

Міністерство охорони здоров'я України
Вищий державний навчальний заклад
«Українська медична стоматологічна академія»

«Затверджено»

на засіданні кафедри експериментальної
та клінічної фармакології з клінічною
імунологією та алергологією

Завідувач кафедри

Професор _____ Дев'яткіна Т.О.

«_____» _____ 2017 р. Пр. №__

Методичні вказівки
для самостійної роботи студентів
під час підготовки до практичного заняття

Навчальна дисципліна	Клінічна фармакологія
Тема заняття 4	Клініко-фармакологічна характеристика антибактеріальних лікарських засобів
Курс	5-й
Факультет	Медичний №1, медичний №2, ф-т підготовки іноземних студентів

1. Актуальність теми:

Характерним для теперішнього часу є зростання інфекційно-запальних захворювань самої різноманітної етіології та локалізації. Інфекційним процесам належить одне з перших місць серед причин смертності населення в світі. Смертність від туберкульозу перевищує такі показники від різних інфекцій разом. Широко розповсюджені вірусні, паразитарні, інші інфекції. Загострення протистояння між людиною і мікроорганізмом зв'язано в першу чергу з формуванням в останніх множинної резистентності а також з нераціональним і безконтрольним використанням антибактеріальних препаратів, більшість з яких швидко стає малоефективними.

Антибактеріальні засоби знаходять широке застосування в медичній практиці. Найбільш широким є їх використання в хірургічній та терапевтичній клініці. Для раціонального застосування антибактеріальних засобів потрібні знання з спектру та механізмів їх дії, фармакокінетики, дозування, побічної дії. Лікар повинен володіти принципами комбінування та методами контролю безпеки застосування.

2. Конкретні цілі:

1. Опанувати знаннями з фармакологічних характеристик та спектрів антибактеріальної дії антибактеріальних лікарських засобів.
2. Опанувати знаннями до вибору антибактеріальних лікарських засобів в певних клінічних ситуаціях.
3. Опанувати знаннями з комбінованого застосування антибактеріальних лікарських засобів.
4. Засвоїти методи контролю ефективного та безпечного застосування антибактеріальних лікарських засобів.

2. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)

Дисципліна	Знати
Анатомія	Будова та функції дихальної, серцево-судинної систем, ШКТ, ЦНС
Фармакологія	Фармакокінетику, фармакодинаміку, спосіб застосування, свідчення, протипоказання, побічні дії бронхолітичних та протизапальних лікарських засобів
Патофізіологія	Стадії патологічних змін в системах і тканинах організму при бронхообструктивних захворюваннях легень
Внутрішні хвороби	Симптоматологію бронхообструктивних захворювань легень
Нервові хвороби	Патогенез і лікування в клініці нервових хвороб, які супроводжуються бронхообструктивним синдромом
Інфекційні хвороби	Патогенез та лікування в клініці інфекційних хвороб, які супроводжуються бронхообструктивним синдромом
Анестезіологія	Патогенез та лікування при невідкладних станах

4. Завдання для самостійно праці під час підготовки до заняття.

4.1. Перелік основних термінів, параметрів, характеристик, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття:

Термін	Визначення
Цефалоспори́ни	група високоефективних препаратів широкого спектра дії, здатними забезпечити лікування практично всіх нозологічних форм

Пеніциліни	одна з найбільш широко застосовуваних і ефективних груп антибіотиків, перевага якої у низькій токсичності
Макроліди	ефективна група АБП, яка має високу терапевтичну активність, широкий антимікробний спектр дії, низька токсичність й незначну кількість побічних ефектів.
Аміноглікозиди	група АБП, яка займає одне з найбільш важливих місць у лікуванні інфекційних захворювань, представлена препаратами широкого спектра дії, активними у відношенні багатьох грампозитивних і грамнегативних бактерій.
Сульфаніламід	синтетичні антибактеріальні засоби, широкого спектра дії
Похідні нітрофуранів	група препаратів досить часто застосовується в хірургічній практиці для місцевого лікування, що пов'язане з їх водорозчинністю й збереженням антибактеріальної активності в присутності гною й продуктів тканинного розпаду.

4.2. Теоретичні питання до заняття:

1. Класифікація антибактеріальних лікарських засобів за механізмом дії, шириною спектру та хімічною структурою.
2. Загальна характеристика фармакологічних властивостей основних сучасних груп антибіотиків (пеніцилінів, цефалоспоринів, карбапенемів аміноглікозидів, макролідів, лінкозамідів та ін.)
3. Загальна характеристика фармакологічних властивостей основних синтетичних антибактеріальних лікарських засобів (фторхінолонів, СА, похідних імідазолу) .
4. Назвати побічні ефекти антибактеріальних лікарських засобів.
5. Принципи контролю побічної дії антибактеріальних засобів.
6. Рациональне дозування антибактеріальних лікарських засобів.
7. Принципи вибору та раціонального застосування антибактеріальних лікарських засобів та корекції лікування

4.3. Практичні завдання які виконуються на занятті:

1. Засвоїти принципи емпіричного застосування антибактеріальних лікарських засобів.
2. Оволодіти принципами вибору та раціонального застосування антибактеріальних лікарських засобів.
3. Оволодіти принципами раціонального дозування антибактеріальних лікарських засобів.
4. Оволодіти принципами комбінованого застосування антибактеріальних лікарських засобів.

Тези змісту теми:

КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

ПЕНІЦИЛІНИ. Є однієї з найбільш широко застосовуваних і ефективних груп антибіотиків. Перевагами пеніцилінів є низька токсичність, бактерицидний вид дії відносно клінічно значимих збудників.

Із природних пеніцилінів найбільше поширення в практиці одержав бензилпеніцилін. Препарати бензилпеніциліну ефективно впливають переважно на грампозитивні аеробні й анаеробні бактерії: стрептококи, пневмококи, стафілококи (не продукуючі β-лактамазу), збудники газової гангрені, ботулізму, правця, дифтерії, сибірської виразки, ін. Із грамнегативних бактерій до нього проявляють чутливість менінгокок, гонокок, актиноміцети й спірохети.

Показання до призначення:

- Стрептококові інфекції: «домашня» пневмонія (найбільш частий збудник - пневмокок); ангіна, бешиха, скарлатина (збудник – β -гемолітичний стрептокок групи А).
- Гонорея, сифіліс.
- Менінгіт у дорослих і дітей більше 2 років (збудники менінгокок, пневмокок).
- Анаеробні інфекції: клостридіальні (газова гангрена, правець); неклостридіальні, викликані неспороутворюючими анаеробами, при локалізації процесу вище діафрагми.
- Раньові інфекції шкіри, м'яких тканин і слизових оболонок.
- Актиномікоз.

Метицилін, оксацилін, клоксацилін, флуклоксацилін є представниками підгруп пеніцилінів, які не руйнуються пеніциліназою стафілококів. Препарати не мають широкого спектра активності й показані при інфекціях викликаних цими стафілококами. Препарати широкого спектра дії представлені ампіциліном, амоксициліном, карбеніциліном, тикарциліном. Їхня дія крім грампозитивної мікрофлори, поширюється на патогенну кишкову паличку, збудників черевного тифу, шигелу, частина штамів клебсіел і протея (мірабельного), гемофільну паличку інфлюєнці. Однак препарати інактивуються β -лактамазами. Характерними властивостями карбеніциліну (у більших дозах) і тикарциліну, є активність у відношенні синьогнійної палички. До пеніцилінів V покоління (ацилурейдопеніцилінам) з підвищеною активністю дії й розширеним діапазоном ставляться піперацилін, мезлоцилін, перевагою яких є високий антипсевдомонадний ефект.

Інгібітор захищені пеніциліни. Ампіцилін, амоксицилін, тикарцилін можуть бути захищені від руйнуючої дії β -лактамаз призначенням інгібіторів цих ферментів (клавуланова кислота, сульбактам, тазобактам). Останні не мають істотної антибактеріальної активності, але мають властивості незворотно зв'язувати β -лактамази мікроорганізмів, підвищуючи чутливість мікроорганізмів до пеніцилінів. Амоксиклав містить амоксицилін (у формі тригідрату) і клавуланову кислоту (у формі калієвої солі). Препарат має широкий спектр активності у відношенні мікроорганізмів, стійких до амоксициліну, у тому числі *S.aureus* і *S.epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* (пневмокок), *Streptococcus faecalis* (ентерокок) і інші види стрептококів, *N.gonorrhoeae*, *H.influenzae*, *E.colli*, *Klebsiella spp.*, *B. catarrhalis*, *B.fragilis*.

Побічні реакції пеніцилінів незначні, звичайно протікають легко й не вимагають лікування. При використанні пеніцилінів лікарів, особливу увагу, потрібно приділяти алергологічному анамнезу хворого й проведенню алергологічних проб тому, що всім пеніцилінам властиві перехресна сенсibiliзація й алергічна реакція. Зустрічальність алергічних реакцій на пеніциліни становить 10-15%. Всі препарати групи можуть робити небажану дію у відношенні ЦНС і значно підвищувати збудливість нейронів. При пероральному прийомі більші дози можуть привести до розладу ШКТ у вигляді нудоти, блювання й діареї (особливо пеніцилін, амоксицилін). Рідко можлива тромбоцитопенія. Метицилін володіє більш високою нефротоксичністю, у зв'язку із чим використовується рідко. У дітей при призначенні метициліну й нафциліну іноді розвивається гранулоцитопенія. Карбеніцилін здатний викликати гіпокаліємічний алкалоз, кровотечі (за рахунок порушення згортанності крові й підвищення активності трансамінази в сироватці). Місцевий прояв токсичної дії пеніциліну виражається в больових реакціях, тромбофлебіті або дегенерації випадково інфільтрованому при ін'єкції нерва. Пеніциліни не рекомендують застосовувати місцево у зв'язку з більше швидким розвитком у цих умовах резистентності мікроорганізмів. і довготривалому призначенні можливе зниження гемоглобіну, тромбоцитопенія, еозинфілія, оборотна лейкопенія.

ЦЕФАЛОСПОРИНИ. Найбільш численна й важлива для клініки група АБП. Представлена високоефективними препаратами широкого спектра дії, здатними забезпечити лікування практично всіх нозологічних форм. Роблять бактерицидну дію. По будові й механізму дії подібні з пеніцилінами. Їхньою перевагою є підвищена стійкість до дії бактеріальних ферментів. Представники різних груп відрізняються по спектру дії. До

всіх ЦС чутливі стрептококи, метицилінчутливий золотистий стафілокок, епідермальний стафілокок, гонокок, гемофільна паличка, кишкова паличка, група клебсієл, протей мірабельний. Серрація, протей ідолпозитивний, цитробактер стійкий навіть до цефалоспоринів III пок. До жодного ЦС не чутливих метицилінрезистентний золотистий стафілокок, *S. Jekeium*, *X. Maltophilia*, лістерія моноцитогенез, група легіонел.

Цефалоспорини I покоління (цефазолін, цефалексин, цефрадин, цефадроксил) проявляють високу активність у відношенні грампозитивних коків, включаючи пневмо-, стрепто- і стафілококи. Серед грамнегативних бактерій часто чутливими є кишкова паличка, клебсієла й протей мірабельний. Звичайно чутливі анаеробні коки але не бактероїди. Внутрішньовенні ЦС I покоління можуть бути препаратами вибору для профілактики хірургічної інфекції, а також у пацієнтів з слабкою пеніциліновою гіперчутливістю. Для лікування менінгіту не показані, тому що слабо проникають у ЦНС.

Цефалоспорини II покоління (цефаклор, цефотетан, цефуроксим, цефподоксим). У цілому ЦС цього покоління активні у відношенні тих же організмів, що й ЦС I покоління, але діють на більше число грамнегативних бактерій (ентеробактерії, клебсієла, ідолпозитивний протей. Всі препарати менше діють на грампозитивні бактерії, ніж ЦС I покоління, не один препарат не активний у відношенні ентерококів або синьогнійної палочки.

Цефалоспорини III покоління (цефоперазон, цефотаксим, цефтріаксон, цефодізім). Головними відмінними рисами препаратів цього покоління є розширений спектр дії у відношенні грамнегативної флори й здатність проникати в ЦНС. Ці ЦС досить активні у відношенні *Enterobacter*, *Citobacter*, *S. marcescens*, *Providencia*, а також продукуючих β -лактамазу видів *Haemophilus* і *Neisseria*. Цефтазім і цефоперазон досить проявляють активність у відношенні *P. aeruginosa*. Тільки цефтізоксим і моксалактам активно діють на *B. fragilis*.

Цефалоспорини IV покоління (цефепім, цефпіром). Препарати мають розширений спектр активності відносно численних мікроорганізмів. Так, цефпіром має потужну дію у відношенні грампозитивних мікроорганізмів, особливо оксацилінчутливого й деяких, оксацилінстійких стафілококів, також – коагулазонегативного стафілокока. Запобігає вторинним ентероковим інфекціям й появі вторинної стійкості до полімікробної флори. Ефективно діє на основні грамнегативні бактерії, що зустрічаються в лікарняних умовах: *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*. Має підвищену активність у порівнянні з розповсюдженими ЦС у відношенні ентеробактерій (надвиробників цефалоспориназ). Подібним із цефпіромом спектром антибактеріальної активності володіє цефепім (зареєстрований на Україні). Недоліком останнього є відсутність ефекту у відношенні оксацилінстійких стафілококів. Препарати можуть бути рекомендовані для лікування важких інфекцій, резистентних до інших ЦС.

Побічні ефекти препаратів незначні. Однак, з огляду на широке застосування ЦС у клініці, загальна кількість надаваних ними побічних реакцій вище, ніж у пеніцилінів або аміноглікозидів. Алергічні реакції зустрічаються в 2% хворих. Ушкодженню функції нирок ЦС сприяє зневоднювання, гіпокаліємія, наявні захворювання нирок. Під час лікування цефалоспоринами можлива помилковопозитивна реакція на цукор і позитивна реакція Кумбса. Найбільшу нефротоксичність проявляють цефалорідин, цефаклор і цефалотин. ЦС властиві дисульфірамподібні реакції. По здатності індукувати синдром ацетальдегіду препарати розташовуються в наступному порядку цефамандол, цефоперазон, цефотетан, моксалактам, цефрадин, цефтізоксим, цефотаксим, цефалексин, цефазолін. Зрідка ЦС роблять пряму токсичну дію на печінку й сприяють гіперферментемії (особливо при призначенні більше 2-х тижнів). Цефтріаксон викликає згущення й застій жовчі, гострий холецистит. Цефамандол, цефметазол, цефотетан, цефоперазон, моксалактам здатні викликати геморагічні діатези. При лікуванні ЦС можливі біологічні ускладнення – дисбактеріоз кишечника, кандидоз і

псевдомембранозний коліт. Дуже обережно варто використовувати ЦС при вагітності. За інших рівних умов необхідно уникати призначення цефазоліну, цефалексину, цефалорідину, цефалотину, цефепірину, цефодіциду, цефоперазону, цефотетану в 1-м триместрі вагітності. Парентеральні ЦС можуть викликати гематоми, кровотечі, флебіти.

КАРБАПЕНЕМИ. Є новим класом препаратів, що структурно нагадують β-лактами. До цих антибіотиків ставляться іміпенем/циластатин, меропенем. Іміпенем/циластатин (тіенам) володіє ультрашироким серед відомих протиінфекційних препаратів спектром активності у відношенні до грампозитивних аеробів і анаеробів. Препарат складається із двох компонентів: антибіотику іміпенему й специфічного ферменту-інгібітору - циластатину, що гальмує руйнування іміпенему дигідро пептидазами в нирках. Спектр його антибактеріальної дії здатний охопити перелік мікроорганізмів, для впливу на які раніше застосовувалися 4 хіміотерапевтика (цефалоспорин III покоління, аміноглікозид, метронідазол і ампіцилін). Природна резистентність до карбапенемів характерна для хламідій, мікоплазми, корінебактерії, мікобактерій туберкульозу й лепри, флавобактерії, грибів. Деякі стійкі до метициліну стафілококи й деякі стрептококи групи D також не чутливі до іміпенему. *Xanthomonas maltophilia*, деякі штами *Ps.* серасія звичайно не придушуються іміпенемом. Вторинна резистентність мікроорганізмів до карбапенемів розвивається рідко й повільно. Тіенам має унікальні антибактеріальні властивості у зв'язку з особливим механізмом дії. Зокрема, препарат не ушкоджується звичайними β-лактамазами плазмідного й хромосомного походження. Перехресна стійкість для карбапенемів не характерна.

Висока ефективність тіенаму відзначена при стійкості мікрофлори до цефалоспоринів. У такий же спосіб багато інфекцій, викликані мікроорганізмами, стійкими до аміноглікозидів і/або до пеніцилінів реагують на лікування тіенамом. Показано, що під впливом іміпенему, (а також хінолонів) виділяється менше ендотоксинів, ніж при застосуванні цефтазидиму й азтреонаму. Причому монотерапія цим антибіотиком приносить відмінні результати навіть у хворих на тлі хронічних захворювань (цукровий діабет, коронарна недостатність, цироз печінки, ін.).

Тіенам показаний для лікування змішаних інфекцій, викликаних чутливими штамми аеробних і анаеробних бактерій.

Показання до призначення:

- Важкі внутрішньолікарняні інфекції різної локалізації: внутрішньочеревні; нижніх дихальних шляхів; гінекологічні; післяопераційні; кісток і м'яких тканин.
- Ускладнена пневмонія.
- Септицемія й сепсис.
- Ендокардит.
- Інфекції кісток і суглобів.
- Інфекції на тлі нейтропенії й у пацієнтів на ІВЛ.

**Тіенам не показаний для лікування менінгіту.*

КАРБАПЕНЕМИ. Є малотоксичними препаратами з великою широтою терапевтичної дії. Побічні ефекти тіенама проявляються нечасто, є помірними й минулими. До них відносять місцеві алергійні й запальні реакції, диспепсії, лейкопенії, тромбоцитопенії, порушення функції печінки. Порушення функції нирок частіше зустрічається при використанні іміпенему, ніж меропенему. Як і в інших беталактамідах можуть виникати нейротоксичні реакції. При призначенні в/в вливань можуть відзначатися міоклонія, психічні порушення, парастезія, галюцинації, сплутаність свідомості, епілептичні припадки. При в/м введенні відзначається біль у місці ін'єкції, при в/в - ущільнення вен, тромбофлебіт.

МАКРОЛІДИ. Є однією з найбільш безпечних і досить ефективних груп АБП. Антибіотики групи макролідів залучають фахівців своєю високою терапевтичною активністю, широким антимікробним спектром дії, низькою токсичністю й незначною кількістю побічних ефектів.

Спектр дії макролідів у цілому подібний з пеніцилінами, характерними рисами є: бактеріостатичний ефект, переважна активність проти Г «+» коків (стрептококів, стафілококів), активність проти небактеріальних збудників (мікоплазм, хламідій, спірохет); дуже низька токсичність, відсутність перехресної алергії з β -лактамами. Перевагою є певна активність у відношенні бактероїдів і ентеробактерій. Вважаються «резервними» препаратами, тому що до них проявляють чутливість мікроорганізми, стійкі до пеніциліну, тетрацикліну, левоміцетину, стрептоміцину й ін.

По впливу на мікрофлору виділяють 2 покоління макролідів:

I покоління: еритроміцин, олеандоміцин;

II покоління: спіраміцин, рокситроміцин, джозаміцин, кларитроміцин, мідекаміцин, дицитроміцин.

Окремі препарати розрізняються по спектру дії. Так, олеандоміцин уступає еритроміцину по впливові на грампозитивні мікроорганізми. Більше широким спектром дії володіють «нові» макроліди (II покоління) кларитроміцин, рокситроміцин. Препарати II й III поколінь ефективні у відношенні грамнегативних бактерій: кампілобактера, лістерій, гарднерел і деяких мікобактерій. При цьому, по впливі на грамнегативні бактерії азитроміцин і рокситроміцин перевершує еритроміцин і інші макроліди, а також доксициклін, амоксицилін, цефаклор. Рокситроміцин (рулід) активно поглинається фагоцитами, більше, ніж пенициліні, еритроміцин, тетрациклін. Роваміцин ефективно використовують при токсоплазмозі (у тому числі й вагітних).

Показання до призначення:

- Інфекції ВДП та НДП, бронхіт, пневмонія, тонзилофарингіт, отит, синусит.
- Хламідійна інфекція: уретрит, цервіцит, пневмонія.
- Інфекції шкіри й м'яких тканин.
- Гонорея.
- Скарлатина.
- Виразкова хвороба шлунка й дванадцятипалої кишки (з метою ерадикації *Helicobacter pylori*).

ЛІНКОЗАМІДИ. Відносяться до високоякісних антибіотиків поряд з пеніциліном, ампіциліном, тетрацикліном і цефалоспоринами. Лінкоміцин є високоефективним препаратом відносно стафілококів (включаючи PRSA, має активність у відношенні MRSA), стрептококів (крім ентерококів), неспороутворюючих анаеробів. Більшість штамів *Bacteroides*, *Fusobacterium* і анаеробних коків чутливі до лінкоміцину. Високу чутливість до лінкоміцину проявляють і деякі штами *Actinomyces*, *Veillonella* і *Bifidobacterium*. Лінкоміцин не має перехресну резистентність із пеніциліном, тетрацикліном, еритроміцином, спіраміцином, хлорамфеніколом, неоміцином. Не має також перехресних алергійних реакцій з пеніцилінами. У високих концентраціях лінкоміцин накопичується в кістковій тканині. Клінічні дані свідчать про високу ефективність і низьку токсичність препарату в лікуванні вражень шкіри й м'яких тканин, кісток і суглобів. Недоліком лінкоміцину є відсутність активності у відношенні грамнегативних аеробних. В основному лінкоміцин вважається бактеріостатичним препаратом.

Показання до призначення:

- Інфекції кісток і суглобів, особливо, остеомієліт.
- Інфекції ВДП і НДП (пневмонія, абсцес, емпієма) - у комбінації із цефалоспоринами.
- Гнійно-запальні інфекції шкіри, м'яких тканин.
- Інтраабдомінальні й тазові інфекції - у комбінації із цефалоспоринами або аміноглікозидами.
- Сепсис - у комбінації із цефалоспоринами або аміноглікозидами.
- Гінекологічні інфекції малого таза - у комбінації із цефалоспоринами II-IV пок.

- Великі травматологічні операції, особливо пов'язані із протезуванням.

Найбільш важким інфекційним захворюванням, що є показанням до призначення лінкоміцину є гострий і хронічний остеомієліт. Розвиток гострого остеомієліту найбільше часто пов'язане із золотистим стафілококом або стрептококом, що поширюються гематогенним шляхом. Збудником хронічного остеомієліту в 80% випадків є золотистий стафілокок, але також часто виявляються змішані інфекції. З анаеробів найбільше часто присутні бактероїди. Лікування гострого гематогенного остеомієліту, особливо його септичної форми з одночасною враженням декількох кісток, лінкоміцином продемонструвало його високу ефективність, що збереглося й дотепер.

Лінкоміцин у цілому є низькотоксичним препаратом. Найбільш важким ускладненням (особливо при тривалому лікуванні) є випадки псевдомембранозного коліту, відносно рідко спостерігається лейкопенія, тромбоцитопенія, алергічні реакції, ін. Для лікування важких випадків псевдомембранозного коліту використовують метронідазол.

Приблизно в 8 разів активніше лінкоміцин по впливові на золотистий стафілокок і стрептокок кліндаміцин. Відносно золотистого стафілококу препарат проявляє більшу активність, ніж еритроміцин. Впливає на резистентні до пеніциліну, еритроміцину, метициліну штами мікроорганізмів. Проявляє високу активність у відношенні грампозитивних і грамнегативних анаеробів, активно впливає на плазмодії й токсоплазм. Клінічно значима активність відзначається у відношенні *C.Trachomatis*. Однак, цей препарат більш токсичний ніж лінкоміцин по ряду позицій, а можливість виникнення псевдомембранозного коліту при його застосуванні становить 0,3-21% випадків, що обмежує широке застосування кліндаміцину в клініці.

Показання для застосування кліндаміцину аналогічні таким як у лінкоміцину. Вважається препаратом вибору при лікуванні остеомієліту й септичного артрити. У кістковій тканині концентрація кліндаміцину становить близько 50% (від концентрації в сироватці крові). Застосування кліндаміцину особливо обґрунтоване у випадках остеомієліту анаеробного походження (рідко!). Слід зазначити, що кліндаміцин не рекомендується вводити в/в болюсним способом без розведення.

АМІНОГЛІКОЗИДИ. Антибіотики цієї групи займають одне з найбільш важливих місць у лікуванні інфекційних захворювань, незважаючи на появу нових препаратів різної хімічної структури. Представлені препаратами широкого спектра дії, активними у відношенні багатьох грампозитивних і грамнегативних бактерій. Особливо важлива активність аміноглікозидів у відношенні грамнегативних мікроорганізмів. Слабкіше діють на стрептококи, пневмококи, ентерококи. Не проявляють до них чутливість анаеробні мікроорганізми. Аміноглікозиди проявляють бактеріостатичний і бактерицидний механізм дії (залежно від концентрації в крові). До I-го покоління аміноглікозидів відносяться стрептоміцин, канаміцин, мономіцин і неоміцин. Представником II-го покоління є гентаміцин, що перевершує по ефективності препарати I покоління й впливає на синьогнійну паличку. До III-го покоління ставляться тобраміцин, сизоміцин, амікацин, нетилміцин. У свою чергу ці препарати характеризуються більше вираженим ефектом у відношенні синьогнійної палички й деяких інших видів мікроорганізмів.

Для аміноглікозидних антибіотиків характерна перехресна стійкість. При резистентності мікроорганізмів до гентаміцину й тобраміцину можуть бути ефективні амікацин або нетилміцин. Штами, стійкі до амікацину, проявляють резистентність до всіх аміноглікозидів. Виразність антимікробного ефекту в різних препаратах неоднакова. По ступені убування антибактеріальної активності аміноглікозиди розташовуються в такий спосіб: *амікацин - нетилміцин-сизоміцин - гентаміцин - тобраміцин - неоміцин - канаміцин - мономіцин*. Винятково безпечним і клінічно ефективним препаратом є нетилміцин.

Показання до призначення:

Загрозливі життю інфекції (септицемія, септичні опіки, перитоніт, раньова й неонатальна інфекція) і інфекції м'яких тканин, кісток, нирок, дихальних шляхів, ШКТ, МВП, профілактика хірургічних інфекцій, ін., у тому числі викликаних:

- а) Г «-» - аеробними бактеріями кишкової групи;
- б) синьогнійною паличкою (АГ II-III);
- в) стафілококом (у сполученні з β - лактамами);
- г) ентерококом (у сполученні з пеніциліном або ампіциліном);
- д) туберкульоз (стрептоміцин або канаміцин);
- е) збудниками чуми, туляремії, бруцельозу (стрептоміцин).

Високу ефективність у лікуванні важких стафілококових інфекцій продемонстрував нетилміцин. Його можна використати у випадках, коли застосування пеніцилінів або інших препаратів протипоказано, а результати визначення чутливості бактерій і клінічних даних промовляють на користь такого застосування.

Аміноглікозиди є токсичними антибіотиками (роблять нефро-, ото-, гепатотоксичну дію). По убуванню токсичного ефекту аміноглікозиди можна розташувати в такий спосіб: *неоміцин - мономіцин - канаміцин - дигідрострептоміцин - гентаміцин - стрептоміцин - тобраміцин - амікацин - нетилміцин*. Препарати у зв'язку з низьким терапевтичним індексом призначають не більше 5-7 днів. Дітям до 1 року призначати не бажано. При перевищенні СТК у сироватці небезпека токсичних ефектів препаратів зростає. Визначення функції нирок варто проводити перед початком лікування й кожні 2-3 дня в період лікування. Визначення максимальних і мінімальних концентрацій у плазмі необхідно для індивідуального підбору доз, і інтервалів між введеннями. При наявності у хворих ниркової недостатності необхідно зменшити разову дозу або інтервал між введенням ліків.

Розрахунок дози: Ідеальна маса тіла (кг) x Дсеред. (1-2 мг/кг)

$$D = \frac{\text{Концентрація креатиніну (мг/100 мол)}}{\quad}$$

Зміну підтримуючої дози також можна проводити по кліренсу ендогенного креатиніну: при величині кліренсу 100 мл/хв - 100% дози; 45-55 мл/хв - 55%; 35-40 мл/хв - 40%; <10 мл/хв - 10%. Кліренс ендогенного креатиніну розраховують по його концентрації в плазмі по формулі:

$$(140 - \text{вік}) \times \text{маса тіла (кг)}$$

$$Cl (\text{мол/хв}) = \frac{72 \times \text{концентрація креатиніну (мг/100мл)} \times DO_{1,2}}{\quad}$$

$$DO_1 (\text{для чоловіків}) = 1; DO_2 (\text{для жінок}) = 0,85.$$

СУЛЬФАНІЛАМІДИ. Являють собою синтетичні антибактеріальні засоби, широкого спектра дії. СА придушують ріст багатьох грампозитивних (слабко діють на стафілокок) і грамнегативних (крім синьогнійної палички) бактерій, хламідій і найпростіших. По активності СА істотно уступають антибіотикам, у зв'язку із чим їхнє значення для лікування важких гнійно-запальних процесів невелике. Більшою широтою спектра антибактеріальної дії характеризуються комбіновані препарати як сульфометоксазол/триметоприм (бактрим, бісептол), сульфадіазин, сульфомоноксалин, сульфален. Широта спектра бактрима приблизно рівноцінна левоміцетину. Механізм дії СА бактеріостатичний, пов'язаний із принципом конкурентного інгібування (що засновано на їхній подібності з ПАБК, використовуваної багатьма бактеріями для синтезу фолієвої кислоти). Окремі препарати СА істотно відрізняються по фармакокінетичним параметрам, зокрема, особливостям всмоктування, періоду напіввиведення й метаболізму. По особливостях фармакокінетики виділяють добре й погано всмоктуються СА. Добре, що всмоктуються препарати, розділені у свою

чергу на 4 групи (дивитись систематизацію). Ступінь активності, фармакокінетичні параметри й виразність токсичного ефекту визначають показання до застосування цієї групи АБП у клінічній практиці.

Фармакокінетика ряду сульфаніламідів тривалої і надтривалої дії

Препарат	Зв'язування білками крові, %	Реабсорбція, %	Ацетилювання, %		Виведення із сечею		Т 1/2, година.
			кров	сеча	година.	%	
Сульфамонетоксин	65 - 92	-	5	50	48 - 72	48	30
Сульфадиметоксин	90 - 99	80 - 97	5 - 15	10 - 25	47	50	25 - 67
Сульфадіазин	73 - 90	80 - 90	2 - 25	21 - 74	24	43 - 50	19 - 55
Сульфален	33 - 48	Високий ступінь реабсорбції 91 - 88	1	45 - 77	192	12,7	51 - 77
Фаназил	90		5 - 10	30 - 60		33	78 - 200

Примітка: (-) – не реабсорбується.

Показання до призначення:

- Інфекції ВДП: головним чином, отити, і синусити (не можна застосовувати при тонзиліфарингіті); для підвищення ефективності рекомендується поєднати з еритроміцином.
- Інфекції МВП, переважно гострий цистит.
- Токсоплазмоз, малярія (у сполученні з піриметаміном).
- Нокардіоз.
- Санація носіїв менінгококу (при чутливості менінгококів).

Сульфаніламідів можуть бути призначені в *стоматологічній практиці* для комбінованої хіміотерапії важких гнійно-запальних процесів (абсцес, флегмона, остеомієліт, великі інфіковані рани особи). У якості монотерапії СА використовують при середньому й легкому ступені важкості запальних процесів, викликаних чутливою мікрофлорою (виразково-некротичні процеси слизової оболонки порожнини рота, генералізований пародонтит, бешіхові запалення, гонорейний стоматит), а також для профілактики післяопераційних ускладнень.

СА призначають для загального лікування по спеціальних схемах, властивим даній групі (виходячи з фармакокінетичних параметрів). Необхідно строго дотримувати добової й курсової дози препаратів. Сульфаніламідів й комбіновані препарати, що призначають для місцевого лікування (суспензія бактриму, аерозоль «Інгаліпт», розчин сульфацилу натрію) застосовують місцево у вигляді аплікацій і інстиляцій при гінгивіті, стоматиті, альвеоліті, перикоронариті, пародонтиті й для введення в канали кореня зуба при лікуванні хронічного пульпіту, періодонтиту. СА також часто використовуються у вигляді паст (у комбінації з антибіотиками) при лікуванні карієсу й пульпіту консервативним методом. При цьому доцільніше використати препарати тривалої й надтривалої дії.

Побічні ефекти при лікуванні СА спостерігаються в 3-10% випадків і виражаються насамперед у кристалурії, гранулоцитопенії, шлунково-кишкових розладах і алергічних реакціях. У зв'язку з бактеріостатичною дією СА найчастіше комбінують із антибіотиками. При сполученому призначенні СА з іншими хіміотерапевтиками прагнуть досягти розширення спектра антибактеріальної дії, потенціювання ефекту а також запобігання розвитку стійкості мікроорганізмів.

СИНТЕТИЧНІ АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ.

ГРУПА ХІНОЛОНІВ/ФТОРХІНОЛОНІВ. Цей клас препаратів включає дві основні групи препаратів: нефторовані хінолони й фторхінолони, що істотно відрізняються за структурою, активністю, фармакокінетиці й широті показань до застосування. Сучасну антибактеріальну терапію неможливо представити особливо без фторхінолонів (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, ін.), які почали вводитися в медичну практику в 80-х роках. По механізму дії препарати принципово відрізняються від інших АБП, що забезпечує їхню високу активність і бактерицидну дію у відношенні стійких, у тому числі полірезистентних штамів мікроорганізмів. Механізм їхньої дії зв'язують із блокадою ДНК-гірази (топоізомерази), що приводить до попередження згортання ниток РНК і в такий спосіб вони гальмують розмноження бактерій. Важливе значення в антибактеріальній дії має також здатність фторхінолонів проникати через бактеріальну оболонку. Можливий додатковий спосіб впливу, обумовлений ураженням клітинної оболонки й втратою клітиною свого вмісту.

Ультраширокий спектр противомікробного дії препаратів III покоління (левофлоксацин) охоплює стафілококів (у тому числі, метицилін і гентаміцинстійкі штамми), стрептококів, ентеробактерій (слабкіше чутливість в *Citrobacter*, *Providencia*), легіонелл, синьогнійну паличку, ацинетобактер, хламідій і ін. У цілому по ефективності й значимості для практики препарати не уступають цефалоспорином III і IV покоління. Недоліками більшості відомих ФХ є невисока активність у відношенні грампозитивної мікрофлори стосовно грамнегативних і низька ефективність або відсутність її у відношенні анаеробів роду бактероїдів. Препарати майже не діють на хламідії й мікоплазми (уреаплазми). Фторхінолони IV пок. високоактивні відносно пневмококів, більше активні, ніж препарати II, III покоління, відносно внутрішньоклітинних збудників (*Chlamidia* spp., *Mycoplasma* spp., *M. tuberculosis*, швидкоростучих атипічних мікобактерій (*M. avium* і ін.). На анаеробних бактерій впливає моксіфлоксацин. При цьому не зменшується активність у відношенні до грамнегативних бактерій. У зв'язку з високою активністю фторхінолонів відносно збудників бактеріальних інфекцій ВДП і НДП їх іноді називають «респіраторними» фторхінолонами. У зв'язку з низькою токсичністю, можливо їхнє тривале призначення.

Найбільше часто в клінічній практиці використовують ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин і норфлоксацин. Одним з найбільш активних препаратів є ципрофлоксацин (ципробай). Спектр його бактерицидної дії охоплює ентеробактерії: *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Serratia*, *Enterobacter* spp., і *Acinetobacter* spp., а також збудників кишкової інфекції (сальмонела й шигела). Ципрофлоксацин має високу ефективність у відношенні гонококів і збудників респіраторних інфекцій: *Branhamella catarrhalis* і *Haemophilus influenzae*. На *Pseudomonas aeruginosa* діє сильніше гентаміцину, антипсевдомонадних пеніцилінів і цефалоспоринів. Ципрофлоксацин активний відносно стафілококів і стрептококів, включаючи *Streptococcus faecalis*, на який не діє гентаміцин і цефалоспоринони. Діє препарат також на більшість мікроаерофільних стрептококів і клостридію, а також на деякі штамми *Bacteroides*. Подібними спектрами активності (з розходженнями, викладеними вище) володіють інші ФХ.

Фторхінолони є високоефективними препаратами при лікуванні наступної патології:

- Інфекцій сечостатевої системи: циститу, пієлонефриту, простатиту, гонореї.
- Інфекцій шлунково-кишкового тракту.
- Інфекцій ВДП.
- Інфекцій НДП: загострення хронічного бронхіту, позалікарняної і нозокоміальної пневмонії, легіонельозу.
- Інфекцій шкіри, кісток.
- Інфекцій суглобів і м'яких тканин.
- Туберкульозу (у комбінованій терапії при лікостійкій формі туберкульозу).

- Синуситі, особливо викликаного полірезистентними штамми; злякисному зовнішньому отиті.
- Кишкових інфекцій: шигельозу, черевного тифу, генералізованого сальмонельозу, ієрсиніозу, холери.
- Сибірської виразки.
- Інтраабдомінальних інфекцій. Інфекцій органів малого таза.
- Інфекцій очей.
- Менінгіту, викликаного грамнегативною мікрофлорою (ципрофлоксацин).
- Сепсису.
- Бактеріальних інфекцій у пацієнтів з муковісцидозом.
- Нейтропенічної лихоманки.
- Післяопераційних післяпологових ускладнень.

Арсенал препаратів групи постійно росте. Синтезовано нові ФХ - левофлоксацин і моксифлоксацин. Їхня принципова новизна пов'язана з розширенням спектра дії убік грампозитивних мікроорганізмів і високою стійкістю. Це пояснюється іншим механізмом формування резистентності. Якщо для формування резистентності в "старих" препаратів необхідно 1-2 мутації в одній клітині, то для "нових" - таких мутацій повинне бути 3 і більше. За 9 років використання в Японії до левофлоксацину стійкий лише 1% штамів пневмококів. Немаловажно й те, що концентрація препарату в тканинах в 30 разів підвищує таку в сироватки крові, а 100% біодоступність що дозволяє застосовувати левофлоксацин у таблетованій формі.

Частота побічних ефектів при призначенні ФХ порівняно низька (1-4%). Найбільше часто зустрічаються такі симптоми як головний біль, розлади сну, тривога, безсоння, порушення, сонливість, запаморочення. Можливі ототоксичність, порушення зору, парестезії, тремор, судороги, артралгії, шкірні реакції (синдром Стівенса-Джонсона - рідко), дискомфорт із боку ШКТ, діарея, фотосенсибілізація. Ризик розвитку судорог підвищується у хворих з порушеннями мозкового кровообігу, епілепсією й паркінсонізмом. Рідко виникають порушення опорно-рухового апарату, артропатія, артралгія, міалгія, лейкопенії. Алергічні реакції (сип, сверблячка, ангіоневротичний набряк; фотосенсибілізація) найбільше часто зустрічаються у ломефлоксацину й спарфлоксацину. Слід зазначити, що в експерименті на молодих тваринах був виявлений негативний вплив ФХ на хрящову тканину (гальмування її розвитку, виразка), у зв'язку із чим їх не призначають дітям до 15 років. Однак, за життєвими показниками (загострення інфекції при муковісцидозі; важкі інфекції різної локалізації, викликані полірезистентними штамми бактерій; інфекції при нейтропенії) ФХ можуть бути використані також у педіатричній практиці. У людей похилого віку збільшується ризик розриву сухожиль при застосуванні ФХ у сполученні з глюкокортикоїдами. ФХ можна комбінувати з іншими препаратами (еритроміцином, пеніцилінами, цефалоспорином, аміноглікозидами, ванкоміцином, кліндаміцином, ін.). При використанні комбінацій препаратів, насамперед необхідно враховувати недостатню активність ФХ у відношенні грампозитивної аеробної мікрофлори й анаеробних збудників.

ОКСАЗОЛІДИНОНИ. ЛІНЕЗОЛІД. Є головним представником цієї нової групи синтетичних препаратів, що надали найбільше застосування в клінічній практиці. Основне своє застосування він знаходить у терапії інфекцій, викликаних полірезистентними грампозитивними коками. Лінезолід робить переважно бактеріостатичну дію за рахунок порушення синтезу білка. Відносно таких збудників як пневмокок, *B. fragilis* і *C. perfringens* діє бактерицидно. Перехресної резистентності з іншими класами АМП не має. Має активність відносно гнітючої більшості як аеробних, так і анаеробних грампозитивних мікроорганізмів, включаючи *Staphylococcus* spp. (у тому числі MRSA і MRSE), *Enterococcus* spp., *S. pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Nocardia* spp., *Corynebacterium* spp., *L. monocytogenes*, *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp. Лінезолід не діє на більшість грамнегативних мікроорганізмів, однак проявляє помірну *in vitro* активність у

відношенні *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *Legionella spp.*, *N. gonorrhoeae*, *B. pertussis*, *F. meningosepticum*, *P. multocida*, а також деяких грамнегативних анаеробів (*Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *F. nucleatum*).

Показання до призначення:

- Інфекції, викликані полірезистентними грампозитивними коками (MRSA і MRSE; *Enterococcus spp.*, *S. pneumoniae*).
- Ускладнені й неускладнені інфекції шкіри й м'яких тканин.
- Позалікарняна й нозокоміальна пневмонія.

Небажані реакції: головний біль, нудота, блювання, біль у животі, діарея, зміна смаку. Може розвиватися оборотна анемія й тромбоцитопенія. Відзначається підвищення активності трансаміназ і лужної фосфатази, збільшення рівня білірубину в крові. Під впливом лінесоліду може розвинути оборотна анемія й/або тромбоцитопенія (ризик вище при тривалій терапії), тому в пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі, анемією й/або тромбоцитопенією в анамнезі, а також у пацієнтів, що одержують антикоагулянти, або при терапії лінесолідом більше 2 діб необхідно контролювати число тромбоцитів і рівень гемоглобіну.

МЕТРОНІДАЗОЛ. Привертає увагу клініцистів у зв'язку з його здатністю активно впливати на анаеробні мікроорганізми (бактероїди, клостридії, пептострептококи й ін.), роль яких в етіології інфекційних процесів значно зросла. До препарату чутливі також трихомонади, амеби, балантидії, лямблії. Робить бактерицидний ефект.

Показаннями є:

- Інфекції ЦНС, менінгіт.
- Інтраабдомінальні інфекції, перитоніт, абсцеси.
- Гінекологічні інфекції: ендометрит, тубоваріальний абсцес.
- Інфекції нижніх дихальних шляхів, аспіраційна пневмонія, абсцес легені, емпієма плеври.
- Газова гангрена.
- Гнильний апендицит.
- Інфекції, викликані найпростішими (амебні дизентерія й абсцес печінки, лямбліоз, балантидіаз).
- Інфекції м'яких тканин, кісток, суглобів.
- Псевдомембранозний коліт.

Побічні ефекти спостерігаються не часто, вважається малотоксичним препаратом. Спостерігаються диспептичні явища, запаморочення, дратівливість або депресія, цитопенія, периферична нейропатія, дизурія, фарбування сили в червоні кольори, кандидоз, алергійні реакції. Стоматолог може відзначити скарги хворого на обложення язика й металевий смак у роті. При дуже високих концентраціях у крові має канцерогенні властивості. Під час лікування не можна застосовувати алкоголь (розвиток тетурамподібної реакції). Дітям до 5 років не призначати!

ДІОКСИДИН. Ефективний синтетичний препарат широкого спектра дії з бактерицидним ефектом. Проявляє активність у відношенні до грампозитивних і грамнегативних аеробних і анаеробних мікроорганізмів. Діоксидин може бути ефективний при стійкості мікроорганізмів до іншим АБП, тому що до нього не спостерігається швидкого розвитку резистентності. Перехресна стійкість відзначається тільки до хіноксидину. Відзначене також позитивний вплив препарату на імунну систему й процеси регенерації. Діоксидин можна використовувати місцево у вигляді промивань, змазувань, аплікацій, і для введення в порожнини. Серед побічних ефектів спостерігаються алергійні реакції, диспептичні явища, лихоманка, головний біль. Є дані про канцерогенний вплив препарату. При недостатності функції нирок призначення препарату припустиме, але в знижених дозах.

ПОХІДНІ НІТРОФУРАНІВ. Ця група препаратів досить часто застосовується в хірургічній практиці для місцевого лікування, що пов'язане з їх водорозчинністю й

збереженням антибактеріальної активності в присутності гною й продуктів тканинного розпаду. Перевагами нітрофуранів є широкий спектр дії, мала токсичність, що стимулює вплив на імунну систему, невелику кількість побічних ефектів, стійкість при зберіганні й дешевина. Механізм дії нітрофуранів вивчений недостатньо. Є відомості як про їх бактерицидний, так і бактеріостатичному ефектах. Спектр дії нітрофуранів охоплює як грампозитивні, так і грамнегативні мікроорганізми, анаероби, багато найпростіших. Найбільше часто в клінічній практиці використовують фурацилін, фуразолідон, фурадонін, фурагін. Максимальна антимікробна активність відзначається у фуразолідону. Показаннями для клінічній практиці є інфекції сечовивідних шляхів і кишечнику.

Побічні ефекти нітрофуранів незначні (диспептичні явища, метгемоглобінемія, алергія, пригнічення агрегації тромбоцитів, поліневрити й інші токсичні реакції з боку нервової системи) і звичайно не вимагають скасування препаратів. Найбільш токсичними препаратами вважаються фурацилін і фурадонін. Імовірність токсичних ефектів зростає при призначенні аскорбінової кислоти, калію хлориду (підкислюючих сечу речовин).

ПОХІДНІ 4- И 8- ОКСИХІНОЛІНУ. Препарати цієї групи є досить активними антибактеріальними засобами із широким спектром протимікробної дії (переважно у відношенні грамнегативних мікроорганізмів, грибів, найпростіших). Найбільше часто в клінічній практиці використовують малотоксичний препарат нітроксолін (5-НОК). Спектр дії нітроксоліну охоплює грампозитивні (у т.ч. золотистий стафілокок) і грамнегативні (включаючи синьогнійну паличку) мікроорганізми. Показаннями до призначення найбільше часто є хронічний пієлонефрит, простатит, інфекції жовчних шляхів. Побічні ефекти в нітроксоліну розвиваються повільно у вигляді диспепсії, нудоти, висипань, зміну кольору сечі до інтенсивно жовтого. Не виключена тератогенна дія.

Матеріали для самоконтролю

А. Тести для самоконтролю:

1. Назвати антибіотики широкого спектру дії:

- а) цефалоспорини,
- б) аміноглікозиди,
- в) бензілпеніцилін,
- г) оксацилін,
- д) амоксиклав.

3. Охарактеризувати поняття “емпірична терапія”:

- а) вибір для лікування будь-якого антибіотика;
- б) вибір для лікування антибіотика, до якого високочутливий потенціальний збудник захворювання.

4. Назвати антибіотики, які мають високу ступінь проникливості в кістку:

- а) пеніциліни;
- б) тетрацикліни;
- в) лінкозаміди;
- г) цефалоспорини.

5. При застосуванні яких антибіотиків найбільш характерні алергічні реакції

- а) макроліди;
- б) пеніциліни;
- в) аміноглікозиди.

6. Назвати препарати вузького спектру дії:

- а) цефтріаксон;
- б) бензілпеніцилін;
- в) еритроміцин;
- г) ципрофлоксацин;
- д) кларитроміцин.

7. Вибрати на яку мікрофлору діє бензілпеніцилін:

а) стафілокок, що не виділяє пеніциліназу;

б) стафілокок, що виділяє пеніциліназу.

8. Вибрати препарати, які діють на стафілокок, що виділяє пеніциліназу (чутливий до метіциліну):

а) оксацилін;

б) бензілпеніцилін;

в) амоксиклав;

г) лінкоміцин.

9. Які препарати протипоказані вагітним?

а) левоміцетин;

б) тетрациклін;

в) бензілпеніцилін;

г) оксацилін.

10. У якого препарату найбільш широкий спектр дії?

а) еритроміцин;

б) імipенем-циластатин;

в) лінкоміцин;

г) цефазолін.

10. Інфекційні захворювання, викликані пенициліназо-утворюючими стафілококами повинні лікуватися

а) ампіциліном;

б) оксациліном;

в) еритроміцином;

г) будь-яким із перелікованих АБ.

11. Які препарати мають потенціальну гепатотоксичну дію?

а) стрептоміцин;

б) пеніциліни;

в) тетрациклін;

г) цефалоспорини.

12. Які властивості характерні для цефалоспоринів?

а) схожість структури з пеніцилінами;

б) широкий спектр дії;

в) ефективність відносно пеніциліназо-утворюючих мікробів;

г) бактеріостатична дія.

13. При призначенні якої комбінації може посилюватись нейротоксичність?

а) нітроксолін + фурагін;

б) сульфаніламід + нітрофуран;

в) пеніциліни + нітрофуран.

14. Для яких препаратів характерна тератогенна дія?

а) нітроксолін та інші оксихіноліни;

б) пеніциліни;

в) макроліди.

15. Які препарати мають кращу ступінь проникнення в клітину?

а) пеніциліни;

б) цефалоспорини;

в) ряд фторхінолонів.

16. Який препарат володіє антабусоподібною дією?

17. Який синтетичний препарат володіє найбільш широким спектром дії?

а) метронідазол

б) цитропрофлоксацин;

в) нітроксолін

18. При призначенні якої комбінації може посилюватись нейротоксичність

- а) нітроксолін + нітрофурани
- б) сульфаніламід + нітрофурани;
- в) пеніциліни + нітрофурани.

19. Який синтетичний препарат викликає металевий присмак в роті?

20. Які синтетичні препарати добре проходять в кісткову тканину?

21. Який препарат з групи сульфаніламідів має найбільш широкий спектр дії?

- а) етазол;
- б) сульфаметоксазол/ триметоприм;
- в) сульфацил – натрій.

22. При призначенні якої комбінації може посилюватись гематотоксичність:

- а) нітроксолін + нітрофурани;
- б) сульфаніламід + нітрофурани;
- в) пеніциліни + нітрофурани.

23. Які препарати можуть викликати нефротоксичність:

- а) макроліди;
- б) сульфаніламід;
- в) нітрофурани.

24. При призначенні яких синтетичних препаратів вагітній жінці виникає ризик ураження хрящової та кісткової тканини у плода?

25. Які препарати можуть викликати гемолітичну анемію, пов'язану з їх генетичною непереносимістю?

- а) сульфаніламід;
- б) нітрофурани;
- в) пеніциліни.

В. Задачі для самоконтролю:

1. 72-річному хворому після операції з приводу холецистектомії у зв'язку з лихоманкою був призначений гентаміцин (80 мг кожні 8 годин) та цефалотин (кожні 6 год.). Через 10 днів у хворого підвищився креатинін до 310 мкмоль/л, АТ- 130/80 мм рт.ст. Добова кількість сечі склала 1200 мл., аналізи сечі без патології. УЗД: розміри нирок нормальні. Яка найбільш ймовірна причина ниркової недостатності?

- а) кортикальний некроз нирок;
- б) гепаторенальний синдром;
- в) гострий гломерулонефрит;
- г) неадекватна інфузія рідини;
- д) сумація нефротоксичної дії гентаміцину та цефалотину

2. Дитина 1,5 років захворіла гостро: озноб, підвищення температури тіла до 40,10 С, згодом швидке зниження до 36,2 С0, на шкірі рясний геморагічний висип, багряно-ціанотичні плями. Кінцівки холодні, риси обличчя загострені. Діагноз: менінгококова інфекція, блискавична форма, інфекційно-токсичний шок. Який антибактеріальний препарат слід використати на догоспітальному етапі?

- а) пеніцилін;
- б) левоміцетину сукцинат;
- в) лінкоміцин;
- г) гентаміцин;
- д) сульфамометоксин.

3. Дитина впродовж 3 років хворіє на бронхіальну астму. На фоні ГРВІ у неї розвинувся напад задишки. Які медикаменти в першу чергу слід призначити зняття нападу?

- а) антигістамінні;
- б) бета2-агоністи;
- в) кортикостероїди;
- г) муколітики;
- д) антибіотики.

4. Дитині 2 дні. Народилася доношеною з ознаками внутрішньоутробного інфікування, в зв'язку з чим дитині призначено антибіотики. Вкажіть чому інтервал між введенням антибіотиків у новонароджених дітей більший в порівнянні зі старшими дітьми

та дорослими, а дози – нижче?

- а) у новонароджений дітей більш низька концентрація білку та альбумінів в крові;
- б) у новонароджених знижена активність глюкуронілтрансферази;
- в) у новонароджених більш високий гематокрит;
- г) у новонароджених знижений РН крові;
- д) у новонароджених більш низький рівень клубочкової фільтрації.

5. Дитині 8 місяців після обстеження встановлений діагноз позалікарняної пневмонії хламідійної етіології. Який оптимальний варіант антибіотикотерапії в данному випадку?

- а) амінопеніцилін;
- б) цефалоспорин II пок.
- в) аміноглікозиди;
- г) макролід II пок.;
- д) макролід I пок.

6. У хворого 18 років через 3 тижні після ангіни з'явилась біль у суглобах, слабкість, серцебиття, блідо-рожевий висип на шкірі у вигляді кілець, підвищилась температура. Об'єктивно: тахікардія, I тон послаблений, систолічний шум на верхівці серця. На ЕКГ інтервал PQ 0,24 сек. Антистрептолізин - О – 500 од. Яку профілактику слід призначити хворій після проведення курсу лікування в умовах стаціонару?

- а) аспірин при інтеркурентних інфекціях;
- б) аспірин 1-2 міс. навесні і восени;
- в) біцилін-5 протягом 5 років;
- г) біцилін-5 до і після хірургічного та стоматологічного втручання;
- д) біцилін-5 навесні та восени.

7. Призначення яких синтетичних антибактеріальних препаратів недоцільно вагітній жінці у зв'язку з виникненням ризику ураження хрящової та кісткової тканини у плода?

- а) оксикіноліни;
- б) фторхінолони;
- в) імідазоли.

8. Призначення якого препарату, що володіє антабусоподібною дією, може викликати у хворого тяжку судинну реакцію, якщо на фоні лікування хворий вживав алкоголь?

- а) бісептол;
- б) метронідазол;
- в) димексид.

9. При загостренні хронічної пневмонії на фоні лікування СА у хворого з'явився біль у ділянці попереку та ускладнення сечовиділення. Які можливі причини цього ускладнення та міри їх профілактики?

10. У хворого на ревматоїдний артрит, який раніше лікувався біциліном, після ін'єкцій бензілпеніциліна з'явилося серцебиття, липкий холодний піт, охолодження кінцівок, різке зниження АТ, обморок, почервоніння. Причина ускладнень? Міри допомоги?

11. У хворого, який в ургентному порядку був прооперований з приводу розлитого перитоніту апендикулярного походження. В реанімаційному відділенні був призначений антибіотик по 1 г через 8 годин в/в. На п'ятий день хворий звернув увагу лікаря на погіршення слуху. Чому це трапилось? Як допомогти хворому? Який антибіотик був призначений?

12. Після самостійного використання олететрину у хворого з'явилися скарги: хворобливість у порожнині рота, пронос та інші диспептичні явища. При огляді слизова оболонка порожнини рота гіперемована, місцями вкрита білим нальотом. Яке ускладнення хіміотерапії у хворого? Тактика лікаря?

13. Хворий звернувся до лікаря і йому був поставлений діагноз: гостре запалення легень зліва. Лікар призначив бензілпеніциліна натрієву сіль. Медсестра зробила

ін'єкцію, хворий вкрився червоними плямами, сказав, що нема чим дихати та втратив свідомість. Пульс 130-140, АТ 60/0 мм рт. ст. Цианоз. Діагноз? Тактика лікаря?

Література

Базова:

1. Бертрам Г. Катцунг Базисная и клиническая фармакология / Бертрам Г. Катцунг. – [в 2-х томах]. - М.-СПб.: Бином, 2008. - 1278 с.
2. Вахненко А.В. Эндокринология: критерии диагностики / Вахненко А.В., Шепітько К.В. – Полтава, 2015. – 206 с. (ДУ «ЦМК з ВМО МОЗ України»)
3. Клиническая фармакология: Підручник / Бабак О.Я., Біловол О.М., Чекман І.С.; за ред. О.Я. Бабака. - К.: Медицина, 2008. - 768 с.
4. Клиническая фармакология: учебник для вузов / Под ред. В.Г. Кукеса. – [4-е изд., перераб. и доп.]. - М.: ГЗОТАР-Медиа, 2013. - 1056 с.
5. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Учебник / Под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. - М.: ГЗОТАР-Медиа, 2013. - 832 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства / Машковский М.Д. – [15-е изд., перераб. и доп. - в 2 томах] – М.: РИА “Новая волна”, 2008. – 1206 с.
7. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология: Учебник [для студ. мед. вузов] / Михайлов И.Б. - СПб.: «Сотис-Мед», 2013. - 587 с.
8. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология - основа рациональной фармакотерапии: Руководство для врачей / Михайлов И.Б. - СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2013. - 960 с.
9. Фармакологія: підручник для студ. стомат. ф-тів вищих мед. навч. закладів [2-е вид.] / [Чекман І.С., Бобирьов В.М., Кресюн В.Й. та ін.] - Вінниця: Нова книга, 2014.- 432 с.

Допоміжна:

1. Бекетов А.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Бекетов А.И. - Симферополь, 2001. - 230 с.
2. Белоусов Ю.Б. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии / Ю.Б.Белоусов, М.В. Леонова - М.: ОАО Изд-во Бионика, 2002. - 254 с.
3. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / [Л.В. Деримедведь, И.М. Перцев, Е.В. Шуванова, и др.]; под ред. проф. И.М. Перцева. - Харьков: Изд-во «Мегаполис», 2001. - 784 с.
4. Грэхам-Смит Д.Г. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии / Д.Г.Грэхам-Смит, Дж.К. Аронсон; пер. с англ. - М.: Медицина, 2000. - 744 с.
5. Клиническая фармакология; Підручник у 2-х томах / [Біловол О.М., Возіанов О.Ф., Латогуз І.К. та ін.]. - К.: Здоров'я, 2005. - 606 с., Т.2. - 684 с. (Т. 1.)
6. Клиническая фармакология: підручник [для студентів виш. навч. закл. у 2-х томах] / За ред. І.А. Зупанця, С.В. Нальотова, О.П. Вікторова. - Харків: Вид-во НФАУ: Золоті сторінки, 2007. - 348 [1] с., - 312 [2] с.
7. Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия: руководство для врачей / С.Н. Козлов, Л.С. Страчунский. – [2-е изд., перераб. и доп.]. - М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2009. - 448 с.
8. Мавродий В.М. Неотложная интенсивная терапия / Мавродий В.М. – [3-е изд., доп.]. – Одесса: Фотосинтетика, 2009. - 349 с.
9. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов / Под ред. проф. О.Я. Бабака. - 2-е изд., доп. - К.: ООО «Доктор- Медиа», 2011. -618 [1] с., - 454 [2]с.
10. Клиническая фармакология засобів, які застосовуються у гастроентерології: Навчальний посібник / [Хухліна О.С., Шоріков Є.І., Квасницька О.Б., Воевідка О.С.]. - Чернівці, 2010. - 273 с.

Інформаційні ресурси

www.studmedlib.ru

www.Med-Tutorial.ru

www.Med-books.bv

Міжрегіональне товариство спеціалістів доказової медицини:

<http://www.osdm.org/index.php>

Вісник доказової медицини: <http://www.evidence-update.ru>

Європейське товариство клінічних фармакологів і фармакотерапевтів:

<http://www.eacpt.org>

Ресурс по взаємодії лікарських засобів: <http://medicine.iupui.edu/flockart/>

Методичні вказівки склала

доц. Власова О.В.