нарушают целостность ЦПМ, взаимодействуя с анионными фосфолипидными слоями (так называемые «катионные детергенты»)
Спектр активности	Широкий: стафилококки, кишечная палочка, протей, синегнойная палочка, клебсиелла, энтеробактерии, микобактерия туберкулёза, возбудители чумы, туляремии, бруцеллёза, энтерококки	Узкий, преимущественно Гр. «+»: стрептококки, стафилококки (MRSA), пневмококки, клостридии, энтерококки	Узкий, преимущественно Гр. «-»: кишечная палочка, шигеллы, сальмонеллы, клебсиелла, энтеробактеры, синегнойная палочка
Показания к применению	Сепсис неясной этиологии, инфекционный эндокардит, пиелонефрит, септический артрит, остеомиелит, чума, туляремия, бруцеллёз, туберкулёз (стрептомицин)	Тяжелые стафило- и энтерококковые инфекции, инфекционный эндокардит, вызываемый зеленым стрептококком, послеоперационный менингит, перитонит	Синегнойная инфекция (при ее устойчивости к др. АБ), тяжелые Гр. «-» инфекции, вызванные полирезистентными госпитальными штаммами
Побочные эффекты	Аллергия и местнораздражающее действие (редко), дисбиоз. Наиболее типичны: нефро- и ототоксичность (снижение слуха и вестибулярные расстройства), парестезии и нервно-мышечная блокада (по типу кураре)	Аллергия, диспепсия, флебиты. Возможны: нефро- и ототоксичность (снижение слуха и вестибулярные расстройства)	Аллергия, диспепсия. Наиболее типичны: нефротоксичность, парестезии и нервно-мышечная блокада (по типу кураре)

Примечание:

- Часто аминогликозиды назначают в сочетании с β -лактамами, т.к. они нарушают структуру клеточной стенки и облегчают транспорт аминогликозидов в микробные клетки, усиливая тем самым их антибактериальную активность. Это позволяет уменьшить терапевтическую дозу аминогликозидов и тем самым снизить их токсичность.

Таблица 1.1-6. Классификация противомикробных антибиотиков по спектру действия

Спектр	Узкий преимущественно:		Широкий
	Гр. «+»	Гр. «-»	
Группы антибиотиков или отдельные препараты	1.	1.	1.
	2.		2.
	3.		3.
	4.		4.
	5.		5.
	6.		6.
	7.		7.
			8.

Таблица 1.1-7. Побочные эффекты антибиотиков

	Побочные эффекты			
1. Общие для всех антибиотиков:	1.	2.	3.	
2. Наиболее характерные для:				
• биопенициллинов	1.			
• макролидов	1.			
• цефалоспоринов	1.	2.		
• хлорамфеникол	1.	2.	3.	4.
• тетрациклина	1.	2.	3.	
• аминогликозидов	1.	2.	3.	
• полимиксина В	1.	2.		

Таблица 1.1-8. Этиотропная терапия некоторых инфекционных заболеваний

Инфекции	Антибиотики
1. Пневмония (пневмококковая)	1.
	2.
	3.
	4.
	5.
2. Сифилис	1.
	2.
	3.
3. Менингит (менингококковый)	1.
	2.
	3.
4. Перитонит	1.
	2.
	3.
5. Язвенная болезнь (эрадикация <i>H. pylori</i>)	1.
	2.
	3.
6. Бактериальная дизентерия	1.
	2.
	3.
7. Инфекции, вызванные синегнойной палочкой	1.
	2.
	3.
	4.
8. Тяжёлые полирезистентные стафилококковые инфекции (инфекции, вызванные MRSA)	1.
	2.
	3.

Таблица 1.1-9. Взаимодействие антибиотиков

№	Комбинации антибиотиков	Результат взаимодействия
1.	Ампициллин + гентамицин	
2.	Тетрациклин + эритромицин	
3.	Стрептомицин + гентамицин	
4.	Цефазолин + стрептомицин	
5.	Тетрациклин + нистатин	

Задание к таблице 1.1-9.:

- Отметьте рациональные комбинации антибиотиков, применение которых вызывает усиление антимикробного действия и не сопровождается повышением токсичности.
- Отметьте комбинации антибиотиков, которые вызывают усиление антимикробного действия с одновременным увеличением токсичности.

Вопросы по теме: «Антибиотики»

1. Основные принципы антибиотикотерапии.
2. Основные механизмы формирования резистентности к антибиотикам (АБ).
3. β -лактамы АБ. **Пенициллины**: биосинтетические и полусинтетические, препараты. Механизм антимикробного действия, спектр активности, показания к применению и побочные эффекты.
4. Основные отличительные свойства пенициллинов.
5. Ингибиторозащищенные пенициллины и их свойства.
6. β -лактамы АБ. **Цефалоспорины**. Препараты I-IV поколений, механизм и спектр антимикробного действия, показания к применению и побочные эффекты.
7. β -лактамы АБ. **Карбапенемы**. Препарат, механизм и спектр антибактериальной активности, показания к применению, побочные эффекты.
8. **Макролиды**. Препараты, механизм и спектр антибактериальной активности, показания к применению, побочные эффекты.
9. **Тетрациклины**. Препараты, механизм и спектр антибактериальной активности, показания к применению и побочные эффекты.
10. **Хлорамфеникол**. Механизм и спектр антибактериальной активности, показания к применению, побочные эффекты.
11. **Аминогликозиды**. Препараты, механизм и спектр антибактериальной активности, показания к применению, побочные эффекты.
12. **Полимиксины**. Механизм и спектр антибактериальной активности, показания к применению, побочные эффекты.
13. **Линкомицин**. Механизм и спектр антибактериальной активности, показания к применению, побочные эффекты.
14. **Ванкомицин**. Механизм и спектр антибактериальной активности, показания к применению, побочные эффекты.
15. **Фузидин**. Механизм и спектр антибактериальной активности, показания к применению, побочные эффекты.
16. Классификация АБ по спектру антимикробного действия.
17. АБ, показанные при:
 - пневмонии (пневмококковой);
 - сифилисе;
 - менингите;
 - перитоните;
 - язвенной болезни (эрадикация *H. pylori*);
 - бактериальной дизентерии;
 - инфекции, вызванной синегнойной палочкой;
 - тяжелых полирезистентных инфекциях
18. Рациональные комбинации АБ. Основные принципы комбинирования АБ
19. Нежелательные (наиболее токсичные) комбинации АБ
20. Определите АБ по следующим свойствам:
 - обладает бактерицидным действием
 - ингибирует транспептидазу и нарушает синтез клеточной стенки на последнем этапе формирования поперечных сшивок
 - имеет узкий, преимущественно Гр. «+» спектр активности
 - применяется при пневмонии, дифтерии, сифилисе и при этом вводится внутримышечно каждые 3-4 часа
 - малотоксичен, высокоаллергенен, может вызывать раздражающее действие на путях введения, дисбиоз, энцефалопатию при использовании в высоких дозах

21. Определите АБ по следующим свойствам:
- обладает бактерицидным действием, сходным с пенициллинами и цефалоспорины
 - спектр антимикробной активности широкий, включает в себя штаммы бактерий, резистентные к цефалоспорины III и IV поколений
 - применяется при менингите и тяжелых инфекциях, вызванных полирезистентной или смешанной флорой
 - в качестве побочных эффектов может вызывать аллергические реакции, диспептические расстройства, дисбиоз, а также головокружение, тремор, судороги, которые связаны с конкурентным антагонизмом с ГАМК
22. Определите группу АБ по следующим свойствам:
- обладают бактериостатическим типом действия
 - нарушают синтез белка на стадии элонгации (нарушают продвижение рибосомы по мРНК)
 - имеют узкий преимущественно Гр. «+» спектр антибактериальной активности
 - применяются при коклюше, дифтерии, инфекциях дыхательных и мочеполовых путей, а также для эрадикации *H. pylori* у язвенного больного
 - в качестве побочных эффектов могут вызывать аллергические реакции, диспептические расстройства, холестатический гепатит и головокружение
23. Определите группу АБ по следующим свойствам:
- обладают бактериостатическим типом действия
 - нарушают синтез белка в микробной клетке на этапе инициации (взаимодействуют с 30S-субъединицей рибосомы и ингибируют связывание аминоацил-тРНК с аминоацильным центром)
 - спектр антимикробного действия широкий
 - применяются при хламидийных инфекциях, риккетсиозах и сифилисе (в случае аллергии на пенициллины)
 - в качестве побочных эффектов для этой группы АБ наиболее характерны гепатотоксичность, фотодерматозы и поражение костной ткани
24. Определите группу АБ по следующим свойствам:
- обладают бактерицидным действием
 - нарушают целостность ЦПМ
 - имеют узкий преимущественно Гр. «-» спектр антибактериальной активности
 - применяются при синегнойной инфекции и при тяжелых инфекциях, вызванных множественноустойчивыми Гр. «-» госпитальными штаммами
 - в качестве побочных эффектов для этой группы АБ наиболее характерны нефротоксичность, парестезии и нервно-мышечная блокада (по типу кураре)
25. Определите АБ по следующим свойствам:
- обладает бактериостатическим действием
 - блокирует пептидилтрансферазу и нарушает включение новой аминокислоты в пептидную цепь
 - спектр антимикробной активности широкий
 - применяется ограничено в связи с высокой токсичностью, в основном при бактериальном менингите, генерализованных формах сальмонеллеза как препарат резерва
 - вызывает дерматиты, обладает гемато-, кардио- и нейротоксичностью
26. Укажите основные принципы антибиотикотерапии:
- постановка клинического диагноза
 - постановка этиологического диагноза
 - назначение минимально эффективных доз с целью снижения токсичности антибиотиков
 - постоянный контроль за состоянием больного
 - все ответы правильные

27. Укажите механизмы, способствующие развитию резистентности бактерий к АБ:
- синтез β -лактамаз
 - модификация мишени связывания
 - ингибирование транслоказы
 - повышение проницаемости клеточной стенки бактерий для АБ
 - эффлюкс
28. Укажите препараты, относящиеся к группе β -лактамов АБ:
- ампициллин
 - доксициллин
 - оксациллин
 - имипенем
 - эритромицин
29. Укажите цефалоспорины III поколения:
- цефазолин
 - цефотаксим
 - цефуроксим
 - цефепим
 - все перечисленные
30. Укажите пенициллин, устойчивый к β -лактамазе:
- бензилпенициллина натриевая соль
 - бициллин 1
 - амоксициллин
 - оксациллин
 - ампициллин
31. Укажите основной способ введения в организм больного бициллина 1:
- энтерально
 - подкожно
 - внутримышечно
 - внутривенно
 - все ответы правильные
32. Укажите интервал времени, через который следует вводить больному бензилпенициллина натриевую соль:
- 3-4 часа
 - 4-6 часов
 - 8-12 часов
 - 7-14 дней
 - 28-30 дней
33. Укажите АБ, в основе антимикробного действия которого лежит нарушение синтеза и целостности клеточной стенки бактерий в результате взаимодействия с D-аланил-D-аланином мономерной единицы клеточной стенки и ингибирования трансглюкозидазы:
- цефазолин
 - имипенем
 - ванкомицин
 - ампициллин
 - полимиксин В
34. Укажите АБ, в основе антимикробного действия которого лежит нарушение на более ранней стадии синтеза белка – инициации в результате взаимодействия с 30S-субъединицей рибосомы и ингибирования связывания аминоацил-тРНК с аминоацильным центром:
- хлорамфеникол
 - эритромицин
 - фузидин
 - тетрациклин
 - стрептомицин

35. Укажите механизм антимикробного действия хлорамфеникола:
- нарушает синтез белка микробной клеткой (взаимодействует с 50S-субъединицей рибосомы и ингибирует транслоказу)
 - нарушает синтез клеточной стенки бактерий (ингибирует транспептидазу)
 - нарушает синтез белка микробной клеткой (взаимодействует с 50S-субъединицей рибосомы и ингибирует пептидилтрансферазу)
 - нарушает целостность ЦПМ
 - все ответы правильные
36. Укажите АБ, в механизме антимикробного действия которого лежит нарушение целостности ЦПМ в результате взаимодействия с фосфолипидными слоями мембраны:
- тетрациклин
 - хлорамфеникол
 - полимиксин В
 - ампициллин
 - цефазолин
37. Укажите АБ с узким, преимущественно Гр. «-» спектром антимикробной активности:
- ампициллин
 - бициллин I
 - цефотаксим
 - эритромицин
 - полимиксин В
38. Укажите АБ, используемые для эрадикации *H. pylori* при язвенной болезни:
- оксациллин
 - амоксициллин
 - полимиксин В
 - тетрациклин
 - кларитромицин
39. Укажите АБ, наиболее эффективные при тяжелых полирезистентных стафилококковых инфекциях, вызываемых MRSA:
- бициллин 1
 - ванкомицин
 - эритромицин
 - оксациллин
 - фузидин
40. Укажите АБ, назначаемые при перитоните:
- цефепим
 - эритромицин
 - имипенем
 - амоксициллин+клавуланат
 - все перечисленные
41. Укажите побочные эффекты, наиболее характерные для тетрациклинов:
- поражение костной ткани
 - курареподобное действие
 - гепатотоксичность
 - ототоксичность
 - фотодерматоз
42. Укажите побочные эффекты, наиболее характерные для стрептомицина:
- ототоксическое действие
 - нефротоксическое действие
 - гепатотоксическое действие
 - поражение костной ткани
 - курареподобное действие

43. Укажите побочные эффекты, наиболее характерные для хлорамфеникола:
- дерматит
 - поражение крови
 - нефротоксичность
 - миокардит
 - все ответы правильные
44. Укажите АБ, который в качестве побочного эффекта может вызвать у больного фотосенсибилизацию:
- ампициллин
 - эритромицин
 - доксициклин
 - хлорамфеникол
 - гентамицин
45. При одновременном введении в организм больного комбинации стрептомицина и гентамицина можно наблюдать развитие следующих эффектов:
- усиление антимикробного действия
 - усиление ототоксичности
 - ослабление курареподобного действия
 - усиление гепатотоксичности
 - ослабление нефротоксичности
46. Укажите основной эффект, развивающийся при одновременном назначении больному тетрациклина и нистатина:
- усиление антимикробного действия
 - ослабление антимикробного действия
 - усиление дисбиоза
 - ослабление дисбиоза
 - усиление токсического влияния на печень
47. Определите, в комбинации с каким АБ наблюдается усиление антимикробной активности стрептомицина без усиления его побочных эффектов:
- стрептомицин + бензилпенициллина натриевая соль
 - стрептомицин + нистатин
 - стрептомицин + гентамицин
48. Укажите эффекты, которые разовьются при одновременном назначении больному гентамицина и ампициллина:
- усиление антимикробного действия
 - усиление ототоксичности
 - ослабление дисбиоза
 - расширение спектра антимикробной активности
 - все ответы правильные
49. Определите, в случае комбинированной терапии с каким АБ будет наблюдаться усиление антимикробного действия тетрациклина без усиления его токсических эффектов:
- тетрациклин + эритромицин
 - тетрациклин + хлорамфеникол
 - тетрациклин + нистатин

1.2. Синтетические противомикробные средства

1.2.1. Сульфаниламидные препараты (САП)

За последние годы использования антибактериальных препаратов этой группы в клинической практике снизилось, поскольку по активности они значительно уступают современным антибиотикам, токсичны и большинство микроорганизмов выработало к ним резистентность.

Тем не менее, знание этих препаратов важно, так как в некоторых случаях, таких как непереносимость антибиотиков, врач вынужден обращаться к препаратам синтетического ряда и, в частности, к САП.

Таблица 1.2.1-1. **Классификация сульфаниламидных препаратов**

Группы (локализация действия)	1. Препараты резорбтивного действия (хорошо всасываются из ЖКТ)		2. Препараты, действующие в просвете кишечника	3. Препараты местного применения
Длительность действия	А. Короткого действия: 4-6 ч.	Б. Продолжительного действия: 12-24 ч.	4-6 ч.	4-6 ч.
Препараты	• Сульфазидол	• Сульфадиметоксин • Сульфаметоксазол*	• Фталазол	• Сульфацил натрия

Примечание: Сульфаметоксазол входит в состав комплексного препарата ко-тримоксазол совместно с препаратом триметаприм.

Схема 1.2.1-1. **Графологическая структура темы: «Сульфаниламидные препараты»**

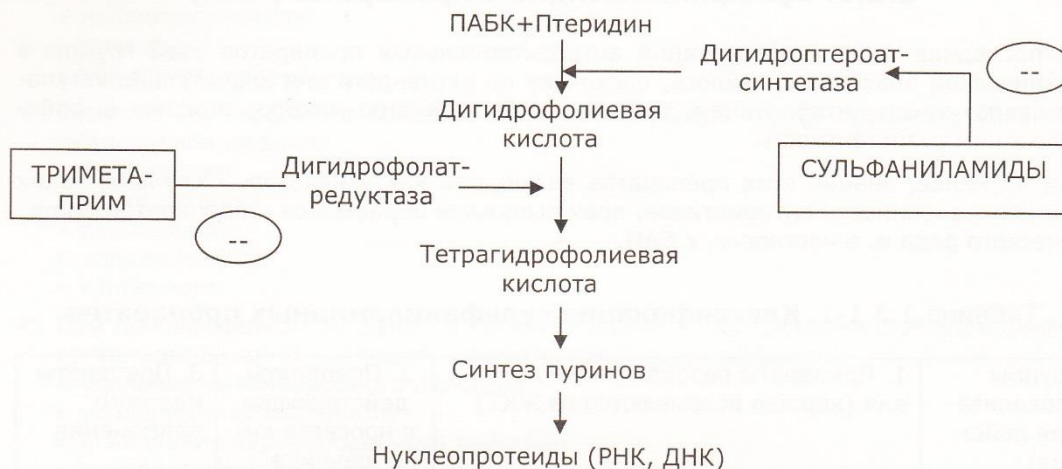
Механизм действия	Бактериостатический , связан с нарушением синтеза фолиевой кислоты вследствие структурного сходства с ней*
Спектр активности	Широкий , включает Гр. «+» и Гр. «-» бактерии, хламидии, актиномицеты, токсоплазмы, малярийный плазмодий**
Применение	Инфекции верхних дыхательных путей и МВП, токсоплазмоз, малярия, вызываемая устойчивыми к хлорохину штаммами
Побочные эффекты	Головная боль, вялость, спутанность сознания, угнетение кроветворения, кристаллурия, диспепсия, аллергические реакции (редко)

Примечание:

(*) В средах, содержащих большое количество ПАБК (например, гной) антибактериальное действие САП значительно ослабляется.

(**) В настоящее время большинство кокков и энтеробактерий характеризуется высоким уровнем приобретенной резистентности к САП. Природной устойчивостью обладают энтерококки, синегнойная палочка и большинство анаэробов.

Схема 1.2.1-2. Направленность антибактериального действия сульфаниламидных препаратов и ко-тримоксазола



Примечание: «--» - угнетающее действие.

Задание к схеме 1.2.1-2:

1. Укажите сульфаниламид, входящий в состав препарата «ко-тримоксазол», а также его основные фармакинетические характеристики (наличие резорбтивного действия, продолжительность клинического эффекта).
2. Укажите, к препаратам какого типа антимикробного действия (бактериостатического или бактерицидного) относится «ко-тримоксазол».

Таблица 1.2.1-2. Укажите, как изменятся указанные ниже эффекты препарата I при его комбинации с препаратом II

Препарат I	Эффекты	Препарат II	Усилятся «+» Ослабнут «-» Не изменятся «0»
САП	1. Антимикробная активность	1. Прокаин	
		2. Лидокаин	
	2. Поражение крови (нейтропения, агранулоцитоз и др.)	1. Метамизол (анальгин)	
		2. Парацетамол	
		3. Хлорпромазин	

1.2.2. Хинолоны и фторхинолоны

Фторхинолоны – это особый класс антибактериальных средств, который по механизму действия существенно отличается от других препаратов, что обеспечивает его активность в отношении устойчивых, в том числе полирезистентных, штаммов микроорганизмов

Схема 1.2.2-1. Графологическая структура темы:
«Хинолоны/Фторхинолоны»

Основные группы	I поколение (нефторированные хинолоны)	II поколение (фторхинолоны)
Препараты	Налидиксовая кислота	Ципрофлоксацин Офлоксацин
Механизм действия	Бактерицидный: блокируют ДНК-гиразу и нарушают суперспирализацию ДНК	
Спектр активности	Узкий: преимущественно Гр. «-» бактерии (E. coli, шигеллы, сальмонеллы, энтеробактеры, протей, клебсиеллы)	Широкий: большинство Гр. «-» и ряд Гр. «+» бактерий, а также синегнойная палочка, микоплазмы, хламидии
Применение	Хронические инфекции МВП	Внутрибольничные инфекции легких, ЖКТ, МВП, кожи, мягких тканей, костей, гонорея, сепсис, перитонит, синегнойная инфекция (ципрофлоксацин)
Побочные эффекты	Общие: тошнота, рвота, диарея, изжога, боли в эпигастрии, сонливость, бессонница, ототоксичность	
	Дополнительно: лейкопения, тромбоцитопения, холестатическая желтуха, гепатит	Дополнительно: артралгии, миалгии, тендовагиниты, кристаллурия, нефрит, кандидоз слизистой рта

Приложение: Фторхинолоны противопоказаны детям до 18 лет и беременным женщинам.

1.2.3. Нитрофураны

Нитрофураны уступают по клинической эффективности большинству антибиотиков и имеют значение главным образом при лечении острых форм инфекций мочеполовой системы (**нитрофурантоин**) и кишечных инфекций (**фуразолидон**). Следует отметить, однако, что нитрофураны эффективны в отношении микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам и сульфаниламидным препаратам, поэтому врачи не сбрасывают со счетов и эту группу синтетических антимикробных средств.

Схема 1.2.3-1. **Графологическая структура темы: «Нитрофураны»**

Препараты	Нитрофурантоин Фуразолидон
Механизм действия	Акцепторы кислорода → нарушают процесс клеточного дыхания бактерий, ингибируют биосинтез ДНК. В зависимости от концентрации оказывают бактериостатический или бактерицидный эффект
Спектр активности	Широкий: большинство Гр. «+» и Гр. «-» бактерий, некоторые анаэробы, грибы рода <i>Candida</i> , а также некоторые простейшие (лямблии, трихомонады)
Применение	Инфекции МВП, острый цистит, с профилактической целью при урологических операциях, цистоскопии (нитрофурантоин), дизентерия, трихомонадоз, лямблиоз (фуразолидон), местно - промывание ран, полостей (нитрофурантоин)
Побочные эффекты	Тошнота, рвота, диарея, холестаза, гепатит, пневмонит, бронхоспазм, кашель, боль в груди, головная боль, головокружение, слабость, аллергические реакции, лейкопения, анемия

1.2.4. Нитроимидазолы

Синтетические антимикробные препараты с высокой активностью в отношении анаэробных бактерий и возбудителей протозойных инфекций.

Схема 1.2.4-1. **Графологическая структура темы: «Нитроимидазолы»**

Препарат	Метронидазол
Механизм действия	Ингибирует тканевое дыхание и нарушает синтез ДНК и белка в микробной клетке
Спектр активности	Большинство анаэробов (бактероиды, клостридии), простейшие (амебы, лямблии, лейшмании др.), а также <i>H. pylori</i>
Применение	Анаэробные инфекции легких, ЖКТ, органов малого таза, ЦНС (менингит, абсцесс мозга), трихомониаз, лямблиоз, амёбная дизентерия, внекишечный амёбиаз, а также эрадикация <i>H. pylori</i>
Побочные эффекты	Головная боль, головокружение, нарушение координации движений, диспептические расстройства, лейкопения, зуд, сыпь, флебит в месте введения

Примечание: Метронидазол нарушает метаболизм алкоголя и вызывает дисульфирамоподобные реакции.

Таблица 1.2.4-1. Показания к назначению синтетических противомикробных средств (отметить знаком «+»)

Препараты	Инфекции:				
	Верхних дыхательных путей	МВП	ЖКТ	Кожи и мягких тканей	Местное применение (бактериальный конъюнктивит)
1. Сульфазидол					
2. Сульфадиметоксин					
3. Фталазол					
4. Сульфацил натрия					
5. Ко-тримоксазол					
6. Офлоксацин					
7. Нитрофурантоин					
8. Фуразолидон					
9. Метронидазол*					

Примечание: Применение метронидазола при протозойных инфекциях см. в разделе «Противопротозойные средства»

Вопросы по теме: «Синтетические противомикробные средства»

1. Классификация сульфаниламидов по локализации и длительности их действия.
2. Механизм антимикробного действия САП и ко-тримоксазола.
3. Показания к применению САП и ко-тримоксазола.
4. Основные побочные эффекты САП.
5. Препараты, усиливающие и ослабляющие антимикробное действие САП.
6. Препараты, усиливающие побочные эффекты САП.
7. Меры профилактики кристаллурии.
8. Укажите препараты, относящиеся к хинолонам и фторхинолонам.
9. Механизмы антимикробного действия, спектр активности и особенности применения хинолонов и фторхинолонов.
10. Побочные эффекты общие для всех и наиболее характерные для хинолонов и фторхинолонов.
11. Назовите препараты, производные нитрофуранов, укажите их механизм действия, спектр активности, применения и побочные эффекты.
12. Определите препарат по следующим свойствам:
 - обладает бактерицидным действием
 - состоит из двух компонентов: сульфаметоксазола и триметаприма
 - хорошо всасывается из ЖКТ
 - широко применяется для лечения инфекций дыхательных путей, ЖКТ, моче- и желчевыводящих путей

13. Определите препарат по следующим свойствам:
- обладает бактериостатическим действием
 - нарушает включение ПАБК в дигидрофолиевую кислоту
 - обладает широким спектром антимикробного действия
 - действует непродолжительно (4-6 часов)
 - действует преимущественно в просвете кишечника
14. Определите препарат по следующим свойствам:
- обладает бактерицидным действием
 - нарушает процесс суперспирализации ДНК, блокируя ДНК-гиразу
 - обладает широким спектром антимикробного действия
 - широко применяется при тяжелых инфекциях легких, ЖКТ, кожи, мягких тканей и костей, при перитоните и синегнойной инфекции
15. Определите препарат по следующим свойствам:
- нарушает процесс клеточного дыхания бактерий и блокирует ДНК
 - обладает широким спектром активности
 - в качестве побочных эффектов может вызывать тошноту, рвоту, холестаза, гепатит, бронхоспазм, поражение крови
 - применяется при инфекциях МВП и местно для промывания ран, полостей
16. Определите препарат по следующим свойствам:
- ингибирует тканевое дыхание и нарушает синтез ДНК в микробных клетках
 - в спектре активности большинство анаэробов и простейшие
 - применяют при анаэробных инфекциях легких, ЖКТ, органов малого таза, а также при амёбной дизентерии, трихомонидозе, лямблиозе
 - в качестве побочных эффектов может вызвать головную боль, головокружения, нарушения координации, диспептические расстройства, сыпь, флебиты в месте введения
17. Укажите, какой препарат снижает антимикробную активность сульфаниламидов и, следовательно, не рекомендуется для совместного назначения:
- триметапим
 - лидокаин
 - прокаин
 - парацетамол
 - метамизол
18. Укажите эффекты, которые разовьются в организме больного при одновременном назначении ему сульфадиметоксина и метамизола:
- усиление антимикробного действия
 - усиление кристаллурии
 - усиление нейтропении и агранулоцитоза
 - усиление остеопороза
 - все ответы правильные
19. Укажите механизм антимикробной активности офлоксацина:
- ингибирование ДНК-полимеразы
 - ингибирование ДНК-гиразы
 - ингибирование транспептидазы
 - ингибирование гликозидазы
 - все ответы правильные
20. Укажите синтетические противомикробные средства, используемые при инфекциях мочевыводящих путей:
- нитрофурантоин
 - фуразолидон
 - офлоксацин
 - ко-тримоксазол
 - фталазол

