

1.3. Противотуберкулезные средства (ПТС)

В комплексной терапии туберкулеза основное место занимают химиотерапевтические средства, которые подразделяют на синтетические (изониазид, этамбутол, ПАСК) и антибиотики (рифампицин, стрептомицин), так как они отличаются друг от друга по спектру антимикробного действия и скорости формирования к ним устойчивости возбудителя. Так, синтетические ПТС действуют только на микобактерию туберкулеза (*M. tuberculosis*), лишь отдельные соединения эффективны в отношении микобактерий проказы. На прочие микроорганизмы они не влияют. В то же время, АБ, применяемые для лечения туберкулеза, характеризуются широким антимикробным спектром. С другой стороны, к АБ быстрее, чем к синтетическим средствам формируется устойчивость микобактерий. А так как терапия туберкулеза длительна (12-13 месяцев и более) особенно важное значение приобретает задача уменьшения скорости развития резистентности. С этой целью обычно проводят комбинированную терапию, сочетая антибиотики с синтетическими ПТС.

Таблица 1.3-1. **Классификация противотуберкулёзных средств по эффективности антимикробного действия**

Группы	1. Наиболее эффективные	2. Средней эффективности	3. Наименее эффективные
Препараты	• Изониазид • Рифампицин	• Этамбутол • Стрептомицин	• ПАСК

Задание к таблице 1.3.1-1:

- Укажите ПТС синтетического происхождения.

1. _____
2. _____
3. _____

- Укажите ПТС, относящиеся к антибиотикам.

1. _____
2. _____
3. _____

- Укажите препараты с узким спектром антимикробного действия, ограниченным микобактерией туберкулёза.

1. _____
2. _____
3. _____

- Укажите ПТС широкого спектра антимикробного действия.

1. _____
2. _____
3. _____

- Укажите ПТС, к которым очень быстро развивается резистентность микобактерий туберкулёза.

1. _____
2. _____
3. _____

Схема 1.3-1. Графологическая структура темы:
«Противотуберкулезные средства (ПТС)»

Препараты	Изониазид	Рифампицин	Этамбутол	ПАСК
Механизм действия	Бактерицидный: угнетение синтеза миколоевой кислоты в клеточной стенке микобактерий	Бактерицидный: ингибирование ДНК-зависимой РНК-полимеразы → угнетение синтеза РНК	Бактерицидный: угнетение ферментов, участвующих в синтезе клеточной стенки микобактерий	Бактериостатический: угнетение размножения микобактерий в результате антагонизма с ПАБК
Спектр активности	Узкий, ограничен <i>M. tuberculosis</i>	Широкий, наиболее активен в отношении <i>M. tuberculosis</i> и Гр. «+» кокков	Узкий, ограничен <i>M. tuberculosis</i>	Узкий, ограничен <i>M. tuberculosis</i>
Применение	Профилактика и лечение активного туберкулеза (основной препарат)	Туберкулез, тяжелые формы стафилококковой инфекции	Особенно эффективен в случае резистентности к другим ПТС	Используется в случае непереносимости других ПТС или множественной устойчивости микобактерий
Побочные эффекты	Невриты, судороги, нарушение зрения, психоз, аллергия (редко)	Аллергия, поражения печени, гриппоподобный синдром (головная боль, лихорадка, боли в костях), угнетение кроветворения	Невриты, депрессия, нарушения зрения, аллергия (редко)	Диспепсия, агранулоцитоз, гипотиреоз, кристаллурия, аллергия (редко)

Таблица 1.3-2. Основные побочные эффекты ПТС (отметить знаком «+»)

	Поражение			Нейротоксичность				Психомоторное возбуждение	Гриппоподобный синдром
	Крови	Печени	Почек	Нарушение		Миорелаксация	Невриты		
				Зрения	Слуха и вестиб. ап-та				
Изониазид									
Рифампицин									
Стрептомицин									
Этамбутол									

Таблица 1.3-3. Основные механизмы развития нейротоксичности стрептомицина и изониазида, меры профилактики

Основные механизмы развития нейротоксичности	Профилактика невритов
1. Изониазид нарушает образование пиридоксальфосфата и вызывает развитие невритов 	Витамины В ₁ и В ₆
2. Стрептомицин нарушает высвобождение ацетилхолина в N-холинергических синапсах скелетных мышц и вызывает ототоксичность, парестезии и нервно-мышечный блок (по типу кураре)	Неостигмин и галантамин

Примечание: При комбинированной терапии изониазидом и стрептомицином нейротоксичность не усиливается вследствие различных механизмов ее формирования.

Вопросы по теме: «Противотуберкулезные средства»

1. Классификация противотуберкулезных средств по их эффективности.
2. Механизм антимикробного действия, спектры активности, особенности применения при туберкулезе и побочные эффекты изониазида, рифампицина, этамбутола и ПАСК.
3. Проявления, механизмы развития и профилактики нейротоксичности: изониазида и стрептомицина.
4. Определите препарат по следующим свойствам:
 - угнетает синтез миколовой кислоты в клеточной стенке микобактерий
 - обладает узким спектром активности, ограниченным микобактерией туберкулеза
 - применяется для лечения активного туберкулеза любой локализации
 - является одним из наиболее эффективных препаратов в лечении туберкулеза
 - может вызывать невриты, судороги, нарушения зрения
5. Определите препарат по следующим свойствам:
 - обладает широким спектром антимикробного действия
 - угнетает синтез РНК микобактерий за счет блокады ДНК-зависимой РНК-полимеразы
 - применяется при туберкулезе и тяжелых формах стафилококковой инфекции
 - является одним из наиболее эффективных препаратов при лечении туберкулеза
 - может вызывать аллергическую реакцию, поражение крови и печени, гриппоподобный синдром
6. Определите препарат по следующим свойствам:
 - обладает узким спектром активности, ограниченным микобактерией туберкулеза
 - угнетает размножение микобактерий в результате антагонизма с ПАБК
 - относится к мало эффективным противотуберкулезным средствам
 - используется только в случае непереносимости других ПТС или множественной устойчивости микобактерий
 - малотоксичен, возможны - диспепсия, кристаллурия, агранулоцитоз, гипотиреоз

7. Укажите противотуберкулезные препараты, имеющие широкий спектр антимикробной активности:
- стрептомицин
 - этамбутол
 - изониазид
 - рифампицин
8. Укажите противотуберкулезные препараты, имеющие узкий спектр антимикробной активности, ограниченный микобактерией туберкулеза:
- изониазид
 - рифампицин
 - этамбутол
 - стрептомицин
9. Укажите противотуберкулезные препараты, к которым очень быстро формируется резистентность микобактерий туберкулеза:
- изониазид
 - рифампицин
 - стрептомицин
 - этамбутол
 - ПАСК
10. Укажите, с каким механизмом действия изониазида связано развитие невритов в качестве побочного эффекта:
- блокада N-холинорецепторов скелетных мышц
 - нарушение высвобождения АХ в N-холинергических синапсах скелетных мышц
 - блок синтеза пиридоксальфосфата и, следовательно, нарушение метаболизма аминокислот в скелетных мышцах
 - нарушение процесса сверхспирализации ДНК в клетках скелетной мускулатуры
 - все ответы правильные
11. Профилактика невритов, вызванных изониазидом, включает в себя:
- обильное щелочное питье
 - витамин D
 - витамины B₆+B₁
 - витамины K+рутин
 - все ответы правильные
12. Укажите, какие проявления нейротоксичности из перечисленных ниже характерны для стрептомицина:
- нарушение зрения
 - нарушение слуха
 - нарушение работы вестибулярного аппарата
 - нервно-мышечный блок (курареподобное действие)
 - все перечисленные
13. Укажите, какие проявления нейротоксичности из перечисленных ниже характерны для изониазида:
- нарушение зрения
 - нарушение слуха
 - невриты
 - психомоторное возбуждение
 - нервно-мышечный блок (курареподобное действие)
14. Укажите эффекты, которые разовьются у больного туберкулезом при назначении ему комбинированной химиотерапии стрептомицином и рифампицином:
- усиление антимикробного действия
 - быстрое развитие толерантности
 - усиление дисбоза
 - усиление гепатотоксичности
 - усиление нефротоксичности

Глава 2. Противовирусные препараты

Существует несколько групп противовирусных препаратов, различающихся по клинико-фармакологическим характеристикам и особенностям практического использования.

Таблица 2-1. Классификация противовирусных препаратов

Группы противовирусных средств:		Препараты:
1.	Противогриппозные	• Римантадин • Озельтамивир
2.	Противогерпетические	• Ацикловир
3.	Противоцитомегаловирусные	• Ганцикловир
4.	Антиретровирусные	• Азидотимидин • Невирапин • Санквинавир
5.	Препараты расширенного спектра	• Рибавирин • Ламивудин • Рекомбинантные интерфероны (α, β, γ)

Схема 2-1. Графологическая структура темы: «Противогриппозные средства»

Препараты	Римантадин	Озельтамивир
Механизм действия	Ингибирует M_2 -белки вируса гриппа А и нарушет его способность проникать в клетки	Ингибирует нейраминидазу, нарушает проникновение вирусов в клетки и уменьшает их устойчивость к инактивирующему действию слизистого секрета дыхательных путей
Спектр активности	Вирусы гриппа А	Вирусы гриппа А и В
Применение	Профилактика и лечение гриппа	
Побочные эффекты	Общие: головокружение, головная боль, диспепсия Дополнительно: нарушение зрения, раздражительность, парестезии, тремор, судороги	Дополнительно: возможен синусит

Группы	Противогерпетические средства	Противоцитомегало-вирусные средства
Препараты	Ацикловир	Ганцикловир
Механизм действия	Ингибируют ДНК-полимеразу вирусов герпеса	Ингибируют ДНК-полимеразу цитомегаловирусов (ЦМВ)
Спектр активности	Наиболее чувствительны вирусы простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типов и вирусы герпес-зостер (Varicella-zoster)	ЦМВ-инфекции
Применение	Инфекции кожи и слизистых, герпес: офтальмо-, генитальный, герпесный энцефалит, опоясывающий лишай, ветряная оспа; пневмония, энцефалит	Ретинит у пациентов с иммунодефицитом, включая СПИД. Профилактика ЦМВ-инфекций после трансплантации внутренних органов
Побочные эффекты	Хорошо переносится. Возможны: нефротоксичность, заторможенность, тремор, судороги, галлюцинации, жжение при нанесении на слизистые оболочки, флебит при в/в введении, диспепсия	Нейтропения, анемия, тромбоцитопения. Возможны: диарея, анорексия, нейропатии, флебиты, лихорадка, озноб, потливость, зуд, вторичная бактериальная инфекция

Схема 2-3. **Графологическая структура темы: «Антиретровирусные средства»**

Препараты	Азидотимидин	Невирапин	Санквинавир
Механизм действия	Структурный аналог тимидина, ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-1 и ВИЧ-2, ингибирует репликацию ДНК вируса	Ненуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы, ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-1. Блокирует активность РНК- и ДНК-зависимой полимеразы	Блокирует активный центр протеазы и нарушают образование белков вирусного капсида. Подавляет репликацию ВИЧ, в том числе при резистентности к ингибиторам обратной транскриптазы
Применение	Профилактика лечение ВИЧ-инфекций		
Побочные эффекты	Диспепсия (часто), нарушения функций печени, угнетение кроветворения, слабость, повышенная утомляемость, головная боль, депрессия, нейропатии, парестезии, кашель	Симптомы гиперчувствительности, тошнота, стоматит, головная боль, утомляемость, сонливость, гранулоцитопения, гепатит	Диспепсия, язвы на слизистой рта, фарингит, гемолитическая анемия, возможны: нарушения со стороны ЦНС и метаболизма (ожирение, гипергликемия и др.)

Схема 2-4. **Графологическая структура темы: «Противовирусные средства расширенного спектра»**

Препараты	Рибавирин	Ламивудин	Рекомбинантные интерфероны (α,β,γ)
Механизм действия	Структурный аналог гуанозина, уменьшает внутриклеточный пул гуанозина, понижает синтез нуклеиновых кислот вирусов	Аналог дезокситимидина, в клетках превращается в ламивудина трифосфат → блокада ДНК-полимеразы вируса гепатита В и/или обратной транскриптазы ВИЧ	Комплексное влияние на ферменты синтеза РНК и трансляции вирусных белков. Стимулируют противовирусный иммунитет
Спектр активности (применение)	РСВ (бронхит, пневмония новорожденных), вирусы геморрагической лихорадки и гепатита С	Ретровирусы (ВИЧ-инфекции) и вирусы гепатита В	Не обладают специфичностью противовирусного действия (острый и хронический гепатит С, хронический гепатит В и D, герпес, ЦМВ)
Побочные эффекты	Угнетение кроветворения раздражающее действие, возможны: бронхоспазм и понижение АД	Диспепсия, гепатотоксичность, аллергические реакции, возможны: парестезии и нетропения	Гриппоподобный синдром, угнетение кроветворения, обострение язвы, кровотечения, депрессия (возможно развитие интерферонового психоза), а также инфаркт, отек легкого и остановка дыхания

Таблица 2-2. **Основные осложнения противовирусной терапии**
(отметить знаком «+»)

Препараты	Поражение			Диспепсия	Гриппоподобный синдром	Раздражение на месте введения
	печени	крови	ЦНС			
1. Римантадин						
2. Азидотимидин						
3. Ацикловир						
4. Интерфероны						

Таблица 2-3. Клиническое применение противовирусных средств

Показания к применению	Препараты
1. Профилактика и лечение гриппа	1.
	2.
	3.
	4.
2. Лечение цитомегаловирусной инфекции	1.
3. Профилактика и лечение герпетического кератита и кератоконъюнктивита	1.
	2.
4. В комплексной терапии ВИЧ-инфекции	1.
	2.
	3.

Вопросы по теме: «Противовирусные препараты»

1. Назовите основные противогерпетические препараты, механизмы их действия, спектры активности, применение и побочные эффекты.
2. Назовите основной противцитомегаловирусный препарат и укажите механизм его действия, спектр активности, применение и побочные эффекты.
3. Назовите основные противогриппозные средства, механизмы их действия, спектры активности, применение и побочные эффекты.
4. Назовите противовирусные препараты расширенного спектра, механизмы их действия, спектры активности, применение и побочные эффекты.
5. Назовите антиретровирусные средства, механизмы их действия, спектры активности, особенности применения при ВИЧ-инфекции и побочные эффекты.
6. Определите препарат по следующим свойствам:
 - избирательно блокирует ДНК-полимеразу вирусов
 - эффективен против вирусов герпеса
 - применяется только местно в офтальмологии
 - может вызывать раздражение и отек роговицы
7. Определите препарат по следующим свойствам:
 - относится к противогриппозным средствам
 - блокирует нейраминидазу и нарушает проникновение вирусов в клетки
 - в спектре активности вирусы гриппа А и В
 - вызывает головную боль, головокружение, синусит
8. Определите препарат по следующим свойствам:
 - подавляет синтез вирусных белков
 - стимулирует противовирусный иммунитет
 - не обладает специфичностью противовирусного действия
 - применяется при гепатитах В, С и D, герпесе, ЦМВ-инфекциях
 - вызывает гриппоподобный синдром, нарушение кроветворения, депрессию и др.

9. Определите препарат по следующим свойствам:
- блокирует обратную транскриптазу ВИЧ
 - применяется для профилактики и лечения ВИЧ-инфекций
 - вызывает диспепсию, язвы на слизистой рта, фарингит, гемолитическую анемию, а также нарушения со стороны ЦНС и метаболизма (ожирение, гипергликемия и др.)
10. Укажите препараты, применяемые для лечения герпетического кератита:
- ганцикловир
 - ацикловир
 - азидотимидин
 - озельтамивир
 - римантадин
11. Укажите противовирусные препараты, эффективные при гриппе:
- римантадин
 - невирапин
 - ацикловир
 - азидотимидин
 - озельтамивир
12. Укажите препараты, блокирующие обратную транскриптазу ВИЧ, применяемые в комплексной терапии ВИЧ-инфекций:
- ацикловир
 - азидотимидин
 - невирапин
 - ганцикловир
 - римантадин
13. Укажите противовирусные препараты, стимулирующие противовирусный иммунитет:
- азидотимидин
 - ацикловир
 - интерфероны
 - ганцикловир
 - римантадин
14. Укажите побочные эффекты, наблюдаемые при применении ацикловира:
- диспептические расстройства
 - остеопороз
 - нефротоксичность
 - заторможенность, тремор, судороги
 - жжение при нанесении на слизистые оболочки

Глава 3. Противогрибковые средства

Противогрибковые средства представляют собой обширный класс соединений, необходимость использования которого значительно возросла в настоящее время в связи с распространенностью системных микозов и повышением роли грибов в этиологии госпитальных и внебольничных инфекций.

Таблица 3-1. Классификация противогрибковых препаратов

№	Группы препаратов	Препараты	
		Резорбтивного действия	Местного действия
1.	Полиены	Амфотерицин В	Нистатин
2.	Азолы	Флюконазол	Котримазол
3.	Аллиламины	Тербинафин	Нафтифин

Схема 3-1. Графологическая структура темы: «Противогрибковые средства»

Группы	Азолы	Аллиламины	Полиены
Препараты	Флюконазол	Тербинафин	Амфотерицин В
Механизм действия	Фунгистатический: ингибирует цитохром Р450-зависимую 14α-деметилазу и нарушает образование грибковой мембраны	Фунгицидный: нарушает синтез эргостерола и целостность ЦПМ грибов	Фунгицидный: взаимодействует с эргостеролом и нарушает целостность ЦПМ грибов
Спектр активности	Широкий: кандиды, аспергиллы (местно: только Candida)		
	Дополнительно: криптококкоз, дерматомицеты	Дополнительно: гистоплазмы, бластомицеты, криптококк, дерматомицеты	Дополнительно: мукомицеты
Применение	Общие: дерматомикозы (эпидеромфития, трихофития, микроспория), кандидоз кожи и слизистых		Тяжелые формы системных микозов: инвазивный кандидоз, аспергиллез, мукомикоз
	Дополнительно: криптококкоз, аспергиллез, профилактика микозов при ВИЧ	Дополнительно: микоз волосяной части головы	
Побочные эффекты	Общие: аллергические реакции, диспепсия, поражения ЦНС, печени, почек, угнетение кроветворения		
	Дополнительно: гипертензия, сердечная недостаточность, отеки	Дополнительно: артралгии, миалгии	Дополнительно: тромбофлебит, озноб, лихорадка

Вопросы по теме: « Противогрибковые средства»

1. Назовите противогрибковые препараты резорбтивного действия.
2. Назовите противогрибковые препараты, применяемые местно.
3. Укажите препараты, эффективные при дерматомикозах.
4. Определите препарат по следующим свойствам:
 - обладает широким спектром противогрибкового действия
 - нарушает целостность ЦПМ грибов
 - применяется при тяжелых формах системных микозов (инвазивный кандидоз, аспергиллез, мукомикоз)
 - вызывает лихорадку, озноб, нарушение функции почек, печени, поражение крови, диспепсию и аллергические реакции
5. Определите препарат по следующим свойствам:
 - эффективен при дерматомикозах, кандидозах кожи и микозах волосистой части головы
 - нарушает синтез эргостерола и целостность ЦПМ грибов
 - вызывает аллергические реакции, диспепсию, поражение крови, нарушение функции печени, артралгии, миалгии
6. Укажите противогрибковый препарат, применяемый местно при кандидозах кожи и слизистых:
 - флюконазол
 - тербинафин
 - нистатин
 - амфотерицин В

Глава 4. Противогельминтные средства

За последние годы арсенал наиболее клинически значимых противогельминтных препаратов сократился и основные средства сегодня систематизируются по структурным особенностям.

Таблица 4-1. Классификация противогельминтных средств

№	Группы препаратов	Препараты
1.	Производные бензимидазола	Левамизол
2.	Производные пиримидина	Пирантелла памоат
3.	Производные салициламина	Никлозамид
4.	Производные изохинолина	Празиквантел

Схема 4-1. Графологическая структура темы: «Противогельминтные средства»

Препараты	Левамизол	Пирантелла памоат	Никлозамид	Празиквантел
Механизм действия	Оказывают парализующее действие на мускулатуру гельминтов			
Спектр активности (применение)	Узкий , только круглые черви: аскариды; острицы (энтеробиоз)	Узкий , только круглые черви: аскариды, острицы (энтеробиоз), анкилостомы	Узкий , только ленточные черви: бычий цепень (дифиллоботриоз), карликовый цепень (тенирихоз), широкий лентец (гименолипедоз)	Широкий , трематоды, цестоды, бычий, свиной и карликовый цепни (дифиллоботриоз и др.)
Побочные эффекты	Хорошо переносятся. Возможны: аллергические реакции, диспепсия, головная боль, головокружение, при длительном приеме - поражение крови, печени, почек			

Вопросы по теме: «Противогельминтные средства»

1. Назовите противогельминтные препараты с узким спектром, действующие только на круглых червей, механизм и спектр их активности, применение и побочные эффекты.
2. Назовите противогельминтный препарат узкого спектра, действующий только на ленточных червей, механизм и спектр его активности, применение и побочные эффекты.
3. Назовите противогельминтный препарат широкого спектра действия, механизмы и спектр его активности, применение и побочные эффекты.

4. Определите препарат по следующим свойствам:
 - имеет широкий спектр противогельминтного действия
 - вызывает генерализованное сокращение мускулатуры гельминтов, переходящее в стойкий паралич
 - применяется при трематодозах, цистодозах, дифиллоботриозе и др.
 - хорошо переносится
5. Укажите показания к назначению левамизола как противогельминтного средства:
 - анкилостомидоз
 - тениоз
 - энтеробиоз
 - дифиллоботриоз
 - аскаридоз
6. Укажите противогельминтные препараты, действующие только на круглых червей:
 - левамизол
 - пирантелла памоат
 - никлозамид
 - празиквантел
7. Укажите противогельминтный препарат, действующий только на ленточных червей:
 - левамизол
 - пирантела памоат
 - никлозамид
 - празиквантел
8. Укажите противогельминтный препарат широкого спектра действия:
 - левамизол
 - никлозамид
 - пирантелла памоат
 - празиквантел

Глава 5. Противопротозойные средства

К противопротозойным относят противомаларийные средства и препараты для лечения амебиаза, лейшманиоза и других протозойных инфекций (инвазий).

Возрастание интереса к противопротозойным средствам, отмечаемое в последние годы, связано прежде всего с усилившейся миграцией населения и участвующимися поездками в регионы, эндемичные по той или иной протозойной инфекции.

Схема 5-1. Графологическая структура темы: «Противомаларийные средства»

Препараты	Хлорохин	Примахин	Прогуанил	Пириметамин
Механизм противомалярийного действия	Блокирует синтез нуклеиновых кислот плазмодия	Механизм не установлен	Блокируют дегидрофолатгидразу, нарушают обмен фолиевой кислоты и синтез нуклеиновых кислот плазмодия	
Спектр активности	Эритроцитарные формы плазмодия, амебы	Тканевые формы плазмодия	Тканевые формы плазмодия	Тканевые формы плазмодия и токсоплазмы
Применение	Малярия, внекишечный амебиаз, ревматоидный артрит, красная волчанка	Малярия (после курса лечения хлорохином), профилактика рецидивов	Химиопрофилактика (в сочетании с хлорохином)	Лечение хлорохинрезистентной тропической малярии и токсоплазмоза
Побочные эффекты	Диспепсия, головная боль, заторможенность, нарушение слуха, зрения, угнетение кроветворения	Диспепсия, угнетение кроветворения	Диспепсия, афтозный стоматит, гематурия	Мегалобластная фолиеводефицитная анемия, лейкопения, агранулоцитоз, сыпь, атрофический глоссит, диспепсия

Примечание:

Побочные эффекты хлорохина чаще всего встречаются при длительной терапии ревматологических заболеваний.

Схема 5-2. Графологическая структура темы: «Препараты, применяемые при различных протозойных инфекциях»

Препараты	Паромомицин	Эметин	Меглюмина антимоноат
Механизм действия	Нарушает синтез белка рибосомами	Вызывает дегенеративные изменения в ядре и цитоплазме паразита	Механизм неизвестен
Спектр	Амебы, криптоспоридии, лейшмании	Амебы (кишечные и тканевые формы)	Лейшмании
Применение	Неинвазивный амебиаз (бессимптомное носительство), криптоспоридиоз (в том числе и при ВИЧ), кожный лейшманиоз (местно)	Тяжелые формы кишечного и внекишечного амебиаза, включая абсцесс печени	Висцеральный и кожно-слизистый лейшманиоз (препарат выбора)
Побочные эффекты	Диспепсия, возможны ото- и нефротоксичность*	Диспепсия, возможны поражения сердца, почек, печени, а также формирование абсцессов и некрозов в области инъекции	Диспепсия, возможны: лихорадка, миалгия, полиневриты, поражение почек, печени, поджелудочной железы, сердца

Примечание: Паромомицин – антибиотик группы аминогликозидов.

Таблица 5-1. Спектры действия противопротозойных препаратов
(отметить знаком «+»)

Препараты	I. Плазмодий малярии	II. Дизентерийная амёба	III. Криптоспоридии	IV. Лейшмании	V. Токсоплазмы
1. Хлорохин					
2. Примахин					
3. Пириметамин					
4. Паромомицин					
5. Эметин					
6. Метронидазол					
7. Меглюмина антимоноат					

Вопросы по теме: «Противопротозойные средства»

1. Назовите основные противомалярийные препараты, механизмы их действия, особенности применения и побочные эффекты.
2. Назовите противомалярийный препарат, который действует только на эритроцитарные формы плазмодия малярии.
3. Назовите противомалярийные препараты, которые действуют на тканевые формы плазмодия малярии.
4. Назовите противомалярийный препарат, который используется для химиопрофилактики малярии.
5. Назовите противомалярийный препарат, обладающий противовоспалительной активностью и используемый при ревматоидном артрите и красной волчанке.
6. Назовите препараты, применяемые при амебиазе, механизмы их действия, показания к применению (формы амебиаза) и их побочные эффекты.
7. Назовите препараты для лечения лейшманиоза и криптоспориidioза.
8. Определите препарат по следующим свойствам:
 - эффективен в отношении эритроцитарных форм плазмодия малярии
 - блокирует синтез нуклеиновых кислот плазмодия
 - применяется при малярии и внекишечном амебиазе
 - обладает противовоспалительной активностью
 - эффективен при ревматоидном артрите и красной волчанке
9. Определите препарат по следующим свойствам:
 - влияет на тканевые формы плазмодия (в печени)
 - используется для лечения малярии (после курса хлорохина) и для профилактики рецидивов
 - вызывает диспепсию и угнетение кроветворения
10. Определите препарат по следующим свойствам:
 - блокирует дигидрофолатредуктазу, нарушает обмен фолиевой кислоты и синтез нуклеиновых кислот плазмодия
 - влияет на тканевые формы плазмодия
 - эффективен в отношении токсоплазм
 - применяется в случае хлорохинрезистентной малярии и при токсоплазмозе
 - может вызвать мегалобластическую фолиеводефицитную анемию и другие поражения крови
11. Определите препарат по следующим свойствам:
 - эффективен в отношении амёб, криптоспоридий и лейшманий
 - нарушает синтез белка рибосомами простейших
 - применяется при неинвазивном амебиазе (носительство)
 - эффективен при кожном лейшманиозе (местно)
 - используется при криптоспориidioзе (в том числе и при ВИЧ)
12. Определите препарат по следующим свойствам:
 - имеет узкий противопротозойный спектр (только амёбы)
 - вызывает дегенеративные изменения в ядре и цитоплазме паразита
 - применяется при тяжелых формах кишечного и внекишечного амебиаза, включая абсцесс печени
 - вызывает нарушение функции сердца, печени, почек, ЖКТ
13. Укажите препараты, используемые для химиопрофилактики малярии (в том числе рецидивов):
 - прогуанил
 - хлорохин
 - примахин
 - пириметамин
 - все перечисленные

14. Назовите показания к назначению хлорохина:
- амебиаз (внекишечный)
 - трихомонадоз
 - малярия (все виды)
 - ревматоидный артрит
 - системная красная волчанка
15. Назовите основные эффекты хлорохина:
- противомаларийное гематошизотропное действие
 - противомаларийное гомонтотропное действие
 - амебицидный эффект
 - иммунодепрессивное действие
 - все перечисленные
16. Больному М. был назначен противомаларийный препарат. Через некоторое время он обратил внимание на ухудшение зрения. Укажите, с приемом какого противомаларийного препарата может быть связан этот побочный эффект.
- пириметамин
 - прогуанил
 - примахин
 - хлорохин
17. Укажите формы развития малярийного плазмодия, на которые действует хлорохин:
- презэритроцитарные
 - паразэритроцитарные
 - эритроцитарные
 - гомонты
 - все перечисленные
18. Укажите препараты, применяемые для лечения амебиаза:
- паромомицин
 - хлорохин
 - эметин
 - метглюмина антимоноат
 - все перечисленные
19. Укажите препараты, применяемые для лечения лейшманиоза:
- паромомицин
 - хлорохин
 - эметин
 - метглюмина антимоноат
 - все перечисленные

Глава 6. Противоопухолевые средства

В комплексной терапии злокачественных новообразований химиотерапия (использование лекарственных средств) занимает одно из ведущих мест.

Существует ряд факторов, снижающих эффективность химиотерапии. Одним из них является развитие резистентности опухолевых клеток к препаратам. Этого можно избежать путем комбинированного применения препаратов с разной структурой и разными механизмами действия.

Вторым недостатком большинства современных химиопрепаратов является малая избирательность в отношении опухолевых клеток, помимо которых поражаются обновляющиеся ткани организма пациента (костный мозг, слизистая оболочка кишечника, волосные фолликулы, сперматогенез). Следует отметить также, что практически все противоопухолевые препараты обладают иммунодепрессивным, мутагенным и тератогенным эффектами.

Для снижения частоты побочных реакций и повышения эффективности химиотерапии используют особые подходы, такие как внутриартериальное введение препаратов непосредственно к опухоли (уменьшая при этом венозный отток) или перфузию растворами области, где локализована опухоль. С этой целью в комплексную терапию опухолей стали включать иммуностимулирующие средства (интерфероны), что в ряде случаев дает благоприятный эффект.

Наиболее перспективной на сегодняшний день является цитостатическая терапия с использованием моноклональных антител и цитокинотерапия.

Таблица 6-1. Классификация противоопухолевых средств

Группы	Препараты	
Синтетические препараты	1)Алкилирующие соединения	Сарколизин Циклофосфан Нитрозомочевина
	2)Антиметаболиты	Метотрексат (антагонист фолиевой кислоты)
		Меркаптопурин (антагонист пурина)
		Фторурацил (антагонист пиримидина)
Препараты природного происхождения	1)Антибиотик	Доксорубицин
	2)Алкалоид барвинка розового	Винбластин
	3)Гормоны и антагонисты	Тестостерон (андроген)
		Фосфэстрол (эстроген)
		Преднизолон (глюкокортикоид)
		Флутамид (антагонист андрогенов)
	Тамоксифен (антагонист эстрогенов)	

Схема 6-1. **Графологическая структура темы: «Синтетические противоопухолевые средства»**

Группы	Алкилирующие соединения	Антиметаболиты		
Препараты	Циклофосфан, нитрозомочевина	Метотрексат	Меркаптопурин	Фторурацил
Механизм действия	Алкилирует ДНК и нарушает ее матричные функции	Угнетает дигидрофолатредуктазу, нарушает синтез пуринов, пиримидинов, тимидилата (ДНК)	Препятствует включению пуринов в полинуклеотиды, угнетает ферменты, участвующие в превращении пуринов	Ингибирует тимидилатсинтетазу
Спектр активности (применение)	Лейкоз, лимфогранулематоз, лимфосаркома. Костная опухоль Юинга, рак яичников (циклофосфан)	Острый лейкоз у детей, хорионэпителиома матки	Острый лейкоз у взрослых	Рак желудка, толстой кишки, молочной железы, яичника
Побочные эффекты	Угнетение кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия), поражение слизистой ЖКТ (тошнота, рвота, кровавые поносы), снижение потенции, возможно развитие аменореи, выпадение волос Дополнительно: Метотрексат - поражение печени; фторурацил - дерматиты			

Примечание:

Для стимуляции кроветворения в последние годы применяют клонистимулирующие факторы, интерлейкины и/или эритропоэтин.

Таблица 6-2. **Основные механизмы действия синтетических противоопухолевых препаратов** (отметить знаком «+»)

Механизмы	Блок фермента		III. Алкилирование ДНК	IV. Нарушение включения пуринов в полинуклеотиды
	I. Тимидилатсинтетазы	II. Дигидрофолатредуктазы		
Препараты				
1. Метотрексат				
2. Фторурацил				
3. Меркаптопурин				
4. Циклофосфан				

Схема 6-2. **Графологическая структура темы: «Противоопухолевые средства природного происхождения»**

Группы	Антибиотики	Препараты растительного происхождения
Препараты	Доксорубин	Винбластин
Механизм действия	Интеркалирует в молекулу ДНК, нарушает ее матричные функции, вызывает одно- и двунитчатые разрывы ДНК, так как нарушает функцию топоизомеразы II	Нарушают деление клеток в митозе на стадии метафазы за счет специфического блока тубулярных белков веретена деления (препятствует полимеризации тубулина и образованию веретена деления)
Спектр активности (применение)	Саркомы: саркомы мягких тканей, остеогенные; лимфосаркома, лимфогранулематоз	Лимфогранулематоз, хорионэпителиома матки
Побочные эффекты	Диспептические расстройства, дисбиоз (кандидомикоз), угнетение кроветворения, кардиотоксичность	Угнетение кроветворения, боли в животе, диспепсия

Схема 6-3. **Графологическая структура темы: «Противоопухолевые препараты: гормоны и антигормональные средства»**

Группы	Глюкокортикоиды	Половые гормоны		Антагонисты половых гормонов	
Препараты	Преднизолон	Тестостерон	Фосфэстрол	Флутамид	Тамоксифен
Механизм действия	Блокирует синтез белка в клетках и нарушает их деление	Тормозят деление клеток и способствуют их дифференцировке (восстановление нарушенной гуморальной регуляции функции клеток)			
Спектр активности (применение)	Лимфобластный лейкоз, лимфогранулематоз, лимфосаркома	Рак молочной железы (у молодых женщин)	Рак предстательной железы (у молодых мужчин)	Рак предстательной железы (у пожилых мужчин)	Эстроген-зависимые опухоли молочной железы (в менопаузе)
Побочные эффекты	Тахикардия, повышение АД, отеки и др. (см. «Гормоны»)	Вирилизация, диспепсия, кожный зуд	Феминизация, диспепсия, кожный зуд	Гинекомастия, боль в области грудных желез	Жар, рвота, возможные вагинальные кровотечения

Таблица 6-3. Основные механизмы действия ряда противоопухолевых препаратов природного происхождения (отметить знаком «+»)

Механизмы Препараты	I. Блок веретена деления	II. Интеркаля- ция в молекулу ДНК	III. Торможение деления опухолевых клеток, усиле- ние их дифференцировки
1. Доксорубицин			
2. Винбластин			
3. Фосфэстрол			

Задание к таблице 6.3:

- Укажите противоопухолевый препарат, применяемый главным образом в комбинированной химиотерапии для синхронизации популяции опухолевых клеток (так называемый «метафазный яд»)

Таблица 6-4. Основные побочные эффекты противоопухолевых препаратов

I. Общие для всех цитостатиков	II. Наиболее характерные для:	
	Доксирубицина	Винбластина
1.	1.	1.
2.		
3.		2.
4.		

Задание к таблице 6-4:

- Укажите препараты, используемые с целью профилактики кардиотоксичности, вызванной **доксорубицином**.

- Укажите препараты, используемые с целью профилактики нейротоксичности, вызванной **винбластином**.

Рисунок 1. Клеточный цикл

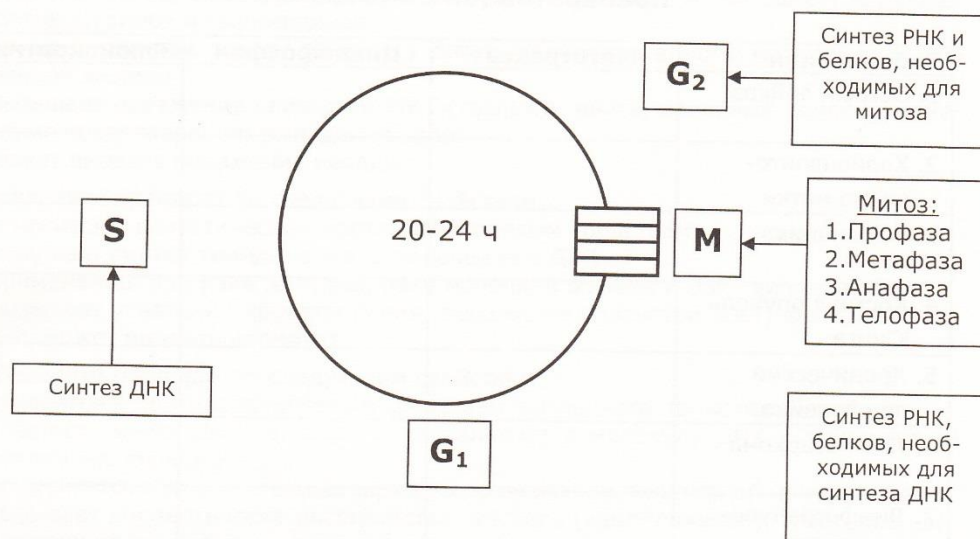


Таблица 6-5. Влияние противоопухолевых препаратов на клеточный цикл

Тип действия	Клетки-мишени	Группы, препараты
1. Фазоспецифичные препараты	Делящиеся клетки, избирательно фаза М	1.
		2.
2. Циклоспецифичные препараты	Делящиеся клетки, фазы G ₁ , S, G ₂	1.
		2.
		3.
3. Циклонеспецифичные препараты	Делящиеся и полежащие клетки	1.
		2.
		3.

Таблица 6-6. Показания к применению для ряда противоопухолевых препаратов (отметить знаком «+»)

Заболевания	Метотрексат	Циклофосфан	Глюкокортикоиды
1. Острый лейкоз			
2. Хорионэпителиома матки			
3. Рак яичника			
4. Костная опухоль Юинга			
5. Хронический лимфолейкоз			
6. Лимфосаркома			
7. Лимфогрануломатоз			

Вопросы по теме: «Противоопухолевые средства»

1. Синтетические противоопухолевые средства. Классификация.
2. Алкилирующие соединения, механизм их действия, спектры активности (применение) и побочные эффекты.
3. Антиметаболиты, механизм их действия, спектры активности (применение) и побочные эффекты.
4. Противоопухолевые средства природного происхождения, классификация.
5. Противоопухолевые антибиотики, механизмы их действия, спектры активности и побочные эффекты.
6. Препараты растительного происхождения, механизмы их действия, спектры активности и побочные эффекты.
7. Гормоны и их антагонисты, механизмы противоопухолевого действия, спектры активности и побочные эффекты.
8. Влияние противоопухолевых средств на клеточный цикл. Назовите фазоспецифичные, циклоспецифичные и циклонеспецифичные препараты.
9. Назовите побочные эффекты, характерные для всех цитостатиков.
10. Назовите побочные эффекты, наиболее характерные для **доксорубина** и препараты, используемые с целью профилактики этих осложнений.
11. Назовите побочные эффекты, наиболее характерные для **винбластина** и препараты, используемые с целью профилактики этих осложнений.
12. Определите препарат по следующим свойствам:
 - алкилирует ДНК и нарушает ее матричные функции
 - применяется при остром лейкозе, лимфогрануломатозе, костной опухоли Юинга, раке яичников и мелкоклеточном раке легкого
 - угнетает кроветворение
 - при применении препарата возможно снижение потенции и развитие аменореи

13. Определите препарат по следующим свойствам:
- угнетает дигидрофолатредуктазу и тимидилатсинтетазу и тем самым нарушает синтез пуринов и пиримидинов
 - применяется при остром лейкозе у детей, хорионэпителиоме матки и раке молочной железы
 - вызывает поражение слизистой ЖКТ (тошнота, рвота, кровавые поносы), угнетение кроветворения, выпадение волос
 - может вызвать поражение печени
14. Определите препарат по следующим свойствам:
- относится к синтетическим противоопухолевым средствам
 - нарушает синтез тимидина и его включение в ДНК
 - применяется при раке желудка, раке молочной железы и раке яичника
 - вызывает угнетение кроветворения, поражение слизистой ЖКТ, выпадение волос, может вызвать дерматит
15. Определите препарат по следующим свойствам:
- относится к противоопухолевым средствам природного происхождения
 - угнетает синтез ДНК, а также интеркалирует в молекулу ДНК и нарушает ее матричные функции
 - применяется при остеогенных саркомах, саркомах мягких тканей, лимфосаркоме
 - вызывает диспептические расстройства, дисбиоз (кандидомикоз), угнетение кроветворения и выраженное кардиотоксическое действие
16. Определите препарат по следующим свойствам:
- относится к противоопухолевым средствам природного происхождения
 - нарушает деление клеток в митозе, блокируя тубулярные белки деления
 - применяется при остром лейкозе, гемобластозах, но, главным образом, в комбинированной химиотерапии для синхронизации опухолевого роста
 - вызывает неврологические нарушения и поражение почек
17. Определите препарат по следующим свойствам:
- обладает гормональной активностью
 - нарушает деление опухолевых клеток, блокируя в них синтез белка
 - применяется при лимфобластном лейкозе, лимфосаркоме, лимфогранулематозе
 - обладает выраженной противовоспалительной и иммунодепрессивной активностью
 - влияет на все виды обмена и функции жизненно важных органов пациента
 - вызывает в качестве осложнения общее возбуждение, тахикардию, повышение АД, отеки, гипергликемию и т.д.
18. Определите препарат по следующим свойствам:
- не вызывает гибели опухолевых клеток, а тормозит деление и способствует их дифференцировке
 - применяется при раке молочной железы у молодых женщин
 - в качестве осложнения вызывает вирилизацию, диспепсию, кожный зуд
19. Укажите противоопухолевые препараты, относящиеся к алкилирующим соединениям:
- метотрексат
 - меркаптопурин
 - циклофосфан
 - фторурацил
 - сарколизин
20. Укажите противоопухолевые препараты, относящиеся к классу антиметаболитов:
- винбластин
 - метотрексат
 - фторурацил
 - меркаптопурин
 - циклофосфан

21. Укажите антибиотик, используемый для лечения опухолей:
- бициллин 1
 - рифампицин
 - гентамицин
 - доксорубицин
 - эритромицин
22. Укажите гормональные препараты, используемые в лечении опухолей:
- тироксин
 - инсулин
 - преднизолон
 - ретаболил
 - фосфэстрол
23. Укажите гормональный препарат, эффективный при раке молочной железы у молодых женщин:
- фосфэстрол
 - тестостерон
 - преднизолон
24. Укажите противоопухолевый препарат, используемый в клинике преимущественно в комбинациях с другими цитостатиками для усиления их действия, т.к., задерживая все делящиеся клетки в митозе, они осуществляют синхронизацию популяции опухолевых клеток (так называемый «метафазный яд»):
- винбластин
 - циклофосфан
 - фторурацил
 - метотрексат
 - нитрозомочевина
25. Укажите осложнения, характерные для противоопухолевых препаратов-цитостатиков:
- угнетение костно-мозгового кроветворения
 - поражение эпителия ЖКТ
 - угнетение сперматогенеза
 - поражение волосных луковиц и выпадение волос
 - повышение иммунитета
26. Укажите фазу клеточного цикла, избирательно подавляемую винбластином:
- избирательно S
 - избирательно M
 - S, G₁, G₂
 - S, M
 - S, G₂, M
27. У больной К. с саркомой правой голени наиболее эффективным препаратом оказался доксорубицин. Однако, в анамнезе у больной миокардит неясной этиологии. Какие препараты необходимо назначить больной для предупреждения токсического влияния адриамицина на сердце:
- витамин В₆
 - витамин Е
 - витамин К
 - β-каротин
 - коэнзим Q

Список литературы

1. Д.А.Харкевич, Фармакология, издание 8-е переработанное, дополненное и исправленное, Москва, «Гэотар-Мед», 2004
2. Антибактериальная терапия, практическое руководство под редакцией Л.С.Страчунского, Ю.Б.Белоусова, С.Н.Козлова, Москва, 2000
3. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии под редакцией Л.С.Страчунского, Ю.Б.Белоусова, С.Н.Козлова, Москва, 2002
4. Д. Хардман, Л.Лимберд, Клиническая фармакология по Гудману и Гилману, «Практика», Москва, 2006
5. M.J.Mycek, R.A.Harvey, P.C.Champ, Lippincot's illustrated Reviews Pharmacology, 2-d ed., Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Honkong, Sydney, Tokio: Lippincott Williams & Wilkins, 2002
6. H.P.Rang, V.V.Dale, J.M.Ritter, Pharmacology, 4-th ed., Edindurgh, London, New York, Philadelphia, Sydney, Toronto: Churchill Livingston, 1999
7. J.G.Hardman, L.E.Limbird, Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics , 10-th ed., New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mtxico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto: McGraw-Hill , Medical Publishing Division, 2001