

**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 \_\_\_\_\_ Т.А. Девяткина

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 г. Пр. № \_\_\_\_\_

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

Учебная дисциплина	Клиническая фармакология
Модуль №1	Клиническая фармакология
Смысловой модуль №2	Клиническая фармакология ЛС, которые влияют на бронхиальную проходимость. Противовоспалительные лекарственные средства, антибактериальные лекарственные средства, противоаллергические ЛС. Местные анестетики
Тема занятия №3 (продолжение)	Клинико-фармакологическая характеристика антибактериальных ЛС (антисептики, синтетические антибактериальные средства). Клинико-фармакологическая характеристика антибиотиков. Клинико-фармакологическая характеристика противогрибковых, противовирусных ЛС
Курс	5-й
Факультет	Подготовки иностранных студентов (Стоматологический)

**Полтава 2017**

## **1. Актуальность темы**

В генезисе большинства воспалительных процессов челюстно-лицевого участка важную роль играет инфекция. В последние годы все чаще вызывают развитие гнойно-воспалительных одонтогенных процессов микроорганизмы с естественной и приобретенной стойкостью к антибиотикам - стафилококки, грамм негативные микроорганизмы, анаэробы. Это требует от врача определенных знаний основных принципов антибактериальной терапии, а именно, к использованию синтетических антибактериальных средств (производных фторхинолонов, нитрофуранов, оксихинолонов, сульфаниламидов). Изучение данной темы поможет будущему врачу-стоматологу правильно выбрать антибактериальное средство, назначить дозу, схему лечения учесть особенности применения в комбинации с другими ЛС, а также, при необходимости, привести коррекцию фармакотерапии.

Инфекция играет важную роль в генезисе большого количества воспалительных процессов, как в хирургической, так и терапевтической стоматологической практике (остеомиелит, флегмона, абсцесс, альвеолит, пародонтит, гингивит). В последние годы все чаще вызывают развитие воспалительных процессов микроорганизмы с естественной и приобретенной стойкостью к антибиотикам - стафилококки, стрептококки, грамотрицательные аэробные микроорганизмы и анаэробы. Это требует от врача определенных знаний основных принципов антибактериальной терапии, а именно, использование антибактериальных средств.

В стоматологической практике часто могут иметь место вирусные заболевания с проявлениями на слизистой оболочке полости рта (обычный герпес, ветряная оспа, грипп, ангина, опоясывающий лишай и др.). Объем и характер врачебных мероприятий при вирусных заболеваниях зависят от стадии заболевания и его проявлений. Специфическая терапия при вирусной патологии представлена противовирусными препаратами местного и общего действия. Важную роль в комплексной терапии этой патологии имеют препараты, направленные на дезинтоксикацию, гипосенсибилизацию и повышение защитных сил организма.

В практике врача разной специальности могут иметь место кандидозы. Развитию кандидоза содействуют некоторые общие заболевания, а также принятие кортикостероидных препаратов и цитостатиков. Кандидоз может развиваться при длительном употреблении антимикробных средств. Врач-стоматолог должен иметь четкое представление о клинической фармакологии средств, которые используются для лечения кандидоза слизистой оболочки полости рта. Не своевременное и недостаточное лечение кандидоза может привести к хроническому генерализованному или висцеральному кандидозу, прогноз которого очень серьезен.

## **2. Конкретные цели:**

1. Обобщить и проанализировать фармакологическую характеристику основных групп антисептиков и синтетических антибактериальных средств.
2. Классифицировать антисептику и синтетические антибактериальные препараты.
3. Объяснять основные побочные эффекты антисептиков и синтетических антибактериальных средств.
4. Обобщить и проанализировать принципы выбора и применения антисептиков, фторхинолонов, нитроимидазолов, других синтетических антибактериальных препаратов.
5. Выписать рецепты и провести фармакологический анализ препаратов из группы антисептиков, синтетических антибактериальных препаратов.
6. Классифицировать антибиотики;
7. Обобщить и проанализировать основные характеристики пенициллинов, цефалоспоринов, аминогликозидов, макролидов, тетрациклинов, линкозамидов.
8. Уметь выбирать и обосновывать оптимальный антибиотик для фармакотерапии инфекционно-зажигательных процессов ШЛД;
9. Трактовать побочные эффекты антибиотиков, анализировать их механизмы;

10. Обосновывать выбор рациональных комбинаций антибактериальной терапии.
11. Овладеть навыками эффективной и безопасной фармакотерапии противовирусными и противогрибковыми средствами.
12. Овладеть умением индивидуального выбора лекарственных препаратов.
13. Уметь проводить за необходимостью коррекцию фармакотерапии побочных эффектов.

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

Названия предыдущих дисциплин	Полученные навыки
Микробиология	Применять необходимый препарат, исходя из особенностей строения бактерий, простейших, вирусов.
Патофизиология	Применять знания из патогенеза инфекционных заболеваний челюстно-лицевой области.
Фармакология	Объяснять фармакокинетику, фармакодинамику, побочные эффекты антисептиков, синтетических антибактериальных, противогрибковых, противовирусных ЛС.
Терапевтическая стоматология Детская стоматология. Хирургическая стоматология Пропедевтика внутренних болезней	Знать симптоматику и клиническую картину основных инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области

**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
Антисептические средства	Средства для уничтожения микроорганизмов на внешних оболочках макроорганизма (кожа, слизистые, полости, раны)
Фторхинолоны	Синтетические антибактериальные средства, производные хинолинов III поколения
Сульфаниламиды	Синтетические химиотерапевтические средства, производные сульфаниловой кислоты
Антибиотики	Продукты жизнедеятельности или их синтетические аналоги и гомологи живых клеток, которые избирательно подавляют функционирование других клеток-микроорганизмов.
Антибактериальный спектр	Перечень микроорганизмов, какие чувствительные к действию антибиотика.
Химиотерапевтический спектр	Перечень заболеваний, при которых может быть использован данный антибиотик.
Противовирусные лекарственные средства	Препараты, которые тормозят размножение и жизнедеятельность вирусов, включая вирусы гриппа, герпеса, ВИЧ, и тому подобное
Противогрибковые лекарственные средства	Препараты, которые влияют на жизнедеятельность и размножение (фунгицидное и фунгиостатическое действие) грибов

**4.2. Теоретические вопросы к занятию**

1. Понятие об антисептике и дезинфекции.

1. Классификация антисептиков по химическому строению.
2. Механизм действия окислителей, поверхностных детергентов, галогенсодержащих, красителей, антисептиков растительного происхождения.
3. Побочные эффекты и методы их предотвращения.
4. Классификация синтетических антибактериальных ЛС.
5. Фармакокинетика и фармадинамика фторхинолонов, нитроимидазолов, сульфаниламидов.
6. Показание к применению синтетических антибактериальных ЛС.
7. Побочные эффекты синтетических антибактериальных ЛС, методы их предотвращения.
8. Принципы антибиотикотерапии.
9. Классификаций антибиотиков по химическому строению, спектру и механизму действия.
10. Остеотропные антибиотики.
11. Антианаэробные антибиотики.
12. Антипсевдомонадные антибиотики.
13. Побочные эффекты антибиотиков.
14. Выбор антибиотика для лечения инфекционно-зажигательных заболеваний ЧЛО.
15. Рациональная фармакотерапия инфекционно-зажигательных заболеваний ЧЛО.

#### 4.3. Практические работы (задание), которые выполняются на занятии

##### 4.3.1. Заполнить таблицу

**Таблица 1**

Препарат	Определить фармакологическую принадлежность
Перекись водорода	
Бриллиантовый зеленый	
Раствор йода	
Ципрофлоксацин	
Бисептол	
Хлоргексидину биглюконат	
Мирамистин	
Гатифлоксацин	
Метронидазол	
Нифуроксазид	
Хлорофилит	
Ломифлоксацин	

**Таблица 2**

Препарат	Определить фармакологическую принадлежность
Бензилпеницилина натриевая соль	
Ампициллин	
Кларитромицин	
Линкомицин	
Аугментин	
Амикацин	
Левомецетин	
Рифампицин	
Ванкомицин	
Карбеницилин	
Амоксиклав	
Азитромицин	

#### **4.3.2. Решить тестовые задания**

##### **1. Определить препараты, которые содержат хлоргексидин:**

- а) фенол;
- б) калию перманганат;
- в) \*себидин;
- г) мирамистин;
- д) все перечислены.

##### **2. Определить антисептику с широким спектром антибактериального действия и противогрибковым действием:**

- а) \* хлоргексидин;
- б) \* мирамистин;
- в) метиленовый синий;
- г) перекись водорода;
- д) йодинол.

##### **3. Для промывания лунки с целью лечения альвеолита был назначен препарат группы производные нитрофуранов. Определить препарат:**

- а) метиленовый синий;
- б) \*фурацилин;
- в) спирт этиловый;
- г) раствор йода;
- д) хлорамин.

##### **4. Определить сульфаниламидный препарат короткого действия:**

- а) сульфален;
- б) нитроксолин;
- в) цефпрофлоксацин;
- г) фуразолидон;
- д) \* этазол.

##### **5. Определить препарат с анти анаэробным действием:**

- а) \*метронидазол;
- б) фурацилин;
- в) сульфацил натрия;
- г) перекись водорода;
- д) хлорамин.

##### **6. Какие препараты относятся к группе фторхинолонов:**

- а)\* офлоксацин;
- б)\* норфлоксацин;
- в)\* ципрофлоксацин;
- г) нитроксалин;
- д) сульфален.

##### **7. Определить остеотропные АБ:**

- а) \*линкомицин;
- б) ампициллин;
- в) гентомицин.

##### **8. Какие АБ проходят через ГЭБ:**

- а) \*левомицетин;
- б) \* цефтриаксон;
- в) гентамицин.

##### **9. Назвать препараты, которые действуют синегнойную палочку:**

- а) ампициллин;
- б)\* пиперацилин;
- в) \*амикацин.

##### **10. Назвать малотоксичный препарат, который назначают при инфекционно-**

**воспалительном процессе ЧЛЮ:**

- а) тетрациклин;
- б) левомицетин;
- в) \*цефуроксин.

**11. Определить препарат с бактерицидным механизмом действия:**

- а) тетрациклин;
- б) \*аугментин;
- в) кларитромицин.

**12. Определить препарат с бактериостатическим механизмом действия:**

- а) \*рокситромицин;
- б) цефтриаксон;
- в) амоксилав.

**Содержание темы**

Антисептика использует практически для лечения разных стоматологических заболеваний. Антисептика должна отвечать таким требованиям: иметь широкий спектр действия, достаточную активность, в том числе и в присутствии биологических субстратов, не производить раздражающий, аллергизирующий, токсичное влияние на макроорганизм. Все препараты должны иметь соответствующие органолептические свойства.

Механизм противомикробного действия большинства антисептиков обусловлен денатурацией белка цитоплазмы микроорганизмов, нарушением проницаемости плазматических мембран или торможением активности ферментов, что в конечном итоге приводит к нарушению основных метаболических процессов микроорганизма.

По химической структуре выделяют такие группы антисептиков:

- а) галогенсодержащие соединения (препараты хлора и йода);
- б) окислители (перекись водорода и перманганат калия);
- в) кислоты и основы (борная, угольная, бензойная кислота и другие, натрию гидрокарбонат, натрию и калию гидрохлорид и другие);
- г) соединения тяжелых металлов (серебра нитрат, алюминия ацетат, цинка сульфат и проч.);
- д) группа фенола (трикрезол, резорцин, тимол, и другие);
- е) группа формальдегида (формалин, лизоформ и другие);
- ж) красители (бриллиантовый зеленый, этакридина лактат, метиленовый синий);
- з) группа спиртов (спирт этиловый);
- и) катионные детергенты (циригель, рокал, атоний, хлоргексиген и другие).

**Сульфаниламидные препараты**

Сульфаниламиды противомикробные средства, производные амидосульфаниловой кислоты – сульфаниламиду (стрептоциду). Стрептоцид впервые был синтезирован австрийским химиком П. Гельмо в 1908 г. и использовался для получения азокрасителей. Нужно было свыше 20 лет, чтобы сульфаниламиды утвердили свою терапевтическую ценность. В 1932 г. родоначальник этой группы пронтозил (красный стрептоцид) был запатентован. Он обнаруживал выраженный терапевтический эффект, предотвращая гибель мышей, зараженных десятикратной летальной дозой гемолитического стрептококка и хорошо зарекомендовал себя во время клинических испытаний. В 1935 г. (Гидомарк) ввел его в медицинскую практику. По химическому строению препарат является сульфаниламидом, соединенный с диаминобензолом азосвязью. Было установлено, что пронтозил в организме расщепляется с образованием сульфаниламида (белый стрептоцид), который является действующим началом красного стрептоцида.

На основе молекулы сульфаниламида было синтезировано много нового эффективного деривата белого стрептоцида. Особенно активными оказались сульфаниламиды с гетероциклическим радикалом — такие, как *норсульфазол*, *этазол*,

сульфазин и др. С появлением айтибиотиков, фторхинолов снизился интерес к этой группе лекарств, но клинического значения они не потеряли. Этому способствуют широкий спектр противомикробного действия, относительная безопасность, отсутствие значительного влияния на защитные функции организма. Интерес к сульфаниламидам вырос в связи с получением пролонгированных препаратов и вводом в медицинскую практику комбинированных средств: соединения сульфаниламидов химиотерапевтической активности препаратов. Например: крепкая связь аминогруппы с любым радикалом, который не отщепляется в организме; расположение аминогруппы в орто– или метаположении; введение любых радикалов в бензольное кольцо. Напротив, включение гетероциклических радикалов в амидный азот сульфаниламидов (тиазол – в норсульфазол, тиадиазол – в этазол, пиримидин – в сульфазин и т. п.) расширяет спектр антибактериального действия. Например, норсульфазол, который содержит в своей молекуле тиазоловый радикал, тормозит кокарбоксилазную активность микроба, обеспечивая препарату большое противомикробное действие (норсульфазол активнее стрептоцида в 15 раз).

Комбинированные препараты бактрим (бисептол), сульфатон блокируют превращение дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую за счет триметоприма. Вследствие этого они ингибируют и дигидрофолиевую (действие сульфаниламида) и тетрагидрофолиевую (действие триметаприма) кислоты. Но нарушения синтеза дигидрофолиевой кислоты происходят не только в микробной клетке, а ингибирование тетрагидрофолиевой кислоты наблюдается лишь в возбудителе, но и в организме человека. Правда, бактерии в 50 тыс. раз более чувствительны от человека к триметоприму, потому препарат относительно безвреден, но в случае длительного приложения в больших дозах может повлечь изменения формулы крови. Комбинированные препараты – бактрим, сульфатон – оказывают бактерицидное влияние.

Но даже самые активные сульфаниламиды имеют меньшее родство с рецепторами микробной клетки, чем ПАБК, потому для получения бактериостатического эффекта надо создать в крови и тканях высокую концентрацию препарата (такую, что в десятки и сотни раз превышает уровень ПАБК). Применение сульфаниламидов в недостаточных дозах может привести к появлению стойких штаммов возбудителей. Поэтому надо назначать ударные дозы препаратов в начале лечения и поддерживать высокую концентрацию сульфаниламидов в период лечения.

Главный путь введения сульфаниламидов – через рот; можно применять внешне в виде мазей и глазных капель (сульфацил-натрий). Скорость и полнота всасывания препаратов в толстой кишке зависит от растворимости их в жирах. Не всасываются обремененные препараты — фгалазол сульгин, салазопрепараты, которые назначаются при кишечных инфекциях. Сульфаниламиды, применяемые при системных инфекциях, всосавшись, связываются с белками плазмы, а потом, постепенно освобождаясь из связи, начинают проявлять противомикробное действие. Связь препаратов с белками определяет длительность их действия. Но для препаратов пролонгированного действия (сульфапиридазин, сульфадиметоксин, сульфамонетоксин, сульфален) определяющим фактором со способность к реабсорбции в почках. Сульфаниламиды, связанные с белками плазмы, могут вступать во взаимодействие с другими препаратами. Да, НПВС (нестероидные противовоспалительные средства) вытесняют из связи с белками сульфаниламиды, способствуя увеличению их свободной фракции. Свободные фракции препаратов хорошо проникают в ткани и жидкости организма. Все сульфаниламиды хорошо проходят (лучше, чем сульфапиридазин) через гематоэнцефалический (кроме сульфадиметоксина), плацентный барьеры, выделяются с молоком. С кровью препараты попадают в печень, где биотрансформируются, но часть вещества выделяется в желчь. Особенно активные относительно этого препараты длительного действия, их с успехом применяют при инфекциях желчевыводящих путей.

Основной путь биотрансформации сульфаниламидов – ацелирование азота

парааминогруппы. При этом ацетилированные метаболиты теряют антибактериальную активность. Продукты ацетилирования плохо растворяются, и в кислой среде мочи могут образовывать кристаллы, которые повреждают и закупоривают почечные каналы. При инфекции мочевых путей назначают сульфаниламиды, которые выделяются с мочой в свободной форме или мало ацетируются, а также минимально реабсорбируются (уросульфам, этазол). Вторым путем биотрансформации – глюкоронизация, которая происходит только в печени. Образованные при этом метаболиты хорошо растворимы, быстро выводятся, нет опасности кристаллурии. Для сульфадиметоксинов этот путь биотрансформации главный. Препарат нельзя назначать детям раннего возраста (особенно новорожденным), поскольку функциональная незрелость глюкоронилтрансферазы приводит к накоплению и длительной циркуляции сульфаниламида в крови, которая может обусловить интоксикацию. При заболевании почек замедляется экскреция сульфаниламидов и их метаболитов, и могут возникнуть токсичные эффекты. В таких случаях надо уменьшить суточную дозу препарата. Было установлено, что сульфаниламиды дают противовоспалительный эффект, снижают активность разных ферментов (каталазы, дигидразы, фосфатазы, инсулиназы и т. п.), являются слабым мочегонным и гипогликемическим средством. Эффект усиления диуреза во время приема сульфаниламидов, связанный с блокадой карбоангидразы, был использован в синтезе мочегонного средства диакарба. Препараты этой группы в случае длительного приложения увеличивают содержание гликогена в печени, блокируют инсулиназу. Это свойство стало основанием для получения сульфаниламидных производных, которые владеют антидиабетической активностью (производные сульфонилмочевины – группа пероральных противодиабетических препаратов: бутамид, хлорпропамид и др.).

***Осложнение во время приема сульфаниламидных препаратов:***

- 1) аллергические реакции;
- 2) поражение паренхиматозных органов (почек, печени);
- 3) нарушение функции нервной системы;
- 4) изменения в системе крови и кроветворных органах.

Аллергические проявления могут иметь разный характер. Врачебная лихорадка, кожная сыпь сыпчатая болезнь, которая сопровождается повышением температуры тела, болью в суставах, крапивницей, бронхоспазмом, лейкопенией. В редких случаях развиваются токсичный гепатит, некроз печени, который вызывает смерть, а также токсичный некроз и острую гемолитическую анемию. Существует перекрестная резистентность между сульфаниламидами и другими препаратами, которые содержат группу  $\text{SO}_2 \text{NH}_2$ , например, диуретическими средствами.

Опаснейшее и самое частое осложнение – кристаллизация ацетилированных метаболитов в почках и мочевыводящих путях. В кислой среде мочи ацетилированные формы препаратов выпадают в осадок, который приводит к раздражению почек, закупоривания мочевыводящих путей и почечных колик. Для снижения почечной кристаллизации назначают большое количество питья, снижают кислотность мочи; для ощелачивания мочи назначают натрия цитрат, или калию цитрат, или натрию гидрокарбонат вовнутрь, но в таком случае контролируют функции сердца и почек. В случае ощелачивания мочи растет ионизация сульфаниламидов (слабые кислоты), а в ионизированной форме они лучше растворяются и слабо реабсорбируются. Не рекомендуется применять кислые продукты (клюква, лимон и др.).

Плохо растворимые ацетилированные метаболиты образуют стрептоцид, сульфадимезин, сульфацилпиримидин. Целесообразно назначать комбинации, которые состоят из двух, трех сульфаниламидов.

Осложнения со стороны крови проявляются цианозом, образованием метгемоглобина, развитием гемолитической анемии, агранулоцитоза. Цианоз наблюдается в случае применения белого стрептоцида и его производных, которые содержат в молекуле свободную или такую, что легко освобождается в организме, сульфамидную группу ( $-\text{SO}_2 - \text{NH}_2$ ). Препарат блокирует карбоангидразу эритроцитов. Это утрудняет



отдачу углекислоты, снижается оксигенация гемоглобина, поэтому кровь приобретает темную окраску. Возникновение лейкопении объясняется блокадой цинксодержащих ферментов, которые в большом количестве содержатся в лейкоцитах. Большое значение имеет и непосредственное влияние сульфаниламидов на лейкоциты (как производных анилина). Под воздействием сульфаниламидов могут образовываться в крови мет- и сульфогемоглобин. Это связано с притеснением активности пероксидаз (влияние свободной аминогруппы), блокада которых способствует накоплению в эритроцитах перекисей со следующим окислением железа гемоглобина к трехвалентному. Образование сульфогемоглобина приводит к развитию гемолитической анемии.

В костном мозге под воздействием сульфаниламидов могут повреждаться кроветворные клетки, что вызывает развитие апластической анемии. Клеточные элементы крови образуются при участии фоллиевой кислоты, которое организм получает с едой или как продукт жизнедеятельности сапрофитной микрофлоры кишечника. Сульфаниламиды в случае длительного применения подавляют сапрофитные микроорганизмы кишечника, а если к тому же поступает с едой в организм недостаточное количество фоллиевой кислоты, то может возникнуть апластическая анемия.

Косвенное действие сульфаниламидов на ЦНС проявляется в виде головокружения, головной боли, замедления реакций. Возможное поражение периферической нервной системы в виде неврита, полиневрита – следствие гиповитаминоза витамина В и нарушение ацетилирования в синтезе ацетилхолина.

Нельзя назначать беременным сульфаниламиды, особенно бактрим, потому что они имеют тератогенное действие опасные для внутриутробного развития плода. Матери кормилицы не должны принимать сульфаниламиды, потому что они выводятся из организма с молоком.

Сульфаниламиды широко применяют в стоматологической практике (внутри и местной, депрессии. Вполне вероятно, что имеет определенное значение и блокада карбоангидразы, которая приводит к накоплению углекислоты в ЦНС. Соответствующую роль играет расстройство ацетилирования холина.) для лечения послеоперационных осложнений в челюстно-лицевом участке. В случае местного применения надо помнить, что препараты действуют лишь в чистой ране, поскольку гной, некротические ткани, кровь содержат большое количество ПАБК, из-за чего тормозится активность сульфаниламидов. Поэтому рану предварительно обрабатывают, промывают перекисью водорода и другим антисептиком, а потом наносят препарат. Кроме того, сульфаниламиды тормозят образование грануляций, потому в период заживления раны пользуются другими средствами местного действия.

Норсульфазол в смеси с глицерином (3:1) применяют местно для лечения гиперестезии эмали и дентина. Этазол используют местно в виде присыпок при заболеваниях губ и слизистой оболочки полости рта инфекционного происхождения.

### **Производные 8-оксихинолина**

Эта группа имеет антибактериальное, противогрибковое и выраженное, противопротозойное действие. Противомикробный эффект предопределен образованием комплексных соединений с ионами металлов, что приводит к нарушению ферментных систем микроорганизмов. Препараты влияют на грамположительные, но в большей степени на грамотрицательные бактерии, амёбы, грибы. Стойкость микроорганизмов развивается медленно. *Хинозол* был первым препаратом этой группы. Он обеспечивает добрый антисептический эффект, малотоксичный, не обнаруживает выраженного местного раздражительного действия, не снижает активность при наличии гноя. Применяют местное для дезинфекции рук, обработки слизистых оболочек, спринцевания. В стоматологии используют для лечения гнойно-воспалительных процессов слизистой оболочки полости рта.

К этой группе принадлежат *энтеросептол* и его комплексные препараты: *мексаза* (энтеросептол в сочетании с ферментными препаратами), *мексаформ* (энтеросептол со

спазмолитиком). Энтеросептол плохо всасывается из кишечника, но при повреждении и воспалении слизистой оболочки резорбция увеличивается, что приводит к нежелательным эффектам: поражение зрительного нерва вплоть до полной слепоты, периферический неврит, нарушение функции печени и почек. Эти средства применяют для лечения кишечных инфекций, энтероколита, а также при усилении бродильных, гнилостных процессов в пищеварительном канале, пищевых токсикоинфекциях. Из производных оксихинолина при кишечных инфекциях назначают *хлорхинальдон*, *интестопан*. Их используют также при бациллярной и амёбной дизентерии, сальмонеллезе, остром и хроническом энтероколите. Эти препараты менее токсичны, но в случае передозировки может возникнуть периферическая нефропатия, а иногда и повреждение зрительного нерва.

Препараты данной группы являются достаточно активными антибактериальными средствами с широким спектром противомикробного действия (преимущественно в отношении грамотрицательных микроорганизмов, грибов, самых простых). Наиболее 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.

Нитроксолин назначают внутрь для лечения хронического пиелонефрита, цистита, уретрита, а также при стоматологических заболеваниях - генерализуемом пародонтите, воспалительных процессах слизистой оболочки полости рта, грибковом стоматите (по 0,6-0,8 г на день на протяжении 2-3 недель). Препарат можно также принимать в виде аппликаций и инстилляций в смеси с другими лекарственными средствами. Да, широко используется в комплексном лечении пародонтиту смесь, которая содержит одновременно фермент террилитин.

### **Производные нафтиридина. Фторхинолоны**

Высокая антибактериальная активность 8-оксихинолинов и наличие у них побочных эффектов обусловили поиски соединений с противомикробными свойствами, что близкие за химическим строением. Так были синтезированы производные нафтиридину – налидиксовую кислоту (неграм, невивграмон), а потом оксолиниевую кислоту (грамурин). Эти препараты ингибируют синтез ДНК и в зависимости от концентрации обнаруживают бактериостатическое или бактерицидное действие, преимущественно влияют на грамотрицательные бактерии. Применяют при стойкости микроорганизмов к другим химиотерапевтическим средств.

*Налидиксовая кислота* стала первым препаратом из класса хинолонов, на основе которой были синтезированы ряд химических соединений, которые имеют в молекуле один или несколько атомов фтора. Они получили название «фторхинолоны». Эти препараты проявляют высокую активность относительно многих грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, владеют бактерицидной активностью. К ним медленно развивается резистентность микроорганизмов. Большинство стафилококков чувствительны к хинолонам. Относительно анаэробных бактерий препараты не активны.

Все фторхинолоны хорошо и быстро всасываются из органов пищеварения, мало связываются с белками плазмы, проникают в разные органы, мочу, слюну, кости, мокроту, лейкоциты. Концентрация препаратов (особенно ципрофлоксацин) в лейкоцитах в 5-6 раз выше, чем их уровень во внеклеточном пространстве. Этим можно объяснить высокую терапевтическую эффективность фторхинолонов во время действия на внутрилейкоцитарные бактерии. Выделяются они преимущественно почками.

Среди монофторхинолонов различают *норфлоксацин*, *пемфлоксацин*, *ципрофлоксацин* (ципробай) и *офлоксацин* (таривид). Ципрофлоксацин мало биотрансформируется – 7% препарата выводится в виде метаболитов, 80% – почками. В случае заболевания почек элиминация осуществляется кишечником. Офлоксацин стойкий к метаболическим превращениям, в неизменной форме через почки выводится 90-94% препарату. Препараты тормозят метаболизм теофиллина и кофеина, который может

привести к повышению их концентрации и токсичному влиянию на ЦНС.

К дифторхинолонам принадлежит *ломефлоксацин* (максаквин). Действует быстро, назначают по 1 таблетке 1 раз сутки. Биотрансформируется очень мало. Не взаимодействует с теофиллином и кофеином. Имеет уникальный механизм действия, чем объясняется отсутствие перекрестной стойкости. Дифторхинолоны ингибируют ДНК-гиразу – фермент, который отвечает за структуру и функцию ДНК в микробной клетке; она вызывает спирализацию, связывание витков ДНК (превращение ДНК на закрытую циркулярную структуру), обеспечивая ее стабильность. Блокада ДНК-гиразы приводит к раскрутке витков ДНК и гибели бактерий. Фторхинолоны обнаруживают бактерицидное действие на микроорганизмы, которые находятся в состоянии спокойствия. Есть сведения о непосредственной связи фторхинолонов из ДНК.

Препараты применяют при инфекциях дыхательных путей, среднего уха, придаточных полостей, мягких тканей, кожи, костей, суставов, мочевых путей, почек, половых органов, пищеварительного канала, а также при инфекциях у больных со сниженной активностью иммунной системы. Фторхинолоны хорошо переносятся, являются относительно безопасными противомикробными средствами. Однако могут возникать осложнения со стороны органов пищеварения (тошнота, рвота, понос, стоматит), ЦНС (головокружение, головная боль, галлюцинации, бессонница, тремор). В редких случаях в случае введения больших доз могут наблюдаться судороги. Допускают, что хинолоны накапливаются в ЦНС и тормозят действие ГАМК на рецепторы или вытесняют этот тормозной медиатор из рецепторов. Препараты противопоказаны при эпилепсии. Иногда фторхинолоны вызывают кожную сыпь, отек лица, отек языка, явления фотосенсибилизации. Изменения крови бывают очень редко (лейкопения, тромбоцитопения, анемия). Иногда поражается хрящевая поверхность суставов. В связи с этим не рекомендуют назначать фторхинолоны детям и подросткам (в период формирования скелета), а также беременным и кормящим матерям.

#### **Производные нитрофурана**

К препаратам этой группы принадлежат производные фурана с нитрогруппой. Сначала их использовали в качестве антисептика, но потом были синтезированы средства для химиотерапевтического приложения.

Нитрофураны имеют широкий спектр, действуя на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, в том числе сальмонелы, бруцеллы, самые простые (трихомонады, лямблии), хламидии, анаэробы. В зависимости от концентрации оказывают бактериостатическое или бактерицидное влияние. Под воздействием нитрофуранов подавляется дыхательная цепь цикла трикарбоновых кислот (Кребса) в микробной клетке, тормозятся клеточное дыхание, рост и размножение микроорганизмов, а нарушение биосинтеза ряда мембранных белков и активности дыхательных ферментов может привести к разрушению цитоплазматической мембраны. Преимуществом производных нитрофурана является то, что они действуют на микроорганизмы, стойкие к антибиотикам и сульфаниламидам. Резистентность к препаратам развивается медленно. Нитрофураны повышают иммунные свойства организма в отличие от других антибактериальных средств.

Препараты широко применяют местное (*фурацилин, фурагин, фуразолидон*). Они не теряют активность при наличии гноя и продуктов тканевого распада, стимулируют образование грануляции, заживления ран, не раздражают тканей, их используют местно при гнойной анаэробной тканевой инфекции, ожогах, ангине, конъюнктивите, гнойных поражениях кожи, гнойном отите (вводят в виде капель спиртовой раствор фурацилина), для промывания плевральной полости, гайморовых и других придаточных пазух.

В стоматологической практике используют при гнойно-воспалительных процессах для обработки слизистой оболочки полости рта (стоматит, гингивит), промывания ран при остеомиелите, для обработки послеоперационных ран. При кишечных инфекциях применяют фуразолидон, самый активный относительно грамотрицательных бактерий,

лямблий и трихомонад. Препарат назначают вовнутрь при дизентерии, брюшному тифу, паратифе, пищевых токсикоинфекциях. Фуразолидон хорошо всасывается и, выделяясь с желчью, оказывает антибактериальное влияние в кишечнике. Фурадонин и фурагин используют при инфекциях мочевыводящих путей. Они хорошо всасываются и создают высокую концентрацию в почках, быстро выводятся с мочой.

*Фуропласт* образует на поверхности ткани плотную эластичную пленку. Его применяют для обработки порезов, ссадин, трещин. Препараты рассматриваемой группы могут обусловить осложнение (особенно фурадонин) со стороны пищеварительного канала (тошнота, рвота, диспепсия). Для профилактики побочных эффектов нитрофураны назначают после еды. Реже наблюдаются нарушения функций периферической нервной системы (полиневрит), почек, состава крови (из-за дефицита фолиевой кислоты может быть анемия). В случае длительного приложения может наблюдаться дефицит витаминов группы В. Для нитрофуранов характерное антабусоподобное действие, особенно это бывает у больных алкоголизмом. Препараты проявляют мутагенные свойства, если их принимать в больших дозах.

### **Производные нитроимидазола**

*Метронидазол* (трихопол) есть производным нитроимидазола. Был предложен в 1957 г. для лечения заболеваний, предопределенных самыми простыми, – трихомониаза, лямблиозу, амебиазу. Впоследствии было установлено, что метронидазол имеет широкий спектр антибактериальной активности – действует на бактериоиды, анаэробные коки, фузобактерии, клостридии и другие микроорганизмы, за исключением аэробных бактерий и грибов.

Препарат начали применять при анаэробной инфекции после того, как появилось сообщение о вылечивании гингивита метронидазолом, назначенным с целью лечения трихомонадной инфекции.

Механизм действия препарата связан с проникновением метронидазола в анаэробные микроорганизмы (в аэробные он не проникает), где он приобретает активную форму (после возобновления нитрогруппы под воздействием редуктаз), вследствие чего образуется высокоактивный метаболит, который разрушает бактериальную ДНК, предопределяя торможение синтеза нуклеиновых кислот.

Метронидазол хорошо всасывается из пищеварительного канала, проникает во все ткани и органы, накапливается в костях, желчи, проходит через гематоэнцефалический барьер. Выделяется почками (70-80%), испытывает биотрансформацию с образованием активного метаболита, который на длительное время задерживается в тканях. Препарат применяют при анаэробной инфекции брюшной полости, органов дыхания, мочевыводящих путей, гнойных анаэробных раневых инфекциях, анаэробном эндокардите, смешанной инфекции ЦНС. Широко используют метронидазол при лечении язвенной болезни желудка. Его назначают также в радиологии для повышения чувствительности опухолей до лучевой терапии. В стоматологической практике препарат нашел широкое применение для лечения маргинального периодонтита, пародонтиту, острого язвенного гингивита, а также остеомиелита, флегмоны и абсцессов челюстно-лицевого участка.

Из осложнений отмечают нарушение со стороны органов пищеварения (тошнота, рвота, понос, сухость в полости рта, снижения аппетита), центральной и периферической нервной системы (головная боль, головокружение, бессонница, периферический неврит), лейкопению. В случае длительного лечения метронидазолом может развиваться грибковая флора (кандидоз).

*Фарингосепт* (производное тиосемикарбазона) оказывает бактериостатическое влияние, действует на гемолитический зеленоватый стрептококк и пневмококк. Назначают при тонзиллите, стоматите после еды сублингвально 3-5 раз на 1 сутки в течение 5 суток.

Антибактериальные препараты являются самой распространенной в медицинской

практике группой лекарственных средств. В настоящее время известен больше 7000 антибактериальных препаратов, но использования в мировой медицинской практике нашли около 200. Терминами «антибиотики», «антибактериальные средства», «химиотерапевтики» сочетают все лекарственные препараты, которые подавляют жизнедеятельность возбудителей инфекционных заболеваний, таких как бактерии, грибки, вирусы, самые простые. Данный класс препаратов включает вещества: а) естественные - которые продуцируются микроорганизмами; б) полусинтетические - получаемые в результате модификации структуры естественных; в) синтетические. Характер действия препаратов может быть бактерицидным (фунги - или вируцидным в зависимости от вида возбудителя), под которым понимают полное разрушение клетки инфекционного агента, и бактериостатическим, что отмечает прекращение распределения его клеток. Спектры активности препаратов характеризуют как «широкий» («ультраширокий», «относительно широкий») и «узкий» («антистафилококковый», «антианаэробный»).

С терапевтическими показаниями антибактериальные средства применяют при инфекциях кожи и мягких тканей, костей и суставов, дыхательных и мочевыводящих путей, тазовых органов, септициемии и эндокардите, а также при разных показаниях в стоматологической практике.

Инфекции полости рта обычно являются одонтогенными по происхождению и включают дентоальвеолярные, а также периодонтальные инфекции и инфекции глубоких фасциальных пространств. Микробная флора гнойных одонтогенных инфекций челюстно-лицевой области является смешанной (облигатные анаэробы выделяются от большинства больных, а аэробы - от половины из них). Подавляющим патогеном являются бактероиды, пептострептококки и стрептококки. Традиционно используемые антибиотики чаще всего бывают неэффективными в стоматологической клинике. Да, *B. fragilis*, выделяемый почти в 30% случаях инфекций, часто резистентный к пенициллину, аналогично, к препарату проявляют резистентность некоторые штаммы.

## **СИСТЕМАТИЗАЦИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ С УЧЕТОМ ИХ СТРОЕНИЯ, ПРОИСХОЖДЕНИЯ, МЕХАНИЗМА И СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ**

### **β-лактамы антибиотики:**

#### **I. Группа пенициллина:**

**А. Естественные пенициллины:** бензилпеницилины (калиевая и натриевая соль, эфиры, новокаиновая соль), феноксиметилпеницилин, бицилин I, бицилин III, бицилин V. Проявляют подавляющую активность в отношении грамположительной микрофлоры. Бактерицидный вид действия. Разрушаются пенициллиназой.

#### **Б. Полусинтетические пенициллины:**

**1) Пенициллиноустойчивые:** метицилин, оксациллин, клоксацилин, диклоксаксацилин, нафцилин, флуклоксацилин. Имеют выраженную активность относительно грамположительной микрофлоры. Бактерицидный вид действия.

#### **2) Широкого спектра действия:**

- ампициллин, амоксицилин, пивампицилин, гентацилин, бакампеницилин, талампицилин. Активные в отношении грамположительных (кроме тех, которые продуцируют пенициллиназу) и грамотрицательных (кроме синегнойной палочки) микроорганизмов;

- карбеницилин, кориндацилин, карфецилин, тикарцилин. Активные относительно грамположительных (кроме тех, которые продуцируют пенициллиназу) и грамотрицательных микроорганизмов (в т.о. к синегнойной палочке);

- азлоцилин, апалцилин, мезлоцилин, сульбеницилин, пиперацилин - наиболее активные антисинегнойные антибиотики.

**3. Комбинированные пенициллины** (в т.ч. удерживающие ингибиторы бета-лактамаз - клавулановую кислоту, сульбактам): ампиокс (ампициллин + оксациллин), ампиклокс (ампициллин + клоксацилин), унасин (ампициллин + сульбактам), амоксиклав, аугментин (амоксицилин + клавулановая кислота), тазоцин (пиперацилин + тазобактам).

Имеют широкий спектр действия, стойкие к пенициллиназе и цефалоспоринозе стафилококкам.

II. Монобактами: азтреонам. Новые средства, высокоактивные в отношении грамм негативной микрофлоры. Стойкие к беталактазам. Бактерицидный вид действия.

III. Карбапенемы: имипинем, циластатин, меропенем, биापенем. Новые высокоактивные средства широкого спектра действия (в том числе действуют на анаэробы). Бактерицидный вид действия.

IV. Цефалоспориновые антибиотики. Полусинтетические препараты, с бактерицидным эффектом, широкого спектра действия, стойкие к бета-лактамазам.

## КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ПОКОЛЕНИЯМ

**I пок. Цефадроксил, цефазолин, цефалексин, цефалоридин, цефалотин, цефрадин.** Высокая активность в отношении к грамположительной флоре (стафилококков, стрептококков, в т.о. те, которые продуцируют бета-лактамазы, пневмококков), палочкам сибирской язвы, клостридиям, коринебактерий, трепонем. Эффективные в отношении клинически часто регистрируемых грамотрицательных микроорганизмов (кишечная палочка, группа клебсиел, протей мирабелевой, гемофильная палочка).

**II пок.** Цефаклор, цефамандол, цефокситин, цефоницид, цефотетан, цефуроксим, цефоранид. Расширенный спектр действия в отношении к грамотрицательным бактериям (гемолитический стрептококк, клебсиела, гемофильная палочка, группа протей, энтеробактер, серрация).

**III пок. Моксалактам, цефиксим, цефоперазон, цефотаксим, цефтазидим, цефгизоксим, цефтриаксон, цефодизим.** Обладают высокой резистентностью к действию самых разных бета-лактамаз и имеют более широкий спектр действия в отношении к грамотрицательным бактериям. Характеризуются самой высокой активностью по действия на энтеробактерии, включая мультирезистентные возбудители.

**IV пок.** Цефепим, цефпиром, цефклидин, цефквином, цефзопран, цефозелиз, В-1236, FK - 037, YM - 40220. Проявляют особенную эффективность в отношении к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам, включая анаэробные бактерии. Особенно эффективные против мультирезистентных возбудителей, синегнойной палочки и энтеробактерий.

Комбинированные (цефоперазон+сульбактам). цефалоспорины: сульперазон

**V. Антибиотики** - аминогликозиды: широкого спектра действия, проявляют наибольшую активность относительно грамотрицательной микрофлоры. Бактериостатического и бактерицидного действия.

1. Естественные: стрептомицин, неомицин, мономицин, канамицин, гентамицин, тобрамицин, сизомицин.

2. Полусинтетические: амикацин, нетилмицин, изепамицин.

## VI. Антибиотики - макролиды:

1. Естественные: эритромицин, Олеандомицин, спирамицин, джозамицин

2. Полусинтетические: рокситромицин, кларитромицин, диритромицин, мидекамицин, флуритромицин, рокитамицин.

3. Азалиди: азитромицин.

Комбинированные: олететрин (олеандомицин + тетрациклин).

## VII. Антибиотики - тетрациклины:

1. Естественные: диметилхлортетрациклин, окситетрациклин, тетрациклин.

2. Полусинтетические: (морфоциклин, метациклин, доксидиклин, гликоциклин, миноциклин).

3. Комбинированные: олететрин (олеандомицин + тетрациклин). Имеют широкий спектр действия. Бактериостатический вид действия.

### VIII. Антибиотики группы левомецетина:

1. Естественные: хлорамфеникол.

2. Полусинтетические: левомицетин, синтомицин. Широкого спектра действия. Проявляют высокую активность к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам, анаэробам. Предпринимают бактериостатическое действие.

#### **IX. Антибиотики группы линкозамидов (пиранозида):**

1. Естественные: линкомицин.
2. Полусинтетические: клиндамицин.

Наибольшую активность проявляют в отношении грамположительной аэробной и анаэробной микрофлоры. В отношении к грамотрицательным аэробам активности не проявляют. Бактериостатический вид действия.

#### **X. Пептидные антибиотики:**

Ванкомицин. Отличается очень высокой антибактериальной активностью относительно грамположительных бактерий, в т.ч., тех, которые продуцируют пеницилиназу и стойким к пеницилинам и цефалоспорином. Имеет бактерицидное действие.

#### **XI. Анзамицины:**

1. Естественные: рифамицин.
2. Полусинтетические: рифампицин. Широкого спектра действия. Наиболее активный относительно микробактерий туберкулеза. Бактерицидного действия.

**XII. Фторхинолоны:** ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин, пемфлоксацин, флероксацин, темафлоксацин. Новый класс синтетических фторсодержащих антибактериальных средств. Проявляют высокую активность к большинству грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Имеют бактерицидное действие.

**XIII. Сульфаниламиды:** средства широкого спектра действия, назначаются при резистентности микрофлоры к антибиотикам. Имеют бактериостатическое действие.

А. Хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта:

- короткого действия (стрептоцид, норсульфазол, сульфадимезин, уросульфат, этазол, сульфацил натрия);
- среднего действия (сульфазин);
- длительного действия (сульфапиридазин, сульфамонетоксин, сульфадиметоксин);
- сверхдлительного действия (сульфален).

Б. Плохо всасываются из желудочно-кишечного тракта (сульгин, фталазол, фтазин, салазопиридазин).

В. Комбинированные (котримоксазол - бактрим, бисептол).

**XIV. Нитрофураны:** фурацилин, фурадонин, фуразолидон, нифуроксазид. Препараты широкого спектра действия, эффективные к большинству грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В последние годы применяют для лечения анаэробных инфекций. Имеют бактерицидное действие.

**XV. Производные 4 и 8-оксихолина:** энтеросептол, нитроксилин, хинозол, фарингосепт. Препараты широкого спектра антибактериального действия, большую чувствительность проявляет грамотрицательная флора. Проявляют активность почти ко всем видам бактерий, самым простым и грибам. Механизм действия бактерицидный.

**XVI. Производные хиноксалина:** диоксидин. Бактерицидные средства широкого спектра действия.

**XVII. Производные нитромидазола:** метронидазол, тинидазол. Бактерицидные свойства, активные относительно самых простых организмов и анаэробных бактерий. На аэробные бактерии не влияют.

### **ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ**

1. Применение ХТП стоит проводить только после всестороннего обследования и установления диагноза.

2. Профилактическое применение ХТП допустимо только по определенным

показателям:

- А) Плановых и неотложных вмешательств в хирургической практике;
- Б) Проникающих ранениях черепа, груди, живота;
- В) Профилактике сепсиса у ослабленных больных;
- Г) Контакте с больными особенно опасными инфекциями;
- Д) Вспышки инфекционного заболевания в детском коллективе.
- Е) Профилактике диареи путешественников.

3. Перед началом лечения необходимо собрать аллергологический анамнез и провести соответствующие диагностические пробы.

4. Химиотерапия должна проводиться в ранний период заболевания.

5. Необходимо использовать ХТП к которому высокочувствительна патогенная клетка. При отсутствии бактериологического исследования начинают эмпирическое лечение препаратами широкого спектра действия, основываясь на клинических проявлениях заболевания и предсказуемой микрофлоре. Позже, при необходимости, переходят на лечение более эффективными относительно обнаруженной микрофлоры препаратами или комбинациями препаратов.

6. Необходимо в возможно короткий срок создать в тканях терапевтическую концентрацию ХТП, которая препятствует распределению и росту микроорганизмов и поддерживать ее на заданном уровне определенное время.

7. Для обеспечения максимальной концентрации в очаге инфекции ХТП возможно одновременно использовать также местные способы применения (субокупиальный, в абсцесс, на поверхность слизистых оболочек). В гнойные очаги препараты вводят после предыдущего их промывания.

8. Курс лечения необходимо продолжать к прекращению основных симптомов заболевания, плюс 2-3 дня. При острых инфекциях курс лечения обычно не превышает 10 дней, при хронических - продлевается до 2-3 недель (иногда нужные месяцы лечения).

9. Стоит использовать такие ХТП, которые исключают или максимально ограничивают действие, которое повреждает, лекарственных средств. Нельзя использовать препараты с однонаправленным органотоксичным действием.

10. Для повышения эффективности лечения необходимо использовать синергидные соединения ХТП, которые способствуют расширению спектров активности препаратов и тормозящее формирование резистентной микрофлоры.

11. Для потенциального действия антибактериальных препаратов необходимо одновременно применять лекарственные средства других групп (противовоспалительные, антигистаминные, иммуностимулирующие, ферментные, др. препараты).

### **ПЕНИЦИЛЛИНЫ**

Преимуществами пенициллинов является низкая токсичность, высокая активность относительно клинически значимых возбудителей и бактерицидный вид действия. Препараты БП эффективно влияют преимущественно на грамположительные аэробные и анаэробные бактерии: стрептококки, стафилококки, пневмококки, возбудителей газовой гангрены, ботулизма, столбняка, дифтерии, сибирской язвы, некоторые штаммы энтерококку. Из грамотрицательных бактерий к ним проявляют чувствительность менингококк, гонококк, актиномицеты и спирохеты. В последние годы выросла вторичная стойкость микроорганизмов, ранее чувствительных к пенициллинам. При инфекциях, вызванных грамположительной микрофлорой, наиболее активным препаратом является БП. Больше широким спектром действия отличаются ампициллин, амоксицилин, карбеницилин, тикарцилин.

В практике стоматологии пенициллины назначают при острых гнойных воспалительных процессах (периостит, остеомиелит, флегмона, одонтогенный гайморит и сепсис, артрит височно-нижнечелюстного сустава, генерализованный пародонтит и гнойные заболевания слизистой полости рта). Применяют их также при больших загрязненных ранах и ожоговых поражениях.



При использовании пенициллинов врачу особое внимание нужно уделять профилактике аллергических осложнений. Важно помнить, что пенициллинам свойственно перекрестную аллергию. При выборе препаратов группы необходимо учитывать, что их отличие складывается в разной активности и широте спектра действия. Для эмпирической терапии стоит избирать амоксицилин или ампиокс, ампилокс. При развитии резистентности микроорганизмов целесообразно использовать комбинации бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз (амоксиклав, тиментин). Местное применение пенициллинов не проводят в связи с более быстрым развитием в этих условиях резистентности микроорганизмов. Побочные эффекты препаратов незначительны. Учитывая наличие в очаге воспаления микробных ассоциаций, применяют также комбинации пенициллинов с другими химиотерапевтиками. Больше всего часто используемой есть комбинация пенициллинов с аминогликозидами.

### **ЦЕФАЛОСПОРИНЫ**

Наиболее многочисленная и важная для клиники группа ХТП. Представлена высокоэффективными препаратами широкого спектра действия, способными обеспечить лечение практически всех нозологических форм. Имеют бактерицидное действие. По строению и механизму действия подобные с пенициллинами. Их преимуществом является повышенная стойкость к действию бактериальных ферментов. Представители разных групп отличаются по спектру действия. Ко всем цефалоспоринов чувствительные стрептококки, метицилинустойчивый золотистый стафилококк, эпидермальный стафилококк, гонококк, гемофильная палочка, кишечная палочка, группа клебсиел, протей мирабелевый. Серрация, протей индолположительный, цитробактер стойкий даже к цефалоспорином 3-го поколения. Ни к одному цефалоспорино не чувствительный метицилинрезистентный золотистый стафилококк, *C. Jekeium*, *X. Maltophilia*, листерия моноцитогенес, группа легионел.

В стоматологической практике препараты (особенно, орального применения), могут быть назначены при язвенно-некротических поражениях слизистой оболочки полости рта, генерализованном пародонтите, гонорейном стоматите, остеомиелите, инфекциях суставов и мягких тканей, вызванных стафилококками, стойкими к пенициллину или другими штаммами микроорганизмов и их ассоциаций.

Побочные эффекты препаратов незначительны. Однако, учитывая широкое применение ЦС в клинике, общее количество побочных реакций выше, чем у пенициллинов и аминогликозидов. Аллергические реакции встречаются у 2% больных. Парентеральные ЦС могут вызывать гематомы, кровотечения, флебиты. Наибольшую нефротоксичность проявляют цефалоридин, цефаклор и цефалотин.

При тяжелых инфекциях цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон могут быть назначены эмпирически в качестве монотерапии (в тех случаях, когда традиционно применяют несколько антибиотиков). В особенно опасных случаях, при угрожающих жизни инфекциях или на фоне иммуносупрессии цефалоспорины соединят с аминогликозидами, карбеницилином, ванкомицином, метронидазолом.

### **КАРБАПЕНЫ**

К карбапенемным антибиотикам относится имипенем/циластатин - Тиенам. Препарат имеет чрезвычайно широкий спектр, активный в отношении грамположительных аэробов и анаэробов (некоторые стафилококки и отдельные виды стрептококков к имипенему нечувствительные). Бактерицидного действия. Препарат состоит из двух компонентов: антибиотика имипенема и специфического ингибитора фермента-ингибитора - циластатина, что тормозит метаболизм имипенема в почках. Тиенам имеет уникальные антибактериальные свойства в связи с особым механизмом действия. В частности, не повреждается обычными  $\beta$ -лактамазами плазмального и хромосомного происхождения. В сравнении с другими  $\beta$ -лактамами препаратами очень хорошо проникают через клеточную стенку и связываются с другой клеточной «мишенью», которая способствует быстрой гибели микроорганизма. Перекрестная

стойкость для препарата не характерна.

Тиенам показан для лечения смешанных инфекций, вызванных чувствительными штаммами аэробных и анаэробных бактерий. Большинство этих смешанных инфекций связано с заражением фекальной микрофлорой, а также микрофлорой кожи или полости рта.

Высокая эффективность тиенама отмечена против многих инфекций, вызванных аэробными и анаэробными, грамположительными и грамотрицательными бактериями, стойкими к цефалоспоринов, пенициллинов и аминогликозидов. Причем монотерапия этим антибиотиком приносит отличные результаты даже у больных на фоне хронических заболеваний (сахарный диабет, коронарная недостаточность, цирроз печени, др.).

### **МАКРОЛИДЫ**

Спектр действия макролидов в целом подобен с пенициллинами, характерными чертами являются: бактериостатический эффект, подавляющая активность против Г «+» кокков (стрептококков, стафилококков), активность относительно небактериальных возбудителей (микоплазм, хламидий, спирохет); очень низкая токсичность, отсутствие перекрестной аллергии из ( - лактамами. Преимущество предоставляется определенной активностью в отношении бактероидов и энтеробактерий. Считается «резервными» препаратами, потому что к ним проявляют чувствительность микроорганизмы, стойкие к пенициллину, тетрациклину, левомицетину, стрептомицину. Отдельные представители этой, достаточно большой, в это время группы различаются по спектру действия. Олеандомицин уступает эритромицину по влиянию на грамположительные микроорганизмы. Более широким спектром действия владеют «новые» макролиды - кларитромицин, рокситромицин и близкий к ним за структурой азальдонный антибиотик азитромицин. Последний по влиянию на грамотрицательные бактерии превосходит эритромицин. Кларитромицин (рулид) и азитромицин (сумамед) активно поглощаются фагоцитами, больше, чем пенициллины, эритромицин, тетрациклин. Рокситромицин и азитромицин при инфекции, вызванной грамотрицательными микроорганизмами, могут проявлять больше выраженную активность в сравнении с эритромицином, доксициклином, амоксицилином, цефаклором. Препараты кислотостойкие, в связи с чем могут назначаться вовнутрь. Хорошо всасываются и проникают в ткани (в том числе, в косички). Для создания высоких концентраций в плазме возможное использование парентеральных путей введения.

Показаниями для назначения в стоматологии являются острые гнойно-зажигательные процессы, вызванные чувствительной к препаратам микрофлорой (периостит, остеомиелит, флегмона, абсцедирующий пародонтит, одонтогенный сепсис, пиодермия, инфицированные раны). Назначают также при непереносимости пенициллинов и цефалоспоринов или аллергии к ним.

Макролиды могут применяться местно в виде мазей для лечения гнойных поражений кожи и инфицированных ран. Для повышения эффективности и расширения спектра действия назначают в виде комбинаций с тетрациклинами, аминогликозидами, сульфаниламидами, левомицетином. Из линкозамидами не комбинировать.

### **ЛИНКОЗАМИДЫ**

Высокоэффективный препарат относительно стафилококков есть линкомицин (включая PRSA, но на MRSA не действует), стрептококков (кроме энтерококков), неспорообразующих анаэробов. К линкозамидов быстро развивается стойкость микрофлоры, особенно стафилококков. Не имеет перекрестной резистентности с пенициллином, тетрациклином, эритромицином, хлорамфениколом, неомицином. В высоких концентрациях накапливается в костной ткани. Клинические данные свидетельствуют о высокой эффективности и ряду токсичности препарата в лечении одонтогенных инфекций, поражения кожи и мягких тканей, костей и суставов. Известно о позитивном влиянии линкомицина на защитные силы организма. Невзирая на широкое и длительное использование во всем мире у препарата отмечается низкая частота

случаев стойкости. Недостатком линкомицина является отсутствие активности относительно грамотрицательных аэробных микроорганизмов. В основном линкомицин считается бактериостатическим препаратом, но в отдельных случаях действует бактерицидно (относительно гемолитического стрептококка группы А и пневмококку).

Линкомицин хорошо всасывается при энтеральном и парентеральном назначении. Прием еды влияет на степень всасывания (принимают не позже, чем за 2 часа до еды). Максимальная концентрация в крови создается через 2 часа. Хорошо проникает в ткани. Выводится почками и печенью. Для быстрого достижения терапевтической концентрации в амбулаторной практике препарат часто назначают парентеральный, чтобы потом перейти на поддерживающую пероральную терапию. В зависимости от тяжести инфекционно-зажигательного процесса возможно изменение частоты назначения антибиотика и увеличения суточной дозы, потому что препарат характеризуется достаточно широким диапазоном терапевтического действия. При угрожающей инфекции доза может представлять до 8 г в сутки.

Стоматология. Наиболее тяжелым инфекционным заболеванием, которое является показанием к назначению линкомицина - острый и хронический остеомиелит. Развитие острого остеомиелита больше всего часто связано с золотистым стафилококком или стрептококком, что распространяются гематогенным путем. Возбудителем хронического остеомиелита у 80% случаев является золотистый стафилококк, но также часто оказываются смешанные инфекции. Среди анаэробов больше всего часто присутствующие бактероиды. Эффективность линкомицина при лечении инфекций костной ткани связана с его активным влиянием на перечисленные выше возбудителей. Длительность лечения при остром остеомиелите представляет 10-14 дней, а при хроническом - от одного до трех месяцев после заживления.

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 250 мг 4 раза в сутки 7-14 дней, в легких - достаточно отмены препарата.

Местное применение линкомицина (2% мазь) показано в случаях наличия чувствительной микрофлоры при язвенно-некротических поражениях слизистой оболочки полости рта, заболеваниях тканей пародонта, кожи лица, инфицированных ранах. Важной областью применения считается также назначение препарата после больших травматологических вмешательств, особенно операций, связанных с протезированием.

С целью повышения эффективности терапии воспалительного процесса используют комбинации линкомицина с другими химиотерапевтиками. Антагонистичной считается комбинация линкомицину с эритромицином или хлорамфениколом. Это явление связывают с влиянием всех трех препаратов на одну мишень в рибосомах.

Клиндамицин приблизительно в 8 раз активнее линкомицина по влиянию на золотистый стафилококк и стрептококк. Относительно золотистого стафилококка проявляет большую активность, чем эритромицин. Влияет на резистентные к пенициллину, эритромицину, метицилину штаммы микроорганизмов. Проявляет высокую активность в отношении к грамположительным и грамотрицательным анаэробам, активно влияет на плазмодии и токсоплазма. Препарат более токсичный линкомицина, возможность возникновения псевдомембранозного колита при его применении представляет 0,3-21% случаев, что ограничивает его широкое применение в клинике.

## **АМИНОГЛИКОЗИДЫ**

Антибиотики этой группы занимают одно из наиболее важных мест в лечении инфекционных заболеваний. Их представляют препараты широкого спектра действия, активные в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Особенно важная активность аминогликозидов в отношении к грамотрицательным микроорганизмам. Слабее они действуют на стрептококки, пневмококки, энтерококки. чувствительные к ним анаэробные микроорганизмы. Владеют бактериостатическим и бактерицидным механизмом действия. К I -у поколения аминогликозидов относятся стрептомицин, канамицин, мономицин и неомицин. В последнее время отмеченный рост стойкости микроорганизмов к этим препаратам. Представителем II -го поколения есть гентамицин, который превосходит по эффективности препараты I поколения и активно влияет на синегнойную палочку (в последнее время также отмеченное формирование резистентности микроорганизмов). К III -у поколения относятся тобрамицин, сизомицин, амикацин, нетилмицин. В свою очередь последние характеризуются больше выраженным эффектом в отношении к синегнойной палочке и ряду других микроорганизмов. Для аминогликозидных антибиотиков характерная перекрестная стойкость. При резистентности микроорганизмов к гентамицину и тобрамицину могут быть эффективными амикацин или нетилмицин. Штаммы, стойкие к амикацину, проявляют резистентность ко всем аминогликозидам. По степени убывания антибактериальной активности аминогликозиды располагаются таким способом: амикацин - нетилмицин-сизомицин - гентамицин - тобрамицин - неомицин - канамицин - мономицин.

Показаниями к назначению препаратов в стоматологической практике являются патологические процессы, вызванные смешанной микрофлорой: острые одонтогенные септические заболевания, инфицированные раны, генерализуемый пародонтит, язвенно-некротические поражения. Применяют их также для профилактики гнойных процессов после хирургических манипуляций.

Аминогликозиды являются токсичными антибиотиками (нефро-,ото-, гепатотоксическое действие). При превышении их СТК в сыворотке опасность токсичных эффектов растет. По убыванию токсичного эффекта препараты располагаются таким способом: неомицин - мономицин - канамицин - дигидрострептомицин - гентамицин - стрептомицин - тобрамицин - амикацин - нетилмицин. Аминогликозиды в связи с низким терапевтическим индексом назначают не больше 5-7 дней. Детям до 1 года назначать нежелательно. Нетилмицин, однако, с успехом применяют в комплексном лечении детей с гнойно-зажигательными процессами челюстно-лицевого участка.

При тяжелых гнойных процессах можно одновременно использовать аминогликозиды местно на марлевых салфетках, пропитанных раствором антибиотика (40-80 мг гентамицина сульфата на 20-30 мл кипяченой воды). В пародонтальном кармане вводят в виде 0,1% водного раствора на 10-15 минут. Для смазывания слизистой оболочки полости рта применяют 0,1% мазь гентамицина сульфата или неомицина сульфата - 2% мазь. Готовы комбинированные мази: «Дипрогент», «Кенакомб», «Локакортен-Н».

Одним из преимуществ аминогликозидов есть синергидное действие на микроорганизмы в комбинации с бета-лактамами антибиотиками. Высокоэффективным соединением при тяжелых процессах считается «аминогликозид + клиндамицин» (превосходит «пенициллин + аминогликозид»).

### **Материалы для самоконтроля**

#### **1. Назвать препараты группы антисептиков:**

- а) перекись водорода;
- б) индометацин;
- в) лидаза.

#### **2. Какие лекарственные средства имеют фунгицидное действие и применяются в лечении кандидоза слизистой оболочки полости рта?**

- а) антисептика группы кислот и основы;
- б) антисептика группы катионных детергентов;

в) антисептика группы галогенсодержащих соединений.

**3. Определить лекарственные средства для антисептической обработки гнойной раны кожи:**

- а) перекись водорода;
- б) хлорамин;
- в) калию перманганат;
- г) хлоргексидин;
- д) этакридина лактат.

**4. Определить лекарственные средства, которые используются для антисептической обработки твердых тканей зуба:**

- а) перекись водорода;
- б) раствор Люголя;
- в) спирт этиловый;
- г) метиленовый синий;
- д) терилитин.

**5. Назвать препарат, который имеет бактерицидное действие:**

- а) сульфален;
- б) фгалазол;
- в) бисептол.

**6. Назвать СА, для которого основным путем биотрансформации является глюкоронизация:**

- а) сульфадиметоксин;
- б) этазол;
- в) норсульфазол.

**7. Для каких синтетических антибактериальных препаратов характерно угнетение ДНК-гиразы:**

- а) фторхинолоны;
- б) сульфаниламиды;
- в) нитрофураны.

**8. Какие синтетические антибактериальные препараты антианаэробного действия:**

- а) метронидазол;
- б) нитроксолин;
- в) фурацилин.

**9. Какие синтетические антибактериальные средства имеют выраженное нейротоксическое действие:**

- а) производные оксихинолона;
- б) СА;
- в) нитрофураны.

**10. Назвать синтетические антибактериальные средства, которые действуют на Гр.- аэробную флору:**

- а) ципрофлоксацин;
- б) нитроксолин;
- в) метронидазол.

**11. Назвать препараты выбора для лечения неспецифического язвенного колита.**

**12. Назвать синтетические антибактериальные препараты, которые имеют остеотропное действие.**

**13. Обосновать выбор антибактериального препарата для местного лечения гнойного процесса.**

**14. Определить среднесуточную дозу ципрофлоксацина в зависимости от тяжести инфекционно-воспалительного процесса:**

- а) 250 мг-500 мг-750 мг дважды в сутки;
- б) 250 мг - 500 мг - 750 мг один раз в сутки;
- в) 750 мг - 1500 мг - 3000 мг один раз в сутки.

**15. Какие лекарственные средства дополняют патогенетическое лечение при неспецифическом язвенном колите:**

- а) салазопиридазин;
- б) нитроксолин;
- в) норфлоксацин.

**16. Определить антибактериальные препараты, которые имеют антипсевдомонадную активность:**

- а) ципрофлоксацин;
- б) сульфадимезин;
- в) фурацилин;
- г) бисептол.

**17. Назвать препарат, который имеет бактерицидное действие, :**

- а) ампициллин;
- б) эритромицин;
- в) фурадонин.

**18. Для механизма действия, каких антибиотиков характерно притеснение синтеза белка:**

- а) линкомицин;
- б) пенициллин;
- в) цефазолин.

**19. Какой антибактериальный препарат негативно влияет на функцию почек :**

- а) полимиксин В;
- б) пенициллин;
- в) эритромицин.

**20. Какие антибактериальные средства, которые имеют выраженное влияние на анаэробную микрофлору:**

- а) клиндамицин;
- б) цефазолин;
- в) ампициллин.

**22. Назвать антибактериальные средства, которые действуют на стафилококк, который выделяет пенициллиназу:**

- а) ампициллин;
- б) Оксациллин;
- в) цефазолин.

**23. Назвать препараты выбора для лечения периостита:**

- а) пенициллин;
- б) эритромицин;
- в) линкомицин;
- г) норфлоксацин.

**24. Определить антибактериальные препараты, которые имеют антипсевдомонадную активность:**

- а) гентамицин;
- б) амикацин;
- в) цефтазидим.

**Задачи для самоконтроля:**

#### **Задача 1**

Больному с инфекционной раной лица врач назначил стрептоцидовую эмульсию. Рационально ли такое назначение?

**Задача 2.**

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

**Задача 3.**

У больного заболевания мочевыводящих путей, вызванное смешанной флорой: стрепто- и пневмококковой. Назначьте возможные ХТП, обосновав их выбор, дозы и пути введения. Отметить противопоказание и возможные осложнения.

**Задача 4.**

Больному 25 лет, жалуется на боль и изжогу слизистой оболочки, особенно при употреблении еды, температура 38,3°, боль в области региональных узлов.

Объективно: слизистая оболочка десен рыхлая, отекая, местами край покрыт сероватыми некротическими пленками, которые снимаются и остается кровоточивая эрозия, резко болезненная, иногда с примесью крови.

Установите диагноз. Назначьте схему лечения. Какую антисептическую обработку Вы порекомендуете?

**Задача 5.**

Какую антисептику нужно использовать при лечении острых и хронических периодонтитов?

**Задача 6.**

У больного, который в ургентном порядке был прооперирован по поводу разлитого перитонита аппендикулярного происхождения. В реанимационном отделении был назначенный антибиотик по 80 мг через 8 часов в/в. На пятый день больной обратил внимание врача на ухудшение слуха. Отчего это случилось? Как помочь больному? Какой антибиотик был назначен?

**Задача 7.**

После самостоятельного использования амоксилав у больного появились следующие жалобы: сухость кожи, понос, поражение слизистой оболочки полости рта. Какое осложнение данной химиотерапии у больного? Тактика врача?

**Задача 8.**

Больной обратился к врачу и ему был поставленный диагноз: острое воспаление легких слева. Врач назначил цефтриаксон. Медсестра сделала инъекцию, больной укрылся красными пятнами, возникла духота, потерял сознание. Об-но: пульс - 130 уд/мин., АО - 60/20 мм рт. ст. Диагноз? Тактика врача?

**4.3. Практические задания, которые выполняются на занятии:****4.3.1. Заполнить таблицу:**

Препарат	Определить фармакологическую принадлежность
Итраконазол	
Нистатин	
Ацикловир	
Осельтамивир	
Ремантадин	
Азидотимидин	
Флюконазол	
Амфотерицин В	
Интерферон	
Валацикловир	
Клотримазол	
Натамицин	

#### **4.3.2. Решить тестовые задания:**

1. Назвать противогерпетический препарат:
  - а) \*ацикловир;
  - б) индометацин;
  - в) нистатин.
2. Назвать противогриппозный препарат:
  - а) \*Оксолин;
  - б) флюконазол;
  - в) азидотимидин.
3. Назвать препараты, которые действуют на грибы рода *Candida*:
  - а) гризеофульвин;
  - б) \*амфотерицин В;
  - в) \*нистатин.
4. Назвать малотоксичный препарат, который используют для лечения системных микозов:
  - а) микосептин;
  - б) гризеофульвин;
  - в) \*флюконазол.
5. Назвать препараты, которые используют для лечения СПИДА:
  - а) теброфен;
  - б) \*азидотимидин;
  - в) интерлейкин-2.
6. Назвать препарат с интерферонстимулирующим действием:
  - а) \*мефенамовая кислота;
  - б) реаферон;
  - в) интерферон.
7. Назвать противогрибковые препараты, которые применяются для лечения кандидоза слизистой оболочки полости рта:
  - а) \*декамин;
  - б) \*нистатин;
  - в) гризеофульвин.

#### **Содержание темы (продолжение)**

##### **ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА**

Противовирусная терапия на сегодня является актуальной и, к сожалению, не достаточно успешной. Требования к фармакокинетическим свойствам противовирусных препаратов значительно более высоки, чем к любым другим химиотерапевтическим средствам. Эти препараты должны хорошо всасываться в кровь, создавать высокий, длительный уровень содержания в плазме, легко проникать в межклеточную жидкость. Их эффективность полностью определяется способностью преодолевать цитоплазматические мембраны, накапливаться, а также распределяться в середине клетки, поскольку вирусы существуют внутри клеток и принимают участие в их метаболизме. Вирусы могут подвергаться влиянию даже до того, чем попасть в клетку, или же во время перехода от клетки к клетке, отсюда и клиническая симптоматика уже после того, как завершается фаза максимального размножения вируса. Поэтому в перспективе борьба с вирусными инфекциями будет заключаться в их профилактике, или в лечении контактных с больным лиц в инкубационном периоде заболевания.

Основные группы противовирусных средств:

##### *1. Противогриппозные препараты:*

ремантадин, амантадин, оксолин, теброфен, рибавирин.

##### *2. Противогерпетические препараты:*

идоксуридин, флореналь, бонафтон, ридоксол, госсипол.



### *3. Препараты широкого спектра действия:*

интерферон, видабин, ацикловир, мефенамовая кислота, амизон и др.

### *4. Противовирусные препараты для лечения СПИДА:*

азидотимидин, фосфазид, сурамин, изопринозин, интерлейкин-2, гетероплианион-23.

Для профилактики и лечения вирусных инфекций в стоматологической клинике часто используют интерфероны (биоактивные вещества, которые продуцируются в клетках человека в ответ на укоренение вирусов) и реферон (отвечает человеческому  $\alpha_2$ -интерферону). В стоматологической практике интерферон используют в виде аппликаций, инстилляций для лечения герпетического стоматита.

Для лечения герметичного стоматита, красного плоского лишая, герпеса, язвенно-некротического гингивита и стоматита применяют местно (в виде раствора или мазей) бонафтон, теброфен, ридоксол, госсипол, ацикловир.

#### **Оксолин**

*Показание.* Гриппозный стоматит, хейлит, опоясывающий лишай, хронический рецидивирующий острый герпес, ячур, вирусные бородавки, инфекционный мононуклеоз, корь, коклюш и др.

*Способ применения.* Свежеприготовленный 0,25% раствор применяют для аппликаций на пораженные участки слизистой оболочки полости рта, ротовых ванночек (2 - 3 раза в сутки по 15-20 мин). Слизистую оболочку полости можно смазывать 0,25-0,5 % оксолиновой мазью (2 раза в сутки).

#### **Мазь теброфена**

*Показание.* Острый афтозный стоматит; хронический рецидивирующий герпес; опоясывающий лишай; красный плоский лишай.

*Способ применения.* 0,25-0,5% мазью смазывают слизистую оболочку полости рта 2 раза в сутки.

#### **Мефенамовая кислота**

*Показание.* Постгриппозный стоматит; острый афтозный стоматит; хронический рецидивирующий герпес; опоясывающий лишай, изменения в полости рта при ячуре, вирусных бородавках, инфекционном мононуклеозе, коре, коклюш и др.

*Способ применения.* 0,25 - 0,5% мазью смазывают пораженные участки слизистой оболочки полости рта, губ 2 раза на сутки.

#### **Ридоксол**

*Показание.* Гриппозный, острый афтозный и хронический рецидивирующий стоматит; опоясывающий лишай, многоформная экссудативная эритема; эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая; язвенно-некротический гингивостоматит; грибковые поражения слизистой оболочки полости рта.

*Способ применения.* 0,25-0,5% мазь тонким слоем наносят на пораженные участки слизистой оболочки полости рта и губ 1-3 раза в сутки в течение 1-3 нед.

#### **Бонафтон**

*Показание.* Гриппозный и острый афтозный стоматит; гингивит; простой и опоясывающий лишай; изменения в полости рта при кори, коклюше, ячуре, инфекционном мононуклеозе и тому подобное.

*Способ применения.* Внутрь по 0,1 г 3-4 раза на сутки в течение 3-20 суток (в зависимости от течения болезни).

На пораженные участки слизистой оболочки полости рта и губ 4-6 раз на сутки тонким слоем накладывают 0,25% мазь, при массивных эрозиях - 0,05% мазь.

#### **Госсипол**

*Показание.* Острый афтозный стоматит; простой пузырчатый и опоясывающий лишай; изменения в полости рта при кори, коклюше, ячуре, инфекционном мононуклеозе, вирусных болезнях.

*Способ применения.* 3% линимент тонким слоем наносят на пораженные участки слизистой оболочки полости рта 4-6 раз в сутки в течение 5-7 суток.

### **Интерферон**

*Показание.* Для профилактики гриппа, послегриппозного стоматита, острого афтозного стоматита, простого пузырчатого и опоясывающего лишая и других вирусных поражений слизистой оболочки полости рта.

*Способ применения.* Назначают в ранней стадии болезни в виде аэрозольных ингаляций. Для одной ингаляции содержимое 3 ампул растворяют и на сутки через 1-2 час в течение 2-3 суток.

### **Рематадин**

*Показание.* Острый афтозный стоматит, простой пузырчатый и опоясывающий лишай; вирусные поражения слизистой оболочки полости рта.

*Способ применения.* В первые сутки заболевания назначают по 0,1 г раза в сутки, во вторые и третьи - по 0,1 г 2 раза на сутки, на четвертые - по 0,1 г в сутки. Для профилактики гриппа ежедневно принимают по 0,05 г раз в сутки в течение 10-15 суток.

### **Полудан**

*Показание.* Острый афтозный стоматит, опоясывающий лишай; вирусные поражения слизистой оболочки полости рта.

*Способ применения.* Для аппликаций на слизистую оболочку полости рта 0,2 мг порошка растворяют в 2 мл дистиллированной воды. Препарат используют лишь в условиях поликлиники. Аппликации изменяют 4-5 раз на сутки.

## **ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА**

Противогрибковые средства подавляют рост и размножение патогенных грибов, что позволяет использовать их для профилактики и лечения микоза. Выбор лекарственных препаратов зависит от локализации процесса - поверхностный или глубокий микоз - и вида возбудителя - дрожжевые, плесневые грибы, дерматомицеты, актиномицеты, и тому подобное.

Основные группы противогрибковых средств:

Полиеновые антибиотики:

нистатин, леворин, амфотерицин В, пимафуцин.

Производные имидазола:

кеконазол, миконазол, клотримазол, изоконазол.

Производные триазола:

флюконазол, интраконазол.

Препараты разной химической структуры:

флуцитозин, гризеофульвин, тербинафин, декамин и др.

В стоматологической практике большое значение имеют препараты, которые подавляют рост и размножение гриба *Candida*, который является патогенным для ослабленного организма и при отсутствии микробов-антагонистов, например, при дисбактериозе, вызванном антибактериальными химиотерапевтическими препаратами, которые подавляют кишечную флору. Кандидомикоз чаще возникает на слизистых оболочках полости рта, органов пищеварения, на коже. Иногда поражает внутренние органы.

### **Клопримазол**

*Показание.* Грибковый стоматит; хейлит; красный плоский лишай; генерализованный пародонтит.

*Способ применения.* Местно применяют 1% раствор или 1% мазь. Раствор используют для аппликаций на пораженные участки, введение в пародонтальные карманы на 10-15 мин. Мазь тонким слоем наносят на пораженные участки 2-3 раза на сутки. Курс лечения длится 4 нед.

### **Декамин**

*Показание.* Язвенно-некротическое поражение слизистой оболочки полости рта; генерализованный пародонтит в период обострения, особенно предопределенный грибами.

*Способ применения.* Назначают по 1-2 карамели (0,15 мг) через 3-5 час, при

тяжелых поражениях - через 2 часа. Карамель кладут под язык или за щеку и держат до тех пор, пока она рассосется. Надо воздержаться от глотания.

### **Микосептин**

Показание. Грибковые поражения кожи лица и слизистой оболочки полости рта, губ; генерализованный пародонтит, вызванный грибами.

Способ применения. Мазь тонким слоем наносят на пораженные участки кожи лица, слизистой оболочки полости рта, губ 2-3 раза в сутки. В пародонтальные карманы вводят на гладилке и сверху покрывают отвердевающей повязкой. Длительность курса лечения зависит от хода процесса (в среднем 2-3 нед.). Необходимый микробиологический контроль за содержимым пародонтальных карманов.

### **Леворин**

Показание. Трихомониаз, кандидоз слизистой оболочки полости рта, губ и внутренних органов; для профилактики развития кандидамикоза при длительном применении антибиотиков тетрациклинового рода, левомецетина, неомицина сульфата.

Способ применения. Для полоскания рта, орошения, ротовых ванночек, аппликаций на десна используют водную суспензию (1:500) 2-3 раза в сутки в течение 15-20 суток. Для действия приготовления до 2 г леворина добавляют 200 мл 95% этилового спирта и оставляют на 5-10 мин. Потом спиртовую суспензию переливают в сосуд, который содержит 300-400 мл дистиллированной воды, перемешивают и доводят до общего объема 100 мл. Готовят смесь в день применения.

Внутрь взрослым назначают по 500 000 ЕД в таблетках или капсулах 2-4 раза на сутки в течение 10-12 суток. Лечение можно повторить через 5-7 суток.

При кандидамикозе слизистой оболочки полости рта используют защечные (трансбукальные) таблетки, которые содержат 500 000 ЕД антибиотика. Таблетки рассасываются в роте в течение 10-15 суток.

Мазь леворина (в 1 г - 500 000 ЕД) наносят тонким слоем на слизистую оболочку полости рта, губ 2-3 раза в сутки в течение 10-15 суток.

При введении внутрь одновременно рекомендуется назначить витамины группы В, кислоту аскорбиновую.

### **Леворина натриевая соль**

Показание. Трихомониаз; грибковые поражения слизистой оболочки полости рта и внутренних органов.

Способ применения. Водород растворы применяют для аэрозольных ингаляций, орошения слизистой оболочки полости рта. Для ингаляций применяют раствор леворина в соотношении 100 000 - 200 000 ЕД на 5 мл дистиллированной воды. Ингаляции выполняют 2-3 раза в сутки в течение 15-20 мин. Курс лечения - 7-10 суток. Лечение можно повторить через 5-7 суток.

### **Амфотерицин В**

Показание. Кандидоз слизистой оболочки полости рта, губ, кожи лица.

Способ применения. Для аппликаций, орошения, аэрозольных ингаляций раствор готовят непосредственно перед использованием. Содержимое флакона (50000 ЕД) растворяют в 10 мл воды для инъекций. Аппликаты накладывают на пораженные поверхности 2-3 раза в сутки в течение 15-20 мин. На ингаляцию - 500 000 ЕД. К раствору добавляют 5-10 капель глицерину, при пользовании ингаляторами, которые работают на вдохе, дозу уменьшают до 25 000 ЕД. Курс лечения - 10-14 суток. Его можно повторить через 7-10 суток. Неиспользованный раствор можно хранить в холодильнике 24 часа.

### **Мазь амфотерицина В**

Показание. Грибковые поражения слизистой оболочки полости рта, губ, кожи лица.

Способ применения. Мазь наносят тонким слоем на пораженные участки кожи лица, губ, слизистой оболочки полости рта 1-2 раза на сутки. Курс лечения - 10-12 суток.

### **Амфоглюкамин**

Показание. Кандидомикоз слизистой оболочки полости рта, губ, кожи лица.

Способ применения. Взрослым назначают по 200 000 ОД 2 раза на сутки после еды. В случае неэффективности дозу увеличивают до 500 000 ОД на сутки. При ограниченном кандидомикозе курс лечения складывается 10-15 суток, при распространенном - 3-4 нед. Лечение можно повторить через 5-7 суток. Оно проводится под контролем врача.

### **Микогептин**

Показания. Кандидомикоз слизистой оболочки полости рта, губ, кожи лица.

Способ применения. Внутрь назначают по 500 000 ЕД 3-4 раза в сутки или по 250 000 ЕД 6-8 раз в сутки, при тяжелых кандидомикозах - по 500 000 ЕД 6-8 раз в сутки. Поскольку активность нистатина слабеет в присутствии ионов магния, кальция, жирных кислот, цистеина, глютамина, глюкозы, мальтозы, лактозы и тому подобное, препарат вводят натощак и за 30 мин. к еде в течение 10-14 суток. Курс лечения - 7-10 суток.

### **Материалы для самоконтроля**

#### **А. Задания для самоконтроля**

1. Назвать противогриппозные препараты, которые применяются с целью профилактики.
2. Назвать схему лечения гриппа ремантадином.
3. Назвать антисептики, которые имеют фунгицидное действие.
4. Назвать малотоксичные противогрибковые средства, которые используются для лечения кандидомикоза слизистой оболочки полости рта.
5. Определить схему лечения гриппа ремантадином:
  - а) 1 сутки - 0,1 г х 3 р; 2,3я сутки - по 0,1 г х 2 р; 4 сутки - 0,1 г х 1;
  - б) 1 сутки - 0,3 г х 1 р; 2,3 сутки - 0,5 г х 1 р; 4 сутки - 0,6 г х в 1 г.
6. Определить дозу флюконазола для лечения орофарингеального кандидоза у взрослых:
  - а) 100 мг на сутки на протяжении 7 дней;
  - б) 200 мг в сутки однократно;
7. Какие лекарственные средства дополняют патогенетическое лечение герпетического стоматита:
  - а) дезоксирибонуклеаза;
  - б) индометацин;
  - в) ацикловир.
8. Какие лекарственные средства используют в лечении кандидомикоза слизистой оболочки полости рта:
  - а) раствор мефенамовой кислоты;
  - б) нистатин;
  - в) раствор борной кислоты.
9. Определить лекарственные препараты, которые применяются для лечения герпетического стоматита:
  - а) мефенамовая кислота;
  - б) амизон;
  - в) ацикловир;
  - г) интерферон;
  - д) тетрациклин.
10. Определить лекарственные препараты, которые применяют для лечения кандидомикоза слизистой оболочки полости рта:
  - а) гризеофульвин;
  - б) пимафуцин;
  - в) нистатин;
  - г) флюконазол;
  - д) натрия гидрокарбонат

### **Б. Задачи для самоконтроля**

1. У больного М. два дня тому назад появились: повышение температуры (37-41°C) и общая слабость, потом - боль в полости рта, которая увеличивается при употреблении пищи и разговоре. Объективно: слизистая полости рта гиперемирована, набрякая, есть маленькие везикулярные аорты, покрытые серо-белым налетом, размещенные на щеках, твердом небе, губах. Язык обложен, слюноотделение повышено. **Поставьте диагноз. Назначьте лечение.**

2. У больного Н. после нервного потрясения и охлаждения появились сыпи в полости рта в виде малых (1-2 мм) визикул на гиперемированном фоне на твердом небе, красной кайме губ, на предделе с кожей и кожей вокруг губ. Раньше у больного тоже наблюдались аналогичные явления. Объективно: на слизистой оболочке полости рта есть волдырьки и болезненные эрозии, отдельные, покрытые бело-желтым фибринозным налетом, болезненные при пальпации. **Назначьте лечение.**

3. Больной А., 50 лет, обратился к терапевту с жалобами на слабость, головную боль, повышение температуры до 39°C, жгучая боль и сыпь в области щеки. Терапевт установил диагноз: опоясывающий герпес и назначил соответствующее лечение. К стоматологу больной обратился в связи с жалобами на высыпание в полости рта. Объективно: на внутренней поверхности левой щеки есть эрозии, покрытые фибринозным налетом, болезненные при пальпации. Слизистая щеки гиперемирована, набрякая. **Назначьте лечение.**

4. У больного М., 60 лет, появились жалобы на боль в челюсти под протезом верхней челюсти, заеды. Объективно: слизистая верхней челюсти ярко гиперемирована, сухая, есть отдельные эрозии. Оказывается также атрофия сосочков языка и заеды. **Поставьте диагноз. Назначьте лечение.**

5. Больной А., обратился к врачу с жалобами на боль и ожоги в полости рта, особенно при употреблении пищи, присутствие налета. Объективно: на гиперемированной слизистой щек есть мелкие белые налеты. На языке белые плотные налеты напоминают свернувшееся молоко или сыр. Налет соответственно легко снимается тампоном, обнаруживая гиперемированную слизистую. **Поставьте диагноз. Назначьте лечение.**

### **ЛИТЕРАТУРА**

#### **О с н о в н а я :**

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М., 2005. – 1200 с.
2. Клиническая фармакология: учебник / Под ред. И.А.Зупанца, С.В. Наметова, А.П. Викторова. - Х.: изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. - Т.1 - С. 194-230.
3. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. - С.-ПБ.: Фолиант, 1998. – 496 с.
4. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепяхин В.К. – Руководство для врачей. – Москва, 1993. – 393 с.
5. Клиническая фармакология. Кулес В.Г. – Москва, Медицина, 1999. – 440 с.
6. Клиническая фармакология (в 2 томах). Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. – Москва: Медицина, 1991.
7. Клиническая фармакология. Учебное пособие. Буталов В.П., Макарова Т.П., Черезова И.Н. – Казань: «Булгар-пресс», 2003. – 168 с.

#### **Д о п о л н и т е л ь н а я :**

1. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страгунского Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. – Москва, 2002.
2. Фармакотерапия неотложных состояний: Пер. с англ. Сусли Г.М., Мазур Г., Кунньон Р.Е. и др. – М.; СПб.: «Издательство БИНОМ» – «Невский Диалект», 1999. – 633 с.
3. Взаимодействие лекарственных веществ. Балткайс Я.Я., Фатеев В.А. – М.: Медицина, 1991. – 302 с.

4. Лечение болезней внутренних органов. Окорочков А.Н. – М.: Мед. Литература, 1999. - Т.1. – С. 286-322.
5. Заболевания зубов и полости рта. Мастеров Ю.И., Скрипникова Т.П., Семенец В.Г. - Полтава: ПБМУ, УМСА, 2001. - 352.
6. Рациональная терапия в стоматологии: Рук. для практикующих врачей. Барер Г.М., Зорян Е.В., Агапов В.С., Афанасьев В.В. и др. – Москва: «Литература», 2006. – 568с.
7. Лекарственные препараты, применяемые в стоматологии. Под редакцией В.В.Яснецова, Г.Н.Ефремовой. – Москва: «ГЭОТАР-МЕД», 2004. – 334 с.
8. Мухина Е.А., Гикавый В.И. Справочник по фармакотерапии основных стоматологических заболеваний. – Кишинев, 1990. – 32 с.
9. Побочное действие лекарств. Справочник. Под редакцией Дрогвоз С.М. – Харьков: «СИМ», 2010. – 480 с.
10. Справочник хирурга-стоматолога. Л.В.Харьков, Л.Н.Яковенко. – Москва: «Книга плюс», 2008. – 372 с.

#### **Информационные ресурсы**

1. <http://cardio.medi.ru/66.htm/>
2. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/>
3. <http://intl-ajrcm.atsjournals.org/>
4. <http://thorax.bmjournals.com/>
5. <http://ukrcardio.org/>
6. <http://ukrmed.org.ua/>
7. <http://www.aafa.org/>
8. <http://www.cardiolog.org/>
9. <http://www.cardiosila.ru/>
10. <http://www.chestjournal.org/>
11. <http://www.consilium-medicum.com/>
12. <http://www.drfalkpharma.ru/>
13. <http://www.escardio.org/>
14. <http://www.ifp.kiev.ua/>
15. <http://www.likar.info/pro/kardiologiya-revmatologiya-kardiohirurgiya/kardiologia/>
16. <http://www.medlit.ru/>
17. <http://www.medscape.com/>
18. <http://www.nhlbi.nih.gov/>
19. <http://www.phassociation.org/>
20. <http://www.pulmonology.ru/>
21. <http://www.thoracic.org/>  
<http://www.zheludok.ru/>

**Методические указания составлены**

**доц. Островской Г.Ю.**