

**Министерство здравоохранения Украины
Высшее государственное учебное заведение
«Украинская медицинская стоматологическая академия»**

«Утверждено»

на заседании кафедры экспериментальной
и клинической фармакологии с
клинической иммунологией и
аллергологией

Заведующий кафедрой

Профессор _____ Девяткина Т.А.

«_____» _____ 2017 г. Пр. № _____

**Методические указания
для самостоятельной работы студентов
во время подготовки практического занятия**

| | |
|--------------------|--|
| Учебная дисциплина | Клиническая фармакология |
| Тема занятия 4 | Клинико-фармакологическая характеристика антибактериальных лекарственных средств. |
| Курс | 5-й |
| Факультет | подготовки иностранных студентов, медицинский |

Полтава 2017

1. Актуальность темы:

Характерным для настоящего времени является рост инфекционно воспалительных заболеваний самой разнообразной этиологии и локализации. Инфекционным процессам принадлежит одно по первым мест среди причин смертности населения в мире. Смертность от туберкулеза превышает такие показатели от разных инфекций вместе взятых. Широко распространены вирусные, паразитарные и другие инфекции. Обострение противостояния между человеком и микроорганизмами связано в первую очередь с формированием у последних множественной резистентности, а также с нерациональным и бесконтрольным использованием антибактериальных препаратов, большинство из которых быстро становится малоэффективными.

Антибактериальные средства находят широкое применение в медицинской практике. Наиболее широким является их использование в хирургической и терапевтической клинике. Для рационального применения антибактериальных средств нужны знания по спектрам и механизмам их действия, фармакокинетике, дозированию, побочным эффектам. Врач должен владеть принципами комбинированного применения антибактериальных препаратов и методами контроля безопасности применения.

2. Конкретные цели:

1. Овладеть знаниями фармакологических характеристик и спектров антибактериального действия антибактериальных лекарственных средств.
2. Овладеть знаниями по выбору антибактериальных лекарственных средств в определенных клинических ситуациях.
3. Овладеть знаниями по комбинированному применению антибактериальных лекарственных средств.
4. Усвоить методы контроля эффективного и безопасного применения антибактериальных лекарственных средств.

3.1. Базовые знания, умения, навыки, необходимые для изучения темы (междисциплинарная интеграция)

| Названия предыдущих дисциплин | Полученные навыки |
|----------------------------------|--|
| Анатомия Гистология | Знание из строения и функции ЖКТ, ЦНС, ССС, почек, легочной системы |
| Физиология | Знание из функций ЖКТ, ЦНС, ССС, почек, легочной системы |
| Патофизиология | Знание этиологии и патогенеза инфекционного процесса |
| Хирургия | Знание инфекционных осложнений оперативных вмешательств |
| Пропедевтика внутренних болезней | Знание симптоматики инфекционно-воспалительных заболеваний |
| Фармакология | Знание классификации, фармакодинамики антибиотиков и синтетических антибактериальных лекарственных средств |

4. Задание для самостоятельной работы во время подготовки к занятию.

4.1. Перечень основных сроков, параметров, характеристик, которые должен усвоить студент при подготовке к занятию:

| Термин | Определение |
|---------------|---|
| Цефалоспорины | группа высокоэффективных препаратов широкого спектра действия, способными обеспечить лечение практически всех нозологических форм |
| Пенициллины | одна из наиболее широко применяемых и эффективных групп |

| | |
|--------------------------|---|
| | антибиотиков, преимущество которой в низкой токсичности |
| Макролиды | эффективная группа АБП, которая имеет высокую терапевтическую активность, широкий антимикробный спектр действия, низкую токсичность и небольшое количество побочных эффектов |
| Аминогликозиды | группа АБП, которая занимает одно из самых важных мест в лечении инфекционных заболеваний, представлена препаратами широкого спектра действия, активными в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий |
| Производные нитрофуранов | группа препаратов достаточно часто применяется в хирургической практике для местного лечения, что связано с их водорастворимостью и сохранением антибактериальной активности в присутствии гноя и продуктов тканевого распада |

4.2. Теоретические вопросы к занятию:

1. Классификация антибактериальных лекарственных средств по механизму действия, ширине спектра и химической структуре.
2. Общая характеристика фармакологических свойств основных современных групп антибиотиков (пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов, аминогликозидов, макролидов, линкозамидов и др.)
3. Общая характеристика фармакологических свойств основных синтетических антибактериальных лекарственных средств (фторхинолонов, СА, производных имидазола).
4. Назвать побочные эффекты антибактериальных лекарственных средств.
5. Принципы контроля побочного действия антибактериальных средств.
6. Рациональное дозирование антибактериальных лекарственных средств.
7. Принципы выбора и рационального применения антибактериальных лекарственных средств и коррекции лечения.

4.3. Практические задания, которые выполняются на занятии:

1. Увоить принципы эмпирического применения антибактериальных ЛС.
2. Оладеть принципами выбора и рационального применения антибактериальных ЛС.
3. Оладеть принципами рационального дозирования антибактериальных ЛС.
4. Оладеть принципами комбинированного применения антибактериальных ЛС.

Содержание темы:

АНТИБИОТИКИ

ПЕНИЦИЛЛИНЫ. Являются одной из наиболее широко применяемых и эффективных групп антибиотиков. Преимуществом пенициллинов является низкая токсичность, бактерицидный вид действия относительно клинически значимых возбудителей.

Из естественных пенициллинов наибольшее распространение в практике получил бензилпенициллин. Препараты бензилпенициллина эффективно влияют преимущественно на грамположительные аэробные и анаэробные бактерии: стрептококки, пневмококки, стафилококки (не продуцирующие β -лактамазу), возбудители газовой гангрены, ботулизма, столбняка, дифтерии, сибирской язвы, др. Из грамотрицательных бактерий к нему проявляют чувствительность менингококк, гонококк, актиномицеты и спирохеты.

Показания к назначению:

- Стрептококковые инфекции: «домашняя» пневмония (наиболее частый возбудитель - пневмококк); ангина, бешенство, скарлатина (возбудитель – β -лактамазы стрептококка группы А).

- Гонорея, сифилис.
- Менингит у взрослых и детей более 2 лет (менингококк, пневмококк).
- Анаэробные инфекции: клостридиальные (газовая гангрена, столбняк), неклостридиальные, вызванные неспорообразующими анаэробами, при локализации процесса выше диафрагмы.

- Раневые инфекции кожи, мягких тканей и слизистых оболочек.
- Актиномикоз.

Метициллин, оксациллин, клоксациллин, флуклоксациллин являются представителями подгрупп пенициллинов, которые не разрушаются пенициллиназой стафилококков. Препараты не имеют широкого спектра активности и показаны при инфекциях вызванных этими стафилококками. Препараты широкого спектра действия представлены ампициллином, амоксициллином, карбенициллином, тикарциллином. Их действие кроме грамположительной микрофлоры, распространяется на патогенную кишечную палочку, возбудителей брюшного тифа, шигеллу, часть штаммов клебсиелл и протей (мирабельного), гемофильную палочку инфлюэнцы. Однако препараты инактивируются β -лактамазами. Характерными свойствами карбенициллина (в больших дозах) и тикарциллина, является активность в отношении синегнойной палочки. К пенициллинам V поколения (ацилуреидопенициллинам) с повышенной активностью действия и расширенным диапазоном относятся пиперациллин, мезлоциллин, преимущество которых является высокий антипсевдомонадный эффект.

Ингибиторзащищенные пенициллины. Ампициллин, амоксициллин, тикарциллин могут быть защищены от разрушающего действия β -лактамазы назначением ингибиторов этих ферментов (клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам). Последние не имеют существенную антибактериальную активность, но имеют свойства необратимо связывать β -лактамазы микроорганизмов, повышая чувствительность микроорганизмов к пенициллинам. Амоксиклав содержит амоксициллин (в форме тригидрата) и клавулановую кислоту (в форме калиевой соли). Препарат имеет широкий спектр активности в отношении микроорганизмов, устойчивых к амоксициллину, в том числе *S.aureus* и *S.epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк), *Streptococcus faecalis* (энтерококк) и другие виды стрептококков, *N.gonorrhoeae*, *H.influenzae*, *E.colli*, *Klebsiella* spp., *B. catarrhalis*, *B.fragilis*.

Побочные реакции пенициллинов незначительны, обычно протекают легко и не требуют лечения. При использовании пенициллинов врачу, особенное внимание, нужно уделять аллергологическому анамнезу больного и проведению аллергологических проб. Всем пенициллинам свойственны перекрестная сенсibilизация и аллергическая реакция. Распространенность аллергических реакций на пенициллины составляет 10-15%. Все препараты группы могут оказывать нежелательное действие в отношении ЦНС и значительно повышать возбудимость нейронов. При пероральном приеме большие дозы могут привести к расстройству ЖКТ в виде тошноты, рвоты и диареи (особенно пенициллин, амоксициллин). Редко возможна тромбоцитопения. Метициллин обладает более высокой нефротоксичностью, в связи, с чем используется редко. У детей при назначении метициллина и нафциллина иногда развивается гранулоцитопения. Карбенициллин способен вызывать гипокалиемический алкалоз, кровотечения (за счет нарушения свертываемости крови и повышения активности трансаминазы в сыворотке). Местное применение токсического действия пенициллина выражается в болевых реакциях, тромбофлебите или дегенерации случайно поврежденного при инъекции нерва. Пенициллины не рекомендуются применять местно в связи с более быстрым развитием в этих условиях резистентности микроорганизмов. При длительном назначении возможно снижение гемоглобина, тромбоцитопения, эозинофилия, обратимая лейкопения.

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ. Наиболее многочисленная и важная для клиники группа АБП, представленная высокоэффективными препаратами широкого спектра действия, способными обеспечить лечение практически всех нозологических форм, оказывают

бактерицидное действие. По строению и механизму действия подобны с пенициллинами. Их преимуществом является повышенная устойчивость к действию бактериальных ферментов. Представители разных групп отличаются по спектру действия. Ко всем ЦС чувствительные стрептококки, метициллинчувствительный золотистый стафилококк, эпидермальный стафилококк, гонококк, гемофильная палочка, кишечная палочка, группа клебсиелл, протей мирабельный. Сerratia, протей и *Idolopos* чувствительны, цитробактер устойчивы также к цефалоспорином III поколения.

Цефалоспорины II поколения (цефазолин, цефалексин, цефрадин, цефадроксил) проявляют высокую активность в отношении грамположительных кокков, включая пневмо-, стрепто- и стафилококки. Среди грамотрицательных бактерий часто чувствительными являются кишечная палочка, клебсиелла и протей мирабельный. Обычно чувствительны анаэробные кокки, но не бактероиды. Внутривенные ЦС II поколения могут быть препаратами выбора для профилактики хирургической инфекции, а также у пациентов со слабой пенициллиновой гиперчувствительностью. Для лечения менингита не показаны, слабо проникают в ЦНС.

Цефалоспорины II поколения (цефаклор, цефотетан, цефуроксим, цефподоксим). В целом ЦС этого поколения активны в отношении тех же организмов, которые и ЦС I поколения, но действуют на большее число грамотрицательных бактерий (энтеробактерии, клебсиелла, индолположительный протей). Все препараты меньше действуют на грамположительные бактерии, чем ЦС I поколения, не один препарат не активен в отношении энтерококков или синегнойной палочки.

Цефалоспорины III поколения (цефоперазон, цефотаксим, цефтриаксон, цефподоксим). Главными отличительными чертами препаратов этого поколения является расширенный спектр действия в отношении грамотрицательной флоры и способность проникать в ЦНС. Эти ЦС к достаточной активности в отношении *Enterobacter*, *Citobacter*, *S. marcescens*, *Providencia*, а также продуцирующих β -лактамазы видов *Haemophilus* и *Neisseria*. Цефтазидим и цефоперазон проявляют достаточную активность в отношении *P. aeruginosa*. Только цефподоксим и моксалактам активно действуют на *B. fragilis*.

Цефалоспорины IV поколения (цефепим, цефпиром). Препараты имеют расширенный спектр активности относительно многочисленных микроорганизмов. Так, цефпиром имеет мощное действие в отношении грамположительных микроорганизмов, особенно оксациллинчувствительных и некоторых, оксацилину стойких стафилококков, также – коагулазонегативного стафилококка. Предотвращает вторичные энтерококковые инфекции и появление вторичной устойчивости к полимикробной флоре. Эффективно действует на основные грамотрицательные бактерии, которые встречаются в больничных условиях: *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*. Имеет повышенную активность в сравнении с распространенными ЦС в отношении энтеробактерий (сверхпроизводителей цефалоспориноз). Сходным с цефпиромом спектром антибактериальной активности обладает цефепим (зарегистрированный на Украине). Недостатком последнего является отсутствие эффекта в отношении оксацилину стойких стафилококков. Препараты могут быть рекомендованы для лечения тяжелых инфекций, резистентных к другим ЦС.

Побочные эффекты препаратов незначительны. Однако, учитывая широкое применение ЦС в клинике, общее количество вызываемых ими побочных реакций выше, чем у пенициллинов или аминогликозидов. Аллергические реакции встречаются у 2% больных. Повреждению функции почек ЦС способствует обезвоживание, гипокалиемия, имеющиеся заболевания почек. Во время лечения цефалоспорином возможна ошибочная позитивная реакция на сахар и позитивная реакция камбса. Наибольшую нефротоксичность проявляют цефалоридин, цефаклор и цефалотин. ЦС свойственны дисульфирамподобные реакции. По способности индуцировать синдром ацетальдегида препараты располагаются в следующем порядке цефамандол, цефоперазон, цефотетан,

моксалактам, цефрадин, цефтриаксон, цефотаксим, цефалексин, цефазолин. Изредка ЦС оказывают прямое токсичное действие на печень и способствуют гиперферментемии (особенно при назначении более 2-х недель). Цефтриаксон вызывает свертываемость и застой желчи, острый холецистит. Цефамандол, цефметазол, цефотетан, цефоперазон, моксалактам способны вызывать геморрагические диатезы. При лечении ЦС возможные биологические осложнения – дисбактериоз кишечника, кандидоз и псевдомембранозный колит. Очень осторожно стоит использовать ЦС при беременности. При прочих равных условиях необходимо избегать назначения цефазолина, цефалексина, цефалоридина, цефалотина, цефепима, цефоницеда, цефоперазона, цефотетана в 1-м триместре беременности. Парентеральные ЦС могут вызывать гематомы, кровотечения, флебиты.

КАРБАПЕНЕМЫ. Являются новым классом препаратов, которые структурно напоминают β -лактамы. К этим антибиотикам относятся имипенем/циластатин, меропенем. Имипенем/циластатин (тиенам) обладает ультрашироким спектром активности среди известных антиинфекционных препаратов в отношении грамположительных аэробов и анаэробов. Препарат состоит из двух компонентов: антибиотика имипенема и специфического фермента-ингибитора - циластатина, который тормозит разрушение имипенема дигидропептидазами в почках. Спектр его антибактериального действия способен охватить перечень микроорганизмов, для влияния на которые раньше применялось 4 химиотерапевтика (цефалоспорины III поколения, аминогликозид, метронидазол и ампициллин). Естественная резистентность к карбапенемам характерна для хламидий, микоплазмы, коринебактерий, микобактерий туберкулеза и лепры, флавобактерий, грибов. Некоторые устойчивые к метицилину стафилококки и некоторые стрептококки группы D также не чувствительны к имипенему. *Xanthomonas maltophilia*, некоторые штаммы *Ps. aeruginosa* обычно не подавляются имипенемом. Вторичная резистентность микроорганизмов к карбапенемам развивается редко и медленно. Тиенам имеет уникальные антибактериальные свойства в связи с особым механизмом действия. В частности, препарат не повреждается обычными β -лактамазами плазмидного и хромосомного происхождения. Перекрестная устойчивость для карбапенемов не характерна.

Высокая эффективность тиенама отмечена при устойчивости микрофлоры к цефалоспорином. Таким способом же многие инфекции, вызванные микроорганизмами, стойкими к аминогликозидам и/или к пенициллинам реагируют на лечение тиенамом. Показано, что под воздействием имипенема, (а также хинолонов) выделяется меньше эндотоксинов, чем при применении цефтазидима и азтреонама. Причем монотерапия этим антибиотиком приносит отличные результаты также у больных на фоне хронических заболеваний (сахарный диабет, коронарная недостаточность, цирроз печени, др.).

Тиенам показан для лечения смешанных инфекций, вызванных чувствительными штаммами аэробных и анаэробных бактерий.

Показания к назначению:

- Тяжелые внутрибольничные инфекции разной локализации: внутрибрюшные; нижних дыхательных путей; гинекологические; послеоперационные; костей и мягких тканей.
- Осложненная пневмония.
- Септицемия и сепсис.
- Эндокардит.
- Инфекции костей и суставов.
- Инфекции на фоне нейтропении и у пациентов на ИВЛ.

**Тиенам не показан для лечения менингита.*

КАРБАПЕНЕМЫ. Являются малотоксичными препаратами с большой широтой терапевтического действия. Побочные эффекты тиенама проявляются нечасто, являются умеренными и преходящими. К ним относят местные аллергические и воспалительные

реакции, диспепсии, лейкопении, тромбоцитопении, нарушения функции печени. Нарушение функции почек чаще встречается при использовании имипенема, чем меропенема. Как и у других беталактамов могут возникать нейротоксические реакции. При назначении в/в вливаний могут отмечаться миоклония, психические нарушения, парестезия, галлюцинации, спутают сознания, эпилептические припадки. При в/м введении отмечается боль в месте инъекции, при в/в - уплотнение вен, тромбофлебит.

МАКРОЛИДЫ. Является одной из наиболее безопасных эффективных групп АБП. Антибиотики группы макролидов привлекают специалистов своей высокой терапевтической активностью, широким антимикробным спектром действия, токсичностью и незначительным количеством побочных эффектов.

Спектр действия макролидов в целом подобен пенициллинам, где характерными чертами являются: бактериостатический эффект, подавляющая активность против Г«+» кокков (стрептококков, стафилококков), активность против небактериальных возбудителей (микоплазм, хламидий, спирохет); очень высокая токсичность, отсутствие перекрестной аллергии с β -лактамазой. Преимуществом является определенная активность в отношении бактероидов и энтеробактерий. Считаются «резервными» препаратами, к ним проявляют чувствительность микроорганизмы, устойчивые к пенициллину, тетрациклину, левомицетину, стрептомицину и др.

По влиянию на микрофлору выделяют 2 поколения макролидов:

I поколение: эритромицин, олеандомицин;

II поколение: спирамицин, рокситромицин, джозамицин, кларитромицин, мидекамицин, диритромицин.

Отдельные препараты различаются по спектру действия. Олеандомицин уступает эритромицину по влиянию на грамположительные микроорганизмы. Более широким спектром действия обладают «новые» макролиды (II поколения) кларитромицин, рокситромицин. Препараты II и III поколений эффективны в отношении грамотрицательных бактерий: кампилобактера, листерий, гарднерел и некоторых микобактерий. При этом по влиянию на грамотрицательные бактерии азитромицин и рокситромицин превосходят эритромицин и другие макролиды, а также ксиксиклин, амоксициллин, цефаклор. Рокситромицин (рулид) активно поглощается фагоцитами, более чем пенициллины, эритромицин, тетрациклин. Ровамицин эффективно используют при токсоплазмозе (в том числе и беременных).

Показания к назначению:

- Инфекции ВДП и НДП, бронхит, пневмония, тонзиллофарингит, отит, синусит.
- Хламидийная инфекция: уретрит, цервицит, пневмония.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Гонорея.
- Скарлатина.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (с целью эрадикации *Helicobacter pylori*).

Линкозамиды. Относятся к высококачественным антибиотикам рядом с пенициллином, ампициллином, тетрациклином и цефалоспорином. ЛИНКОМИЦИН является высокоэффективным препаратом относительно стафилококков (включая PRSA, имеет активность в отношении MRSA), стрептококков (кроме энтерококков), неспорообразующих анаэробов. Большинство штаммов *Bacteroides*, *Fusobacterium* и анаэробных кокков чувствительны к линкомицину. Высокую чувствительность к линкомицину проявляют и некоторые штаммы *Actinomyces*, *Veillonella* и *Bifidobacterium*. Линкомицин не имеет перекрестную резистентность с пенициллином, тетрациклином, эритромицином, спирамицином, хлорамфениколом, неомицином. Не имеет также перекрестных аллергических реакций с пенициллинами. В высоких концентрациях линкомицин накапливается в костной ткани. Клинические данные свидетельствуют о

высокой эффективности и низкой токсичностью препарата в лечении поражений кожи и мягких тканей, костей и суставов. Недостатком линкомицина является отсутствие активности в отношении грамотрицательных аэробных. В основном линкомицин считается бактериостатическим препаратом.

Показания к назначению:

- Инфекции костей и суставов, особенно, остеомиелит.
- Инфекции ВДП и НДП (пневмония, абсцесс, эмпиема) - в комбинации с цефалоспоридами.
- Гнойно-воспалительные инфекции кожи, мягких тканей.
- Интраабдоминальные и тазовые инфекции - в комбинации с цефалоспоридами или аминогликозидами.
- Сепсис - в комбинации с цефалоспоридами или аминогликозидами.
- Гинекологические инфекции малого таза - в комбинации с цефалоспоридами II-IV пок.
- Большие травматологические операции, особенно связанные с протезированием.

Наиболее тяжелым инфекционным заболеванием, к которому относятся показания к назначению линкомицина, является острый и хронический остеомиелит. Развитие острого остеомиелита более всего связано с золотистым стафилококком или стрептококком, которые распространяются гематогенным путем. Возбудителем хронического остеомиелита в 80% случаев является золотистый стафилококк, но также часто оказываются и смешанные инфекции. Лечение линкомицином острого гематогенного остеомиелита, особенно его септической формы с одновременной поражением нескольких костей, продемонстрировало его высокую эффективность, которая сохранилась до настоящего времени.

Линкомицин в целом является низкотоксичным препаратом. Наиболее тяжелым осложнением (особенно при длительном лечении) являются случаи псевдомембранозного колита, относительно редко наблюдается лейкопения, тромбоцитопения, аллергические реакции, др. Для лечения тяжелых случаев псевдомембранозного колита используют метронидазол.

Приблизительно в 8 раз активнее линкомицина по влиянию на золотистый стафилококк и стрептококк является клиндамицин. Относительно золотистого стафилококка препарат проявляет большую активность, чем эритромицин. Влияет на резистентные к пенициллину, эритромицину, метицилину штаммы микроорганизмов. Проявляет высокую активность в отношении грамположительных и грамотрицательных анаэробов, активно влияет на плазмодии и токсоплазму. Клинически значимая активность отмечается в отношении *C. Trachomatis*. Однако, этот препарат более токсичен, чем линкомицин по ряду позиций, а возможность возникновения псевдомембранозного колита при его применении составляет 0,3-21% случаев, которые ограничивают широкое применение клиндамицина в клинике.

Показания для применения клиндамицина аналогичны таковым у линкомицина. Считается препаратом выбора при лечении остеомиелита и септического артрита. В костной ткани концентрация клиндамицина составляет около 50% (от концентрации в сыворотке крови). Применение клиндамицина особенно обосновано в случаях остеомиелита анаэробного происхождения (редко!). Следует отметить, что клиндамицин не рекомендуется вводить в/в болюсным способом без разведения.

АМИНОГЛИКОЗИДЫ. Антибиотики этой группы занимают одно из наиболее важных мест в лечении инфекционных заболеваний, невзирая на появление новых препаратов разной химической структуры. Представлены препаратами широкого спектра действия, активными в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий. Особенно важна активность аминогликозидов в отношении грамотрицательных микроорганизмов. Слабее они действуют на стрептококки, пневмококки, энтерококки. Не

проявляют к ним чувствительность анаэробные микроорганизмы. Аминогликозиды проявляют бактериостатический и бактерицидный механизм действия (в зависимости от концентрации в крови). К I поколению аминигликозидов относятся стрептомицин, канамицин, мономицин и неомицин. Представителем II поколения является гентамицин, который превосходит по эффективности препараты I поколения и влияет на синегной палочку. К III поколению относятся тобрамицин, спеомицин, амикацин, нетилмицин. В свою очередь эти препараты характеризуются более выраженным эффектом в отношении синегнойной палочки и некоторых других видов микроорганизмов.

Для аминогликозидных антибиотиков характерна перекрестная устойчивость. При резистентности микроорганизмов к гентамицину и тобрамицину могут быть эффективны амикацин или нетилмицин. Штаммы, устойчивые к амикацину, проявляют резистентность ко всем аминигликозидам. Выраженность антимикробного эффекта у разных препаратов неодинакова. По степени убывания антибактериальной активности аминогликозиды располагаются таким способом: *амикацин - нетилмицин-сизомицин - гентамицин - тобрамицин - неомицин - канамицин - мономицин*. Исключительно безопасным и клинически эффективным препаратом является нетилмицин.

Показания к назначению:

Угрожающие жизни инфекции (септицемия, септические ожоги, перитонит, раневая и неонатальная инфекция) и инфекции мягких тканей, костей, почек, дыхательных путей, ЖКТ, МВП, профилактика хирургических инфекций, др., в том числе вызванных:

- а) Г « - » - аэробными бактериями кишечной группы;
- б) синегнойной палочкой (АГ П-Ш пок.);
- в) стафилококком (в комбинации с β - лактамами);
- г) энтерококком (в комбинации с пеницициллином или ампициллином);
- д) туберкулез (стрептомицин или канамицин);
- е) возбудителями чумы, туляремии, бруцеллеза (стрептомицин).

Высокую эффективность в лечении тяжелых стафилококковых инфекций продемонстрировал нетилмицин. Его можно использовать в случаях, когда применения пеницициллинов или других препаратов противопоказано, а результаты определения чувствительности бактерий и клинических данных говорят в пользу такого применения.

Аминогликозиды являются токсичными антибиотиками (делают нефро-, ото-, гепатотоксичность). По убыванию токсического эффекта аминогликозиды можно расположить таким способом: *неомицин - мономицин - канамицин - дигидрострептомицин - гентамицин - стрептомицин - тобрамицин - амикацин - нетилмицин*. Препараты в связи с низким терапевтическим индексом назначают не более 5-7 дней. Детям до 1 года назначать не желательно. При превышении СТК в сыворотке опасность токсических эффектов препаратов растет. Определение функции почек стоит проводить перед началом лечения и каждые 2-3 дня в период лечения. Определение максимальных и минимальных концентраций в плазме необходимо для индивидуального подбора доз и интервалов между введениями. При наличии у больных почечной недостаточности необходимо уменьшить разовую дозу или интервал между введением лекарств.

Расчет дозы: Идеальная масса тела (кг) x Дсред. (1-2 мг/кг)

$$D = \frac{\text{Идеальная масса тела (кг)} \times \text{Дсред. (1-2 мг/кг)}}{\text{Концентрация креатинина (мг/100 мл)}}$$

Применение поддерживающей дозы также можно проводить по клиренсу эндогенного креатинина: при величине клиренса 100 мл/мин - 100% дозы; 45-55 мл/мин - 55%; 35-40 мл/мин - 40%; <10 мл/мин - 10%. Клиренс эндогенного креатинина рассчитывают по его концентрации в плазме по формуле:

$$Cl = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела (кг)}}{72 \times \text{Концентрация креатинина (мг/100 мл)}}$$

72 x концентрация креатинина (мг/100мл) x к1,2

ДО1 (для мужчин) = 1; к2 (для женщин) = 0,85.

СУЛЬФАНИЛАМИДЫ. Представляют собой синтетические антибактериальные средства, широкого спектра действия. СА подавляют рост многих грамположительных (слабо действуют на стафилококк) и грамотрицательных (кроме синегнойной палочки) бактерий, хламидий и простейших. По активности СА существенно не уступают антибиотикам, в связи, с чем их значение для лечения тяжелых гнойно-воспалительных процессов небольшое. Большой широтой антибактериального действия характеризуются комбинированные препараты как сульфаме-токсазол/триметоприм (бактрим, бисептол), сульфапиридазин, сульфамонотоксин, сульфален. Широта спектра бактрима приблизительно равноценна левомицетину. Механизм действия СА бактериостатический, связанный с принципом конкурентного ингибирования (что основано на их сходстве с ПАБК, используемой многими бактериями для синтеза фолиевой кислоты). Отдельные препараты СА существенно отличаются по фармакокинетическим параметрам, в частности, особенностям всасывания, периоду полувыведения и метаболизма. По особенностям фармакокинетики выделяют хорошо и плохо всасывающиеся СА. Препараты, которые хорошо всасываются препараты, разделены в свою очередь на 4 группы (см. классификацию). Степень активности, фармакокинетические параметры и выраженность токсического эффекта определяют показания к применению этой группы АБП в клинической практике.

*Фармакокинетика ряда сульфаниламидов длительного
и сверхдлительного действия*

| Препарат | Связыва- ние белками крови, % | Реаб- сорбция, % | Ацетилирование % | | Выведение с мочой | | Т 1/2, час. |
|-----------------------|--|------------------------|------------------|---------|----------------------|---------|----------------|
| | | | кровь | моча | час. | % | |
| Сульфамонотоксин | 65 - 92 | - | 5 | 50 | 48 - 72 | 48 | 30 |
| Сульфадиме- токсин | 90 - 99 | 80 - 97 | 5 - 15 | 10 - 25 | 47 | 50 | 25 - 67 |
| Сульфапири- дазин | 73 - 90 | 80 - 90 | 2 - 25 | 21 - 74 | 24 | 43 - 50 | 19 - 55 |
| Сульфален | 33 - 48 | Высокая | 1 | 45 - 77 | 192 | 12,7 | 51 - 77 |
| Фаназил | 90 | степень 91 - 88 | 5 - 10 | 30 - 60 | | 33 | 78 - 200 |

Примечание: (-) – не реабсорбируется.

Показания к назначению:

- Инфекции ВДП: главным образом, отиты, и синуситы (нельзя применять при тонзиллофарингите); для повышения эффективности рекомендуется комбинировать с эритромицином.
- Инфекции МВП, преимущественно острый цистит.
- Токсоплазмоз, малярия (в комбинации с пириметамином).
- Нокардиоз.
- Санация носителей менингококка (при чувствительности менингококков).

Сульфаниламиды могут быть назначены в стоматологической практике для комбинированной химиотерапии тяжелых гнойно-воспалительных процессов (абсцесс, флегмона, остеомиелит, большие инфицированные раны лица). В качестве монотерапии СА используют при средней и легкой степени тяжести воспалительных процессов, вызванных чувствительной микрофлорой (язвенно-некротические процессы слизистой оболочки полости рта, генерализованный пародонтит, рожистые воспаления, гонорейный стоматит), а также для профилактики послеоперационных осложнений.

СА назначают для общего лечения по специальным схемам, свойственным данной группе (исходя по фармакокинетическим параметрам). Необходимо строго соблюдать суточную и курсовую дозу препаратов. Сульфаниламиды и комбинированные препараты, которые назначают для местного лечения (суспензия бактрима, аэрозоль «Ингалипт», раствор сульфацила натрия), применяют местно в виде аппликаций и инстилляций при гингивите, стоматите, альвеолите, перикоронарите, пародонтите и для введения в каналы корня зуба при лечении хронического пульпита, периодонтита. СА также часто используются в виде паст (в комбинации с антибиотиками) при лечении кариеса и пульпита консервативным методом. При этом более целесообразно использовать препараты длительного и сверхдлительного действия.

Побочные эффекты при лечении СА наблюдаются в 3-10% случаев и выражаются в первую очередь в кристаллурии, гранулоцитопении, желудочно-кишечных расстройствах и аллергических реакциях. В связи с бактериостатическим действием СА чаще всего комбинируют с антибиотиками. При одновременном назначении СА с другими химиотерапевтиками стремятся достичь расширения спектра антибактериального действия, потенцирования эффекта, а также предотвращения развития устойчивости микроорганизмов.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ГРУППА ХИНОЛОНОВ/ФТОРХИНОЛОНОВ. Этот класс препаратов включает две основные группы препаратов: нефторированные хинолоны и фторхинолоны, которые существенно отличаются по структуре, активности, фармакокинетике и широте показаний к применению. Современную антибактериальную терапию невозможно представить особенно без фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, др.), которые начали вводиться в медицинскую практику в 80-х годах. По механизму действия препараты принципиально отличаются от других АБП, которые обеспечивают их высокую активность и бактерицидное действие в отношении устойчивых, в том числе полирезистентных штаммов микроорганизмов. Механизм их действия связывают с блокадой ДНК-гиразы (топоизомеразы), которое приводит к предупреждению свертывания нитей РНК и таким способом они тормозят размножение бактерий. Важное значение в антибактериальном действии имеет также способность фторхинолонов проникать через бактериальную оболочку. Возможный дополнительный способ влияния, обусловленный поражением клеточной оболочки и потерей клеткой своего содержимого.

Ультраширокий спектр противомикробного действия препаратов III поколения (левофлоксацин) охватывает стафилококков (в том числе, метицилин и гентамицинустойчивых штаммов), стрептококков, энтеробактерий (слабее чувствительность в *Citrobacter*, *Providencia*), легионелл, синегнойную палочку, ацинетобактер, хламидий и др. В целом по эффективности и значимости для практики препараты не уступают цефалоспорином III и IV поколения. Недостатками большинства известных ФХ является невысокая активность в отношении грамположительной микрофлоры и низкая эффективность или отсутствие ее в отношении анаэробов рода бактероидов. Препараты почти не действуют на хламидии и микоплазмы (уреаплазмы). Фторхинолоны IV поколения высокоактивны относительно пневмококков, более активные, чем препараты II, III поколения, относительно внутриклеточных возбудителей (*Chlamidia* spp., *Mycoplasma* spp., *M. tuberculosis*, атипичных возбудителей (*M. avium* и др.)). На анаэробные бактерии влияет моксифлоксацин. При этом не уменьшается активность в отношении грамотрицательных бактерий. В связи с высокой активностью фторхинолонов относительно возбудителей бактериальных инфекций ВДП и НДП их иногда называют «респираторными» фторхинолонами. В связи с низкой токсичностью возможно их длительное назначение.

Более всего в клинической практике используют ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин и норфлоксацин. Одним из наиболее активных препаратов является

ципрофлоксацин (ципробай). Спектр его бактерицидного действия охватывает энтеробактерии: *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Serratia*, *Enterobacter* spp., и *Acinetobacter* spp., а также возбудителей кишечной инфекции (сальмонелла и шигелла). Ципрофлоксацин имеет высокую эффективность в отношении гонококков и возбудителей респираторных инфекций: *Branhamella catarrhalis* и *Haemophilus influenzae*. На *Pseudomonas aeruginosa* действует сильнее гентамицина, антипсевдомонадных пенициллинов и цефалоспоринов. Ципрофлоксацин активен относительно стафилококков и стрептококков, включая *Streptococcus faecalis*, на который не действует гентамицин и цефалоспорины. Действует препарат также на большинство микроаэрофильных стрептококков и клостридию, а также на некоторые штаммы *Bacteroides*. Подобными спектрами активности обладают другие ФХ.

Фторхинолоны являются высокоэффективными препаратами при лечении следующих патологий:

- Инфекций мочеполовой системы: цистита, пиелонефрита, простатита, гонореи.
- Инфекций желудочно-кишечного тракта.
- Инфекций ВДП.
- Инфекций НДП: обострение хронического бронхита, внебольничной и нозокомиальной пневмонии, легионеллеза.
- Инфекций кожи, костей.
- Инфекций суставов и мягких тканей.
- Туберкулеза (в комбинированной терапии при резистентной форме туберкулеза).
- Синусите, особенно вызванного полирезистентными штаммами; злокачественном внешнем отите.
- Кишечных инфекциях: шигеллеза, брюшного тифа, сальмонеллеза, иерсиниоза, холеры.
- Сибирской язвы.
- Интраабдоминальных инфекций. Инфекций органов малого таза.
- Инфекций глаз.
- Менингита, вызванного грамотрицательной микрофлорой (ципрофлоксацин).
- Сепсиса.
- Бактериальных инфекций у пациентов с муковисцидозом.
- Нейтропенической лихорадки.
- Послеоперационных послеродовых осложнений.

Арсенал препаратов группы постоянно растет. Синтезированы новые ФХ - левофлоксацин и моксифлоксацин. Их принципиальная новизна связана с расширением спектра действия в сторону грамположительных микроорганизмов и высокой устойчивостью. Это объясняется другим механизмом формирования резистентности. Если для формирования резистентности у "старых" препаратов необходимо 1-2 мутации в одной клетке, то для "новых" - таких мутаций должно быть 3 и более. За 9 лет использования в Японии к левофлоксацину устойчивы лишь 1% штаммов пневмококков. Немаловажно и то, что концентрация препарата в тканях в 30 раз повышает таковую в сыворотке крови, а 100% биодоступность позволяет применять левофлоксацин в таблетированной форме.

Частота побочных эффектов при назначении ФХ сравнительно низкая (1-4%). Более всего встречаются такие симптомы как головная боль, расстройства сна, тревога, бессонница, сонливость, головокружение. Возможны ототоксичность, нарушение зрения, парестезии, тремор, судороги, артралгии, кожные реакции (синдром Стивенса-Джонсона - редко), дискомфорт со стороны ЖКТ, диарея, фотосенсибилизация. Риск развития судорог повышается у больных с нарушениями мозгового кровообращения, эпилепсией и

паркинсонизмом. Редко возникают нарушения опорно-двигательного аппарата, артропатия, артралгия, миалгия, лейкопении. Аллергические реакции (сыпь, зуд, ангионевротический отек; фотосенсибилизация) более всего часто встречаются у ломефлоксацина и спарфлоксацина. Следует отметить, что в эксперименте на молодых животных было выявлено негативное влияние ФХ на хрящевую ткань (торможение ее развития, язва), в связи с чем их не назначают детям до 15 лет. Однако, по жизненным показателям (обострение инфекции при муковисцидозе; тяжелые инфекции разной локализации, вызванные полирезистентными штаммами бактерий; инфекции при нейтропении). ФХ могут быть использованы также в педиатрической практике. У людей преклонных лет увеличивается риск разрыва сухожилий при применении ФХ в комбинации с глюкокортикоидами. ФХ можно комбинировать с другими препаратами (эритромицином, пеницициллинами, цефалоспорины, аминогликозидами, ванкомицином, клиндамицином, др.). При использовании комбинаций препаратов, в первую очередь необходимо учитывать недостаточную активность ФХ в отношении грамположительной аэробной микрофлоры и анаэробных возбудителей.

ОКСАЗОЛИДИНОНЫ. ЛИНЕЗОЛИД. Является главным представителем этой новой группы синтетических препаратов, которые нашли наибольшее применение в клинической практике. Основное свое применение он находит в терапии инфекций, вызванных полирезистентными грамположительными кокками. Линезолид оказывает преимущественно бактериостатическое действие за счет нарушения синтеза белка. Относительно таких возбудителей как пневмококк, *B. fragilis* и *C. perfringens* действует бактерицидно. Перекрестной резистентности с другими классами АМП не имеет. Имеет активность относительно подавляющего большинства как аэробных, так и анаэробных грамположительных микроорганизмов, включая *Staphylococcus* spp. (в том числе MRSA и MRSE), *Enterococcus* spp., *S. pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Nocardia* spp., *Corynebacterium* spp., *L. monocytogenes*, *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp. Линезолид не действует на большинство грамотрицательных микроорганизмов, однако проявляет умеренную *in vitro* активность в отношении *G. catarrhalis*, *H. influenzae*, *Legionella* spp., *N. gonorrhoeae*, *B. pertussis*, *F. meningosepticum*, *P. multocida*, а также некоторых грамотрицательных анаэробов (*Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *F. nucleatum*).

Показания к назначению:

- Инфекции, вызванные полирезистентными грамположительными кокками (MRSA и MRSE; *Enterococcus* spp., *S. pneumoniae*).
- Осложненные и неосложненные инфекции кожи и мягких тканей.
- Внебольничная и нозокомиальная пневмония.

Нежелательные реакции: головная боль, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, изменение вкуса. Может развиваться обратимая анемия и тромбоцитопения. Отмечается повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы, увеличения уровня билирубина в крови. У пациентов с повышенным риском кровотечения, анемией и/или тромбоцитопенией в анамнезе, а также у пациентов, которые получают антикоагулянты, или при терапии линезолидом более 2 суток необходимо контролировать число тромбоцитов и уровень гемоглобина.

МЕТРОНИДАЗОЛ. Привлекает внимание клиницистов в связи с его способностью активно влиять на анаэробные микроорганизмы (бактероиды, клостридии, пептострептококки и др.), роль которых в этиологии инфекционных процессов значительно выросла. К препарату чувствительны также трихомонады, амёбы, балантидии, лямблии. Оказывает бактерицидный эффект.

Показаниями являются:

- Инфекции ЦНС, менингит.
- Интраабдоминальные инфекции, перитонит, абсцессы.
- Гинекологические инфекции: эндометрит, tuboovarianный абсцесс.
- Инфекции нижних дыхательных путей, аспирационная пневмония, абсцесс

легких, эмпиема плевры.

- Газовая гангрена.
- Гнилостный аппендицит.
- Инфекции, вызванные простейшие (амебные дизентерия и абсцесс печени, лямблиоз, балантидиаз).
- Инфекции мягких тканей, костей, суставов.
- Псевдомембранозный колит.

Побочные эффекты наблюдаются не часто, считается малотоксичным препаратом. Наблюдаются диспептические явления, головокружение, раздражительность или депрессия, цитопения, периферическая нейропатия, окрашивание мочи в красный цвет, кандидоз, аллергические реакции. Стоматолог может отметить жалобы больного на обложенность языка и металлический вкус во рту. При очень высоких концентрациях в крови оказывает канцерогенные свойства. Во время лечения нельзя применять алкоголь (развитие тетраамподобной реакции). Детям до 5 лет не назначать!

ДИОКСИДИН. Эффективный синтетический препарат широкого спектра действия с бактерицидным эффектом. Проявляет активность в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных микроорганизмов. Диоксидин может быть эффективен при устойчивости микроорганизмов к другим АБП, потому что к нему не наблюдается быстрого развития резистентности. Перекрестная устойчивость отмечается только к хиноксидину. Отмечено также позитивное влияние препарата на иммунную систему и процессы регенерации. Диоксидин можно использовать местно в виде промываний, смазываний, аппликаций, и для введения в полости. Среди побочных эффектов наблюдаются аллергические реакции, диспептические явления, лихорадка, головная боль. Есть данные о канцерогенном влиянии препарата. При недостаточности функции почек назначения препарата допустимо, но в сниженных дозах.

ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОФУРАНОВ. Эта группа препаратов достаточно часто применяется в хирургической практике для местного лечения, которое связано с их водорастворимостью и сохранением антибактериальной активности в присутствии гноя и продуктов тканевого распада. Преимуществами нитрофуранов является широкий спектр действия, низкая токсичность, стимулирующее влияние на иммунную систему, небольшое количество побочных эффектов, устойчивость при хранении и дешевизна. Механизм действия нитрофуранов недостаточно изучен. Есть сведения об их бактерицидном и бактериостатическом эффектах. Спектр действия нитрофуранов охватывает как грамположительные, так и грамотрицательные микроорганизмы, анаэробов, простейших. Более часто в клинической практике используют фурацилин, фуразолидон, фурадонин, фурагин. Максимальная антимикробная активность отмечается у фуразолидона. Показаниями для клинической практики является инфекция мочевыводящих путей и кишечника.

Побочные эффекты нитрофуранов незначительны (диспептические явления, метгемоглобинемия, аллергия, торможение агрегации тромбоцитов, полиневриты и другие токсичные реакции со стороны нервной системы) и обычно не требуют отмены препаратов. Наиболее токсичными препаратами считаются фурацилин и фурадонин. Вероятность токсических эффектов растет при назначении аскорбиновой кислоты, калия хлорида (подкисляющих мочу веществ).

ПРОИЗВОДНЫЕ 4-, 8-ОКСИХИНОЛИНА. Препараты этой группы являются достаточно активными антибактериальными средствами с широким спектром противомикробного действия (преимущественно в отношении грамотрицательных микроорганизмов, грибов, простейших). Более часто в клинической практике используют малотоксичный препарат нитроксолин (5-НОК). Спектр действия нитроксолина охватывает грамположительные (в т.ч. золотистый стафилококк) и грамотрицательные (включая синегнойную палочку) микроорганизмы. Показаниями к назначению часто является хронический пиелонефрит, простатит, инфекции желчных путей. Побочные

эффекты у нитроксилина развиваются медленно в виде диспепсии, тошноты, высыпаний, изменение цвета мочи в интенсивно-желтый. Не исключено тератогенное действие.

Материалы для самоконтроля

А Тесты для самоконтроля:

1. Назвать антибиотики широкого спектра действия:
 - а) цефалоспорины,
 - б) аминогликозиды,
 - в) бензилпенициллин,
 - г) оксациллин,
 - д) амоксилав.
1. Охарактеризовать понятие “эмпирическая терапия”:
 - а) выбор для лечения какого-нибудь антибиотика;
 - б) выбор для лечения антибиотика, к которому высокочувствительный потенциальный возбудитель заболевания.
2. Назвать антибиотики, которые имеют высокую степень проникновения в кость:
 - а) пенициллины;
 - б) тетрациклины;
 - в) линкозамиды;
 - г) цефалоспорины.
3. При применении, каких антибиотиков наиболее характерны аллергические реакции:
 - а) макролиды;
 - б) пенициллины;
 - в) аминогликозиды.
4. Назвать препараты узкого спектра действия:
 - а) цефтриаксон;
 - б) бензилпенициллин;
 - в) эритромицин;
 - г) ципрофлоксацин;
 - д) кларитромицин.
5. Выбрать на какую микрофлору действует бензилпенициллин:
 - а) стафилококк, который не выделяет пенициллиназу;
 - б) стафилококк, который выделяет пенициллиназу.
6. Выбрать препараты, которые действуют на стафилококк, которые выделяют пенициллиназу (чувствительный к метициллину):
 - а) оксациллин;
 - б) бензилпенициллин;
 - в) амоксилав;
 - г) линкомицин.
7. Какие препараты противопоказаны беременным?
 - а) левомицетин;
 - б) тетрациклин;
 - в) бензилпенициллин;
 - г) оксациллин.
8. У какого препарата наиболее широкий спектр действия?
 - а) эритромицин;
 - б) имипенем-циластатин;
 - в) линкомицин;
 - г) цефазолин.
10. Инфекционные заболевания, вызванные пенициллиназо-образующими стафилококками нужно лечить:

- а) ампициллином;
 - б) оксациллином;
 - в) эритромицином.
11. Какие препараты имеют потенциальное гепатотоксическое действие?
- а) стрептомицин;
 - б) пенициллины;
 - в) тетрациклин;
 - г) цефалоспорины.
12. Какие свойства характерны для цефалоспоринов?
- а) сходство структуры с пеницициллинами;
 - б) широкий спектр действия;
 - в) эффективность относительно пеницициллиназо-образующих микробов;
 - г) бактериостатическое действие.
13. При назначении какой комбинации может усиливаться нейротоксичность?
- а) нитроксолин + фурагин;
 - б) сульфаниламиды + нитрофураны;
 - в) пенициллины + нитрофураны.
14. Для каких препаратов характерное тератогенное действие?
- а) нитроксолин и другие оксихинолины;
 - б) пенициллины;
 - в) макролиды.
15. Какие препараты имеют лучшую степень проникновения в клетку?
- а) пенициллины;
 - б) цефалоспорины;
 - в) ряд фторхинолонов.
16. Какой препарат обладает антабусоподобным действием?
17. Какой синтетический препарат обладает наиболее широким спектром действия?
- а) метронидазол
 - б) цитропрофлоксацин;
 - в) нитроксолин
18. При назначении какой комбинации может усиливаться нейротоксичность:
- а) нитроксолин + нитрофураны
 - б) сульфаниламиды + нитрофураны;
 - в) пенициллины + нитрофураны.
19. Какой синтетический препарат вызывает металлический привкус во рту?
20. Какие синтетические препараты хорошо проходят в костную ткань
21. Какой препарат группы сульфаниламидов имеет наиболее широкий спектр действия?
- а) этазол;
 - б) сульфаметоксазол/ триметоприм;
 - в) сульфацил – натрий.
22. При назначении какой комбинации может усиливаться гематотоксичность:
- а) нитроксолин + нитрофураны;
 - б) сульфаниламиды + нитрофураны;
 - в) пенициллины + нитрофураны.
23. Какие препараты могут вызывать нефротоксичность:
- а) макролиды;
 - б) сульфаниламиды;
 - в) нитрофураны.
24. При назначении каких синтетических препаратов беременной женщине возникает риск поражения хрящевой и костной ткани у плода?

25. Какие препараты могут вызывать гемолитическую анемию, связанную с их генетической непереносимостью?
- а) сульфаниламиды;
 - б) нитрофураны;
 - в) пенициллины.
26. Какие факторы влияют на развитие резистентности к антибактериальным препаратам?
- а) длительность и способ применения антибактериальных лекарственных средств;
 - б) вид микроба;
 - в) природа антибактериального средства.
27. Какие из перечисленных антибиотиков проникают через гематоэнцефалический барьер?
- а) стрептомицин;
 - б) фузидин;
 - в) гентамицин;
 - г) цефтриаксон;
 - д) левомицетин.
28. Какие из перечисленных антибиотиков разрушаются пенициллиназой?
- а) линкомицин;
 - б) ампицилин;
 - в) карбенициллин;
 - г) оксациллин.
29. Назовите антибиотики, которые эффективны при инфекции, которая вызвана стафилококком:
- а) ванкомицин;
 - б) гентамицин;
 - в) амикацин;
 - г) тетрациклин;
 - д) полимиксин;
 - е) цефотаксим.
30. Какие из перечисленных антибиотиков следует применять при инфекции, которая вызвана кишечной палочкой?
- а) эритромицин;
 - б) рифампицин;
 - в) аминогликозиды;
 - г) доксициклин.
31. В каких случаях показано комбинированное применение антибиотиков?
- а) возбудитель инфекции неизвестен;
 - б) инфекция, которая протекает длительно;
 - в) смешанная инфекция;
 - г) острое начало инфекции.
32. Какие из перечисленных соединений антибиотиков являются рациональными?
- а) пеницилин и гентамицин;
 - б) тетрациклин и эритромицин;
 - в) рифампицин и тетрациклин;
 - г) ампицилин и оксациллин.
33. Какие из перечисленных соединений антибиотиков являются нерациональными?
- а) пеницилин и левомицетин;
 - б) пенициллин и гентамицин;
 - в) канамицин и гентамицин;
 - г) пеницилин и тетрациклин.
34. При инфекции, которая вызвана синегнойной палочкой используем соединения антибиотиков:
- а) ампицилин;
 - б) гентамицин;
 - в) мономицин;
 - г) карбенициллин;
 - д) линкомицин;
 - е) амикацин.
35. При каких заболеваниях целесообразно применить тетрациклины:
- а) хламидиоз;
 - б) микоплазмой.
 - в) инфлюэнца;

36. Преимущественно влияют на Гр.-бактерии:
- а) полимиксины; г) невигамон;
 - б) линкомицин; д) эритромицин.
 - в) аминогликозиды;
37. Препараты выбора при лечении менингита (который вызван менингококком):
- а) тетрациклины; г) полимиксины;
 - б) бензилпеницилин; д) цефотаксим.
 - в) тобрамицин;
38. Какой из перечисленных антибиотиков чаще является “стартовым” при лечении больного острой очаговой бронхопневмонией?
- а) карбеницилин; в) эритромицин;
 - б) бензилпеницилин; г) левомицетин.
39. С какими группами препаратов необходимо комбинировать пенициллины для получения синергоидного эффекта?
- а) цефалоспорины; г) линкозамиды;
 - б) тетрациклины; д) доксициклин;
 - в) макролиды; е) аминогликозиды.
40. Какой из перечисленных препаратов в активной форме и в наиболее высокой концентрации выделяется с мочой?
- а) оксациллин; г) доксициклин;
 - б) линкомицин; д) полимиксин.
 - в) ампициллин;
41. Тетрациклины нарушают развитие в новорожденных:
- а) зубов; в) ССС;
 - б) ЦНС; г) костей.
42. К каким возбудителям инфекции цефалоспорины III поколения менее эффективны?
- а) гр.-флора; г) энтеробактерии;
 - б) стафилококки; д) гр.+флора.
 - в) псевдомонады;
43. Побочные эффекты аминогликозидов:
- а) тератогенный эффект;
 - б) гепатотоксичность;
 - в) нефротоксичность;
 - г) ототоксичность, нервно-мышечный блок;
 - д) выведение с молоком матери.
44. Длительность лечения аминогликозидами не должна превышать:
- а) до 5 дней; в) до 2 недель;
 - б) до 5-7 дней; г) до 10 дней.
45. Проведение повторного курса лечения аминогликозидами возможно через:
- а) 3-5 дней; в) до 14 дней;
 - б) до 10 дней; г) после 20 дней.
46. Антагонизм наблюдается при комбинации цефалоспоринов с:
- а) левомицетином; г) макролидами;
 - б) линкомицином; д) тетрациклинами.
 - в) пенициллинами;
47. Нефротоксичный эффект цефалоспоринов повышается при их одновременном назначении с:
- а) аминогликозидами; г) макролидами;
 - б) сердечными гликозидами; д) полимиксином.
 - в) фуросемидом; этакриновой к-той;
48. Наиболее эффективные комбинации с клиндамицином для комбинированной терапии:

- | | |
|--------------------|---------------------------|
| а) эритромицин; | г) цефалоспорины II пок. |
| б) пенициллин; | д) цефалоспорины III пок. |
| в) аминогликозиды; | |

В. Задачи для самоконтроля:

1. 72-летнему больному после операции по поводу холецистэктомии в связи с лихорадкой был назначен гентамицин (80 мг каждые 8 часов) и цефалотин (каждые 6 год.). Через 10 дней у больного повысился креатинин к 310 мкмоль/л, АД- 130/80 мм рт.ст. Суточное количество мочи составило 1200 мл, анализы мочи без патологии. УЗИ: размеры почек нормальны. Какая наиболее вероятная причина почечной недостаточности?

- а) кортикальный некроз почек;
- б) гепаторенальный синдром;
- в) острый гломерулонефрит;
- г) неадекватная инфузия жидкости;
- д) суммация нефротоксического действия гентамицина и цефалотина.

2. Ребенок 1,5 года заболел остро: озноб, повышение температуры тела к 40,1⁰С, впоследствии быстрое снижение к 36,2⁰ С, на коже обильная геморрагическая сыпь, багряно-цианотические пятна. Конечности холодные, черты лица заострены. Диагноз: менингококковая инфекция, молниеносная форма, инфекционно-токсический шок. Какой антибактериальный препарат следует использовать на госпитальном этапе?

- а) пенициллин; г) гентамицин;
- б) левомицетина сукцинат; д) сульфамонетоксин.
- в) линкомицин;

3. Ребенок на протяжении 3 лет болеет бронхиальной астмой. На фоне ОРВИ у него развился приступ одышки. Какие медикаменты в первую очередь следует назначить для снятия приступа?

- а) антигистаминные;
- б) бета₂-агонисты;
- в) кортикостероиды;
- г) муколитики;
- д) антибиотики.

4. Ребенку 2 дня. Родился доношенным с признаками внутриутробного инфицирования, в связи с чем ребенку назначены антибиотики. Укажите, почему интервал между введением антибиотиков у новорожденных детей больше по сравнению со старшими детьми и взрослыми, а дозы – ниже?

- а) у новорожденных детей более низкая концентрация белка и альбуминов в крови;
- б) у новорожденных сниженная активность глюкуронилтрансферазы;
- в) у новорожденных более высокий гематокрит;
- г) у новорожденных снижен pH крови;
- д) у новорожденных более низкий уровень клубочковой фильтрации.

5. Ребенку 8 месяцев после обследования установлен диагноз внебольничной пневмонии хламидийной этиологии. Какой оптимальный вариант антибиотикотерапии в данном случае?

- а) аминопенициллин; г) макролид I пок.;
- б) цефалоспорин II пок. д) макролид II пок.
- в) аминогликозиды;

6. У больного 18 лет через 3 недели после ангины появилась боль в суставах, слабость, сердцебиение, бледно-розовая сыпь на коже в виде колец, повысилась температура. Объективно: тахикардия, II тон ослабленный, систолический шум на верхушке сердца. На ЭКГ интервал PQ 0,24 сек. Антистрептолизин - О – 500 од. Какую профилактику следует назначить больной после проведения курса лечения в условиях стационара?

- а) аспирин при интеркуррентных инфекциях;
- б) аспирин 1-2 мес. весной и осенью;
- в) бициллин-5 на протяжении 5 лет;
- г) бициллин-5 после хирургического и стоматологического вмешательства;
- д) бициллин-5 весной и осенью.

7. Назначение каких синтетических антибактериальных препаратов нецелесообразно беременной женщине в связи с возникновением риска поражения хрящевой и костной ткани в плода?

- а) оксихинолины;
- б) фторхинолоны;
- в) имидазолы.

8. Назначение какого препарата, который обладает антабусоподобным действием, может вызывать у больного тяжелую сосудистую реакцию, если на фоне лечения больной употреблял алкоголь?

- а) бисептол;
- б) метронидазол;
- в) димексид.

9. При обострении хронической пневмонии на фоне лечения СА у больного появилась боль в участке поясницы и нарушения мочеотделения. Какие возможны причины этого осложнения и меры их профилактики?

10. У больного ревматоидным артритом, который раньше лечился бицилином, после инъекций бензилпенициллина появилось сердцебиение, липкий холодный пот, охлаждение конечностей, резкое снижение АД, обморок, покраснение. Причина осложнений? Меры помощи?

11. Больной в ургентном порядке был прооперирован по поводу разлитого перитонита аппендикулярного происхождения. В реанимационном отделении был назначен антибиотик по 1 г через 8 часов в/в. На пятый день больной обратил внимание врача на ухудшение слуха. Почему это случилось? Как помочь больному? Какой антибиотик был назначен?

12. После самостоятельного использования олететрина у больного появились жалобы: болезненность в полости рта, понос и другие диспептические явления. При осмотре слизистая оболочка полости рта гиперемована, местами покрыта белым налетом. Какое осложнение химиотерапии у больного? Тактика врача?

13. Больной обратился к врачу и ему был поставлен диагноз: острое воспаление легких слева. Врач назначил бензилпенициллина натриевую соль. Медсестра сделала инъекцию, больной покрылся красными пятнами, сказал, которые нечем дышать и потерял сознание. Пульс 130-140, АД 60/0 мм рт. ст. Цианоз. Диагноз? Тактика врача?

Рекомендованная литература

Основная:

1. Фармакология: учебник / Чекман И.С., Бобырев В.М., Кресюн В.Й. и др. - Винница: «Нова книга», 2011. - 432 с.
2. Бертрам Г., Катцунг В. Базисная и клиническая фармакология: в 2 томах - Москва; Санкт-Петербург, Билом - Невский диалект, 2008. - 670 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд., перераб. и доп. в 2 томах - М.: РИА «Новая волна», 2008. - 1206 с.
4. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. - С.-Пб.: Фолиант, 2002. - 496 с.

Дополнительная:

1. Андреев А.Н., Белокриницкий В.И. Гипертонические кризы. - М.: Медицинская книга; Н.Новгород: Издательство НГМА, 2001. - 60 с.

2. Петрова М.В., Корняк А.В., Краснова Т.Е. Антибиотикопрофилактика послеоперационных осложнений при хирургическом лечении опухолей легких, трахеи и средостения // *Анестезіологія і реанімація*. – 2001. - № 5. – С. 58-60.
3. Руководство по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы / Под ред. А.Г. Чучалина – М., 2005. – 51 с.
4. Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для врачей под редакцией Чазова Е.И.. – Москва: Медицина, 2000. – С. 415.
5. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Галенко-Ярошевский П.А. Фармакология. Рецепттура. Практические занятия. – Киев: ООО «Совет», 2003. – 832 с.
6. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей. Изд. 2-ое исправленное и дополненное. – Москва: Универсум паблишинг, 1997.– с. 930.
7. Фармакология / Дроговоз С.М., Зупанец И.А., Бездетко Н.В. и др. - Харьков: Основа, 2005. – 120 с.
8. Руденко А.А., Берестовая Т.Г. Побочные явления, связанные с особенностями действия антибиотиков в организме человека (классификация, терапия, профилактика) и новые перспективы терапевтической тактики // *Фармакологічний вісник*. – 2000. – С.17-22.

Информационные ресурсы

1. www.studmedlib.ru
2. www.Med-Tutorial.ru
3. www.Med-books.bv
4. <http://www.osdm.org/index.php>
5. <http://www.evidence-update.ru>
6. <http://www.eacpt.org>
7. <http://medicine.iupui.edu/flockart/>

Методические указания составила

доц. Власова Е.В.