Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ**

**ДЛЯ ОБУЧАЮЩИХСЯ**

**по дисциплине «**Фармакология**»**

**для специальности** 31.05.01 – Лечебное дело (очная форма обучения)

**К ПРАКТИЧЕСКОМУ ЗАНЯТИЮ № 25**

**ТЕМА:** **«Синтетические антибактериальные средства»**

Утверждены на кафедральном заседании конференции

протокол № 2 от «15» сентября 2020 г.

Заведующий кафедрой

к.м.н., доцент \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ О.Ф. Веселова

Составитель (ли):

к.м.н., доцент \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ И.В. Гацких

к.м.н., доцент \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Т.В. Потупчик

ст. преподаватель \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Т.П. Шалда

Красноярск

2020

1. **Занятие № 25**

**Тема: «Синтетические антибактериальные средства».**

**2. Форма организации занятия:** практическое занятие.

Разновидность занятия: комбинированное.

Метод обучения: объяснительно-иллюстративный.

**3. Значение темы**

Значительный раздел частной фармакологии посвящен вопросам противомикробной терапии. Данные вещества часто используются в практической медицине для лечения бактериальных, протозойных и паразитарных инфекции.

**Цели обучения:**

Развить способностью к абстрактному мышлению, анализу, синтезу (ОК-1); готовность к саморазвитию, самореализации, самообразованию, использованию творческого потенциала (ОК-5); готовность решать стандартные задачи профессиональной деятельности с использованием информационных, библиографических ресурсов, медико-биологической терминологии, информационно-коммуникационных технологий и учетом основных требований информационной безопасности (ОПК-1); способность и готовность реализовать этические и деонтологические принципы в профессиональной деятельности (ОПК-4); готовность к ведению медицинской документации (ОПК-6); готовность к медицинскому применению лекарственных препаратов и иных веществ и их комбинаций при решении профессиональных задач (ОПК-8).

**Знать** – основные виды и формы учетно-отчетной медицинской документации, а также принципы их ведения в медицинских организациях; приказы, регламентирующие правила выписывания лекарственных препаратов; моральные и правовые нормы, правила врачебной этики; принципы и технологии аналитики и синтеза информационных потоков в области фармакологии; интернет ресурсы зарубежные и отечественные, медицинские журналы ВАК, информирующие о научных исследованиях по изучению и применению ЛС; базы данных и другие источники получения профессиональной информации; классификацию и клинико-фармакологическую характеристику основных групп лекарственных препаратов; принципы планирования личного времени, способы и методы саморазвития и самообразования;

**Уметь** – использовать учебную, научную, нормативную и справочную литературу; определять оптимальный режим дозирования: выбирать лекарственную форму препарата, дозу, путь, кратность и длительность введения ЛС в конкретной клинической ситуации;

анализировать эффекты, развивающиеся при совместном применении лекарственных средств разных групп; оценивать и определять свои потребности, необходимые для продолжения обучения; оформлять рецепты на лекарственные препараты в рецептурных бланках; собирать, хранить, совершать поиск и переработку информации в медицинских системах; реализовать основы деонтологии и этики при назначении лекарственных средств;

**Владеть** - правилами прописи лекарственных средств в твердых, мягких, жидких лекарственных формах и лекарственных формах для инъекций; основными принципами и понятиями доказательной медицины; правилами врачебной этики, понятием «врачебная тайна»; готовностью к формированию системного подхода к анализу медицинской информации; навыками самостоятельной работы с литературой на бумажных и электронных носителях, познавательной деятельностью; навыками применения информации, получаемой при чтении инструкции к лекарственным средствам для составления рекомендаций пациентам по применению лекарственных препаратов; навыком выбора лекарственных средств для проведения фармакотерапии основных клинических синдромов с учетом их фармакодинамики, фармакокинетики, возможных побочных эффектов, наличий показаний и противопоказаний.

**4. Место проведения практического занятия** учебная комната

**5. Оснащение занятия** Альбомы по теме занятия, видеопроектор, доска ученическая, комплект раздаточных материалов по теме, стенд «лекарственные растения», стенды «группы лекарственных средств», экран.

**6. Анно****тация (краткое содержание) темы**

**КЛАССИФИКАЦИЯ ХИНОЛОНОВ**

**(По Quintilliani R. и соавт., 1999)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| I поколение — нефторированные | II поколение — «грамотрицательные» | III поколение — «респираторные» | IV поколение — «респираторные» + «анаэробные» |
| Пипемидовая  кислота | Ципрофлоксацин  Норфлоксацин  Офлоксацин  Пефлоксацин  Ломефлоксацин | Спарфлоксацин  Левофлоксацин | Моксифлоксацин  Гемифлоксацин  Гатифлоксацин |

**КЛАССИФИКАЦИЯ ХИНОЛОНОВ**

***I поколение - нефторированные хинолоны***

Особенности:

* Узкий спектр (в основном Enterobacteiaceae), накапливаются только в тканях мочевыводящих путей (МВП).

***II поколение – “грамотрицательные”* *фторхинолоны***

Особенности:

* Высокая активность против грам (-) бактерий
* Малочувствительны большинство стрептококков (в том числе пневмококк), энтерококки, хламидии, микоплазмы;
* Не действуют на спирохеты, листерии и большинство анаэробов.

***III поколение - респираторные фторхинолоны***

Особенности:

* Сохраняется высокая активность против грам (-) бактерий;
* Обладают более высокой активностью в отношении пневмококков (включая пенициллинорезистентные) и атипичных возбудителей (хламидии, микоплазмы).

***VI поколение* - *респираторные фторхинолоны* + *антианазробные***

Особенности:

* Высокая активность против грам (+) и внутриклеточных возбудителей, но некоторое снижение активности против грам (-) бактерий, низкая активность против Pseudomonas spp., Acinetobacter spp.
* Обладают высокой активностью против неспорообразующих анаэробов (B.fragilis и др.), что дает потенциальную возможность применять их при интраабдоминальных и тазовых инфекциях в виде монотерапии.

**ХИНОЛОНЫ I и II ПОКОЛЕНИЯ**

**Фармакодинамика**

* ингибируют металлозависимые ферментные системы микроорганизмов.
* Фармакологический эффект *бактриостатический или бактериоцидный,* в зависимости от концентрации.

**Спектр активности**

* Грамотрицательные энтеробактерии (эшерихии, шигеллы, сальмонеллы, клебсиеллы, протей индолпродуцирующий.
* Препараты эффективны в отношении штаммов, устойчивых к антибиотикам, сульфаниламидам, нитроксолину.
* Синегнойная палочка, грамположительные кокки и анаэробы устойчивы.

**Фармакокинетика**

* Все препараты назначают только внутрь, они хорошо всасываются.
* Хинолоны 2 поколения являются пролекарствами, то есть после гидроксилирования в печени образуется их активная форма (гидроксиналидиксовая кислота).
* Активные метаболиты плохо проникают в различные ткани и жидкости.
* Они экскретируются в основном почками, только 5% - печенью. Время сохранения терапевтической концентрации в моче составляет 4-6 часов, из-за этого кратность назначения данных препаратов составляет 4 раза в сутки.

**Нежелательные эффекты**

* аллергические реакции
* диспептические расстройства,
* фотодерматоз,
* головная боль головокружение и бессонница, возбуждение ЦНС до судорожного синдрома.
* гепатотоксичность.
* цитопении

**Показания к использованию**

* Уретриты;
* Профилактика инфекций МВП.

**ФТОРХИНОЛОНЫ**

***имеют ряд значительных преимуществ перед хинолонами I и II поколения по фармакодинамике.***

*более широкий спектр активности, включающий:*

* стафилококки (в том числе PRSA);
* грамотрицательные кокки (гонококк, менингококк, M.catarrhalis);
* грамположительные палочки (листерии, коринебактерии, возбудители сибирской язвы);
* грамотрицательные палочки семейства Enterobacteriaceae, включая полирезистентные (E.coli, сальмонеллы, шигеллы, протеи, энтеробактеры, клебсиеллы, серрации, провиденции, цитробактеры, морганеллы),

P.aeruginosa, а также кампилобактеры.

* отдельные препараты (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин и др.) активны против M.tuberculosis.

***имеют ряд значительных преимуществ перед хинолонами I и II поколения по фармакокинетике.***

* создают высокие концентрации в крови и тканях при приеме внутрь, причем биодоступность не зависит от времени приема пищи;
* хорошо проникают в различные органы и ткани: легкие, почки, простату;
* имеют длительный Т1/2, назначаются 1-2 раза в день.

***имеют ряд значительных преимуществ перед хинолонами I и II поколения по переносимости.***

* Нежелательные реакции со стороны ЖКТ и ЦНС встречаются реже;
* Могут быть использованы при почечной недостаточности.

**Механизм действия.**

Механизм антимикробного действия фторхинолонов заключается в ингибировании ими ДНК-гиразы грамотрицательных микроорганизмов (топоизомеразы II) и топоизомеразы II и IV грамположительных микроорганизмов.

*ДНК - гиразы, топоизомеразы 2 и 4 типа, ферменты обеспечивающие* разрыв связей в молекуле ДНК с образованием свободных концов;

Раскручивание нитей ДНК для считывания информации;

Сшивку разрезанных концов ДНК и окончательную её «укладку» (топологию) в хромосоме.

*Топоизомераза 4 типа обеспечивает:*

* Синтез белков SOS-системы, защищающих микробную клетку от воздействия на нее неблагоприятных факторов внешней среды;
* Образования филаментных форм палочковидных бактерий, что является обязательным условием деления клеток.

**ЦИПРОФЛОКСАЦИН (ЦИПРОБАЙ, ЦИПРИНОЛ)**

* Является "золотым стандартом" среди фторхинолонов.
* Наиболее активный в отношении грамотрицательных бактерий.
* Превосходит другие фторхинолоны по активности в отношении P. aeruginosa.
* Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность - 70-80%. Т1/2 - 4-6 ч.
* Применяется в составе комбинированной терапии лекарственноустойчивых форм туберкулеза.

**Показания к применению**

Инфекции мочевыводящих путей

* Пиелонефрит
* Простатит

Инфекции, вызванные синегнойной палочкой

* Муковисцидоз
* Бронхоэктатическая болезнь

Госпитальные инфекции вне ОРИТ

* Инфекции костей
* Остеомиелит

**Дозировка**

Взрослые

Внутрь - по 0,5-0,75 г каждые 12 ч независимо от еды; при инфекциях МВП - 0,25-0,5 г каждые 12 ч; при острой гонорее - 0,5 г однократно. Внутривенно капельно по 0,4-0,6 г каждые 12 ч (нельзя вводить струйно). Для лечения сибирской язвы - по 0,4 г каждые 12 ч, внутривенно; для профилактики - по 0,5 г каждые 12 ч внутрь в течение 1-2 мес.

*Формы выпуска:* таблетки по 0,25 г, 0,5 г и 0,75 г; флаконы (ампулы) с раствором для инфузий по 0,2 г и 0,4 г; глазные капли 0,3%.

Rp.: Tabl. Ciprofloxacini 0,5 N.20

D.S. Внутрь по 1 таблетке

2 раза в день 10 дней.

Rp.: Sol. Ciprofloxacini 0,2%-100 ml

D.t.d. N.10

S. Внутривенно по 100 мл 2 раза

в день 5 дней.

Rp.: Sol. Ciprofloxacini 0,3%-10 ml

D.S. По 1 капле в пораженный

глаз 4 раза в день 10 дней

**ПЕФЛОКСАЦИН (АБАКТАЛ)**

* По активности уступает ципрофлоксацину и офлоксацину.
* Лучше других фторхинолонов проникает через ГЭБ. T1/2 - 9-13 ч.

**Дозировка**

Взрослые. Первая доза - 0,8 г, далее по 0,4 г каждые 12 ч внутрь независимо от еды или внутривенно капельно (только на 5% глюкозе); при инфекциях МВП - 0,4 г каждые 24 ч; при острой гонорее - 0,8 г однократно.

Формы выпуска: таблетки по 0,4 г; раствор для инфузий 4 мг/мл во флаконах по 100 мл.

Rp.: Tabl. Pefloxacini 0,4 N.10

D.S. Внутрь по 1 таблетке

2 раза в день 5 дней.

Rp.: Sol. Pefloxacini 0,4%-100 ml

D.t.d. N.10

S. Внутривенно по 100 мл 2 раза

в день 5 дней.

**ЛЕВОФЛОКСАЦИН (ТАВАНИК)**

Является основным представителем хинолонов III поколения - так называемых "респираторных" хинолонов, отличительным свойством которых является более высокая, чем у хинолонов II поколения, активность против пневмококков (включая пенициллинорезистентные штаммы), микоплазм и хламидий.

**Спектр активности**

*Грамположительные микроорганизмы*

* *Staphylococcus aureus*
* *Streptococcus pneumoniae,* в т.ч. полирезистентные штаммы
* *Streptococcus pyogenes*

*Внутриклеточные (атипичные) микроорганизмы*

* *Chlamydophila pneumoniae*
* *Mycoplasma pneumoniae*
* *Ureaplasma urealiticum*
* *Legionella* spp.

**Спектр активности**

*Грамотрицательные микроорганизмы*

1. *Haemophilus influenzae*
2. *Moraxella catarrhalis*
3. *Enterobacter* spp.
4. *Escherichia coli*
5. *Klebsiella* spp. — *Enterobacteriaceae*
6. *Proteus* spp.
7. *Serratia* spp. I
8. *Acinetobacter* spp.
9. Микобактерии
10. *Stenotrophomonas maltophiila уступает ципрофлоксацину*
11. *Pseudomonas aeruginosa*

**Фармакокинетика**

(после однократного приема 500 мг)

* Биодоступность >99%
* Максимальная концентрация в плазме Сmах = 4,5-6,2 мг/л
* Время достижения максимальной концентрации Tmax **=** 0,8-1,6ч
* Объем распределения Vd = 90 л
* Период полувыведения T1/2 = 6,8-7,4 ч
* Выведение через почки в неизмененном виде (метаболиты <5%)

**Показания к применению**

Первый фторхинолон с повышенной активностью против пневмококков

*Инфекции, вызванные чувствительными штаммами микроорганизмов:*

* Инфекции ЛОР-органов (острый синусит);
* Инфекции нижних отделов дыхательных путей (острый бронхит, хронический бронхит, внебольничная пневмония);
* Неосложненные инфекции мочевыводящих путей и почек;
* Осложненные инфекции мочевыводящих путей и почек (включая пиелонефрит);
* Простатит;
* Инфекции кожи и мягких тканей.

**Рекомендуемые курсы лечения**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показание к применению | Суточная доза | Кратность | Длительность терапии |
| Острый синусит | 500 мг | I раз в сутки внутрь | 10-14 дней |
| Внебольничная пневмония | 500 мг | 1 раз в сутки внутрь (при тяжелом течении - в/в, затем внутрь) | 7-14 дней |
| Бактериальное обострение ХОБЛ | 500 мг | 1 раз в сутки внутрь (при тяжелом течении - в/в, затем внутрь) | 7-14 дней |
| Хронический простатит | 500 мг | 1 раз в сутки внутрь | 28 дней |

**Побочные эффекты**

*Со стороны пищеварительной системы:* тошнота, рвота, диарея (в т. ч. с кровью), нарушение пищеварения, снижение аппетита, боль в животе, псевдомембранозный колит; повышение активности "печеночных" трансаминаз, гипербилирубинемия, гепатит, дисбактериоз.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы*: снижение артериального давления, сосудистый коллапс, тахикардия, удлинение интервала Q-T, мерцательная аритмия.

*Со стороны обмена веществ:* гипогликемия (повышение аппетита, повышенное потоотделение, дрожь, нервозность), гипергликемия.

*Со стороны нервной системы*: головная боль, головокружение, слабость, сонливость, бессонница, тремор, беспокойство, парестезии, страх, галлюцинации, спутанность сознания, депрессия, двигательные расстройства, судороги.

*Со стороны органов чувств:* нарушения зрения, слуха, обоняния, вкусовой и тактильной чувствительности.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата*: артралгия, мышечная слабость, миалгия, разрыв сухожилий, тендинит, рабдомиолиз.

*Со стороны мочевыделительной системы*: гиперкреатининемия, интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

*Со стороны органов кроветворения*: эозинофилия, гемолитическая анемия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения, геморрагии.

*Аллергические реакции*: зуд и гиперемия кожи, отек кожи и слизистых оболочек, крапивница, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), бронхоспазм, удушье, анафилактический шок, аллергический пневмонит, васкулит.

*Прочие*: фотосенсибилизация, астения, обострение порфирии, стойкая лихорадка, развитие суперинфекции.

**Формы выпуска:** таблетки по 0,25 г и 0,5 г; флаконы с раствором для инфузий по 0,5 г.

Rp.: Tabl. Levofloxacini 0,5 N.10

D.S. Внутрь по 1 таблетке 1 раз в день 10 дней.

Rp.: Sol. Levofloxacini 0,5%-100 ml

D.t.d. N.7

S. Внутривенно по 100 мл 1 раз

в день 7 дней.

Rp.: Sol. Levofloxacini 0,5%-10 ml

D.S. По 1 капле в пораженный глаз

4 раза в день 7 дней.

**МОКСИФЛОКСАЦИН (АВЕЛОКС)**

* Превосходит хинолоны III поколения по активности против пневмококков (включая штаммы, устойчивые к пенициллину и макролидам) и атипичных патогенов (хпамидии, микоплазмы).
* В отличие от всех других фторхинолонов хорошо действует на неспорообразующие анаэробы, в том числе на B.fragilis.
* Несколько уступает ципрофлоксацину по активности в отношении грамотрицательных бактерий семейства Enterobacteriaceae и синегнойной палочки.

**Фармакокинетические свойства**

* Абсолютная биодоступность - около 91%.
* Пиковая концентрация в плазме крови достигается в течение 0.5-4 часов при пероральном приеме.
* Низкое связывание с протеинами (40—42%).
* Длительный период полувыведения (~12 часов).

***Показания к применению***

* Острый синусит.
* Внебольничная пневмония\*.
* Обострение хронического бронхита.
* Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей.
* Осложненные инфекции кожи и подкожных структур (включая инфицированную диабетическую стопу).

***Дозировка***

Взрослые

* Внутрь - 0,4 г один раз в день независимо от приема пищи.

Форма выпуска

* Таблетки по 0,4 г.

Rp.: Tabl. Moxifloxacini 0,4 N.10

D.S. Внутрь по 1 таблетке

1 раз в день 10 дней.

Rp.: Sol. Moxifloxacini 0,016%-250 ml

D.t.d. N.5

S. Внутривенно по 250 мл

1 раз в день 7 дней.

Rp.: Sol. Moxifloxacini 0,5%-5 ml

D.S. По 1 капле в конъюнктивальный

мешок 3 раза в день 5 дней

**СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

Сульфаниламидные препараты (синоним сульфаниламиды) — синтетические химиотерапевтические средства широкого спектра действия из группы производных амида сульфаниловой кислоты (сульфаниламида).

**История открытия**

1. Химиотерапевтическая активность сульфаниламидных препаратов была обнаружена в начале 30-х годов XX в.
2. Сульфаниламидные препараты были открыты немецкой корпорацией «И.Г.Фарбениндустри» в ходе исследований азокрасителей - синтетических красителей, в структуру которых входит сульфаниламид.
3. Первым препаратом этой группы, получившим практическое применение в медицине, был пронтозил, или *красный стрептоцид.*
4. Вскоре было установлено, что действующим началом *красного стрептоцида* является образующийся при метаболизме сульфаниламид (стрептоцид, *белый стрептоцид).*
5. В 1935 ученые Пастеровского института (Франция) установили, что антибактериальным действием обладает именно сульфаниламидная часть молекулы пронтозила, а не структура, придающая ему окраску.
6. За открытие пронтозила (известного также как красный стрептоцид) и его лекарственных свойств Домагк в 1939 был награжден Нобелевской премией в области физиологии и медицины.

**КЛАССИФИКАЦИЯ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Сульфаниламидные ЛП

ЛП, разной продолжительности действия комбинированные с триметопримом

ЛП, применяемые для разорбтивного действия

ЛП для местного применения

ЛП, действующие в просвете кишечника

**Препараты, применяемые для резорбтивного действия**

***(хорошо всасывающиеся из ЖКТ)***

**-*короткого действия (Т1/2 - 8 ч.)***

1. стрептоцид
2. норсульфазол
3. сульфадимезин
4. этазол
5. сульфазоксазол

***-средней длительности (Т1/2- 8 - 20 ч.)***

1. сульфаметоксазол

***-длительного действия (Т1/2 - 24-48 ч.)***

1. сульфапиридазин
2. сульфадиметоксин

**-*сверхдлительного действия (Т1/2* >65 *ч.)***

1. сульфален (келфизин, меглюмин)

**Препараты, действующие в просвете кишечника** ***(плохо всасывающиеся из ЖКТ)***

* Сульгин, фталилсульфатиазол (фталазол), фтазин, сульфагуанидин.
* Препараты, комбинированные с 5- аминосалициловой кислотой (сульфасалазин)

**Препараты для местного применения**

* Сульфацил натрия
* Сульфазина серебряная соль
* Сульфатиазол серебра.

Препараты серебра, медленно высвобождаясь, оказывают бактерицидное действие (за счет связывания с ДНК), не зависящее от концентрации ПАБК в области применения. Они активны против многих возбудителей раневых инфекций - Staphylococcus spp., P. aeruginosa, E. coli, Proteus spp., грибов Candida.

**Механизм действия сульфаниламидных препаратов**

Обусловлен тем, что они блокируют процесс синтеза дигидрофолиевой кислоты на стадии образования из дигидроптеридина и парааминобензойной кислоты (ПАБК) с участием фермента дигидроптероатсинтетазы (дигидрофолатсинтетазы).

Нарушение синтеза дигидрофолиевой кислоты происходит, прежде всего, в результате включения СА вместо ПАБК, т.к. по химической структуре СА обладают сходством с ПАБК.

В результате этого происходит образование аналогов дигидрофолиевой кислоты, не обладающих свойственной ей биологической активностью.

В конечном итоге нарушение образования дигидрофолиевой кислоты под влиянием СА приводит к снижению образования тетрагидрофолиевой кислоты и обусловленному этим угнетению биосинтеза нуклеотидов и задержке развития и размножения микроорганизмов.

Сульфаниламиды обладают бактериостатическим эффектом

Этими особенностями механизма действия объясняется тот факт, что к CA проявляют чувствительность только те микроорганизмы, в которых происходит процесс синтеза дигидрофолиевой кислоты. Микроорганизмы и клетки макроорганизма, утилизирующие готовую дигидрофолиевую кислоту из внешней среды, к действию CA не чувствительны.

При избытке в среде ПАБК и ее производных, например, прокаина, бензокаина и др., а также метионина, фолиевой кислоты, пуриновых и пиримидиновых оснований антимикробная активность СА снижается. Уменьшение активности в присутствии гноя и раневого отделяемого связано с высоким содержанием в этих субстратах ПАБК и других антагонистов сульфаниламидных препаратов.

**Механизм действия сульфаниламидных препаратов комбинированных с триметопримом**

* Антимикробный эффект СА усиливают препараты (например, триметоприм), угнетающие превращение дигидрофолиевой кислоты в фолиевую (тетрагидрофолиевую) кислоту за счет ингибирования фермента дигидрофолатредуктазы.
* При одновременном применении СА с триметопримом синтез тетрагидрофолиевой кислоты нарушается на двух последовательных стадиях — на стадии образования дигидрофолиевой кислоты (под влиянием СА) и на стадии превращения последней в тетрагидрофолиевую (под влиянием триметоприма), в результате чего развивается бактерицидный эффект.

**СУЛЬФАНИЛАМИД (СТРЕПТОЦИД)**

Один из первых антимикробных препаратов сульфаниламидной структуры, от которого произошло название всего данного класса.

Сейчас не используется для резорбтивного применения ввиду низкой эффективности и токсичности.

Выпускается в виде порошка для наружного применения.

**Спектр активности**

* Изначально сульфаниламиды были активны в отношении широкого спектра грамположительных *(S.aureus, S.pneumoniae* и др.) и грамотрицательных (гонококки, менингококки, *H.influenzae, E.coli, Proteus* spp., сальмонеллы, шигеллы и др.) бактерий.
* В настоящее время многие штаммы стафилококков, стрептококков, пневмококков, гонококков, менингококков, энтеробактерий характеризуются высоким уровнем приобретенной резистентности.
* Природной устойчивостью обладают энтерококки, синегнойная палочка и большинство анаэробов.

Rp.: Sulfanilamidi 2,0

D.t.d. N.2

S. Наносить на пораженную

поверхность 2 раза в день.

Rp.: Ung. Sulfanilamidi 10%-20,0

D.S. Наносить на пораженную

поверхность 2 раза в день.

**СУЛЬФАЛЕН**

1. Сульфаниламид сверхдлительного действия (Т1/2 - 80 ч).
2. Так же, как и препараты длительного действия, часто вызывает синдромы Стивенса-Джонсона или Лайелла. У детей не применяется.

Дозировка

* Внутрь - в 1-й день 1,0 г, в последующие по 0,2 г в один прием, либо 2,0 г один раз в неделю за 1 ч до еды.

Форма выпуска

* Таблетки по 0,2 г.
* В настоящее время не рекомендуется к использованию.

Rp.: Tabl. Sulfaleni 0,2 N.10

D.S. Внутрь по 1 таблетке

1 раз в день за 30 минут

до еды 7-10 дней.

**ФТАЛИЛСУЛЬФАТИАЗОЛ (ФТАЛАЗОЛ)**

* Практически не всасывается в ЖКТ.
* Создает высокие концентрации в просвете кишечника.
* Раньше широко использовался при кишечных инфекциях, в том числе при шигеллезе.
* *В настоящее время большинство штаммов шигелл и других возбудителей кишечных инфекций устойчивы.*

Rp.: Tabl. Phthalylsulfathiazoli 0,5 N.30

D.S. Внутрь по 2 таблетки

3 раза в день 7 дней.

**КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ СУЛЬФАНИЛАМИДОВ С ТРИМЕТОПРИМОМ (КО-ТРИМОКСАЗОЛ)**

1. На фоне сокращения использования сульфаниламидов широкое распространение получили комбинированные препараты, содержащие сульфаниламид (сульфаметоксазол) в сочетании с триметопримом.
2. Последний является антиметаболитом фолиевой кислоты и обладает медленным бактерицидным действием.
3. По антимикробному спектру близок к сульфаниламидам, но активность в 20-100 раз выше.

***Выбор сочетаний предусматривает:***

* потенцирование активности по сравнению с действием одного препарата в монотерапии;
* расширение спектра действия, включая активность и в отношении резистентных штаммов к тому или другому компоненту в сочетании;
* возможность снижения частоты развития лекарственной устойчивости к определенной группе антимикробных препаратов;
* улучшение переносимости лекарств, уменьшение частоты и тяжести побочных реакций, в первую очередь за счет снижения лечебных доз препарата

**Ко-тримоксазол спектр активности**

|  |  |
| --- | --- |
| Грам (+) кокки: | * Стрептококки, кроме БГСА; /-Стафилококки, включая PRSA. |
| Грам (-) кокки: | * Менингококки, *М. catarrhalis.* |
| Грам (-) палочки: | * Энтеробактерии - *Е. coli,* сальмонеллы, клебсиеллы и др.; * шигеллы, как правило, устойчивы; * бруцеллы; * *Н. influenzae, Н. ducreyi;* * Неферментирующие бактерии - *В. cepacia, S. maltophilia.* |
| Нокардии.  Токсоплазмы.  Пневмоцисты. |  |
| *Не действует на энтерококки, синегнойную палочку, гонококки и анаэробы.* | |

***Фармакокинетика***

* Быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ,
* Создает высокие концентрации в бронхиальном секрете, желчи, внутреннем ухе, моче, предстательной железе.
* Проникает через ГЭБ, особенно при воспалении оболочек мозга.
* Выводится преимущественно с мочой.
* Т1/2 сульфаметоксазола -10-12 ч, триметоприма - 8-10 ч.

***Нежелательные реакции***

* Одним из наиболее частых проявлений аллергии на сульфаниламиды, является генерализованная макулопапулезная сыпь (1-4% пациентов).
* В ряде случаев сыпь может служить начальным проявлением синдрома Стивенса-Джонсона.
* Наиболее серьезные - многоформная эритема, синдромы Стивенса-Джонсона, Лайелла.
* *Гематологические реакции:* лейкопения, агранулоцитоз, гипопластическая анемия, тромбоцитопения, панцитопения.
* *ЦНС:* головная боль, головокружение, вялость, спутанность сознания, дезориентация, эйфория, галлюцинации, депрессия.
* *Почки:* кристаллурия, гематурия, интерстициальный нефрит, некроз канальцев.
* *Гиперкалиемия.*
* *Асептический менингит*(чаще у пациентов с коллагенозами).
* *Диспептические явления* (тошнота, рвота), диарея.

**Токсический эпидермальный некролизис (ТЭН) или синдром Лайелла**

* ТЭН - острое заболевание, характеризующееся лихорадкой, образованием пузырей с отторжением эпидермиса более чем на 30% поверхности тела и поражением внутренних органов.
* При ТЭН отмечается наиболее высокая летальность - 30-40%.

**Синдром Стивенса-Джонсона (ССД)**

* Характерно поражение слизистых оболочек (до 90%), конъюнктивы (85%), развитие полостных элементов (пузырьков, реже пузырей).
* Однако для ССД, в отличие от ТЭН, характерно отторжение эпидермиса не более чем на 10% поверхности тела.
* Лихорадка и гриппоподобные симптомы часто на 1-3 суток предшествуют поражению кожи и слизистых.
* Вовлечение внутренних органов прогностически неблагоприятно, летальность составляет 5-6%.

***Показания***

* Пневмоцистная пневмония (лечение и профилактика при СПИДе).
* Внебольничные инфекции МВП (при уровне резистентности Е. coli в регионе менее 15%).
* Кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез) в регионах с низким уровнем резистентности.
* Стафилококковые инфекции (препарат второго ряда).
* Инфекции, вызванные S. *maltophilia, В. cepacia.*
* Нокардиоз.
* Бруцеллез.
* Токсоплазмоз.

***Дозировка***

Взрослые

* Внутрь - при инфекциях легкой/средней степени тяжести по 0,96 г каждые 12 ч; для профилактики пневмоцистной пневмонии - 0,96 г один раз в день.
* Внутривенно капельно - при тяжелых инфекциях (включая вызванных S. *aureus, S. maltophilia, В. cepacia)* 10 мг/кг/сут (по триметоприму) в 2-3 введения; при пневмоцистной пневмонии - 20 мг/кг/сут в течение 3 недель.

***Противопоказания***

* Аллергические реакции на сульфаниламидные препараты, фуросемид, тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы и производные сульфонилмочевины.
* Не следует применять у детей до 2 мес. Исключение составляет врожденный токсоплазмоз, при котором сульфаниламиды применяются по жизненным показаниям.
* Почечная недостаточность.
* Тяжелые нарушения функции печени.

**Предупреждения**

* ***Аллергия.*** Является перекрестной ко всем сульфаниламидным препаратам. Учитывая сходство химической структуры, сульфаниламиды нельзя применять у пациентов с аллергией на фуросемид, тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы и производные сульфонилмочевины.
* ***Беременность.*** Поскольку сульфаниламиды проходят через плаценту, а в исследованиях на животных выявлено их тератогенное действие на плод, применение при беременности не рекомендуется.
* ***Кормление грудью.*** Сульфаниламиды проникают в грудное молоко и могут вызвать ядерную желтуху у детей, находящихся на грудном вскармливании,

а также гемолитическую анемию у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Rp.: Tabl. Co-trimoxazoli 0,48 N.20

D.S. Внутрь по 1 таблетке

2 раза в день 10 дней.

Rp.: Sol. Co-trimoxazoli 9,6%-5 ml

D.t.d. N.20 in amp.

S. Внутривенно, предварительно

разведя содержимое 2 ампул в

250 мл раствора для инфузий,

по 10 мл 2 раза в день 5 дней.

Rp.: Susp. Co-trimoxazoli 4,8%–100 ml

D.S. Внутрь по 20 мл 2 раза в день 5 дней

**ГРУППА НИТРОФУРАНОВ**

По химическому строению нитрофураны — это 5-нитро-2-фурфулиденгидразоны или 5- нитро-2-фурил (бета-акрилиден) гидразоны (производные 5-нитрофурана)

Являются вторым после сульфаниламидов классом синтетических антибактериальных препаратов, предложенным для широкого медицинского применения.

**Классификация**

* Нитрофурал (фурацилин),
* Нитрофурантоин (фурадонин),
* Фуразолидон,
* Нифуроксазид (энтерофурил),
* Фуразидин (фурагин, фурамаг),
* Нифурантел (макмирор).

**Нитрофураны**

*Спектр активности*

* К антибактериальному действию нитрофуранов чувствительны грамотрицательные бактерии *(Escherichia coli, Shigella spp., Salmonella spp., Proteus spp., Klebsiella spp., Aerobacter faecalis, Aerobacter aerogenes, Vibrio cholerae, Haemophillus spp.);* грамположительные бактерии(*Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Corynebacterium spp.)*;некоторые протозоа *(Trichomonas vaginalis, Lamblia intestinalis, Entamaeba hystolytica).*
* Нитрофурановые лекарственные препараты неактивны или слабо активны в отношении псевдомонад, анаэробных бактерий.
* Лекарственная устойчивость микроорганизмов развивается значительно медленнее, чем к антибиотикам. В отношении вирусов не активны.
* Нитрофурал (фурацилин) действует в основном на грамположительные и грамотрицательные бактерии, фуразолидон наиболее активен в отношении грамотрицательных бактерий, трихомонад и лямблий.

**Механизм действия**

1. Нитрогруппа, расположенная в 5-м положении фуранового кольца, является ключевым структурным элементом, обеспечивающим антибактериальное действие нитрофуранов. Антибактериальная активность нитрофурановых препаратов проявляется после их взаимодействия с нитроредуктазами бактериальных агентов, которое сопровождается продукцией радикальных нитроанионов.
2. Нитрофурановые лекарственные препараты конкурентно акцептируют ионы водорода при переносе электронов с флавиновых ферментов на цитохром, блокируя энергообразованне в клетке бактериальных агентов.
3. Они также ингибируют активность альдолаз, дегидрогеназ, транскетолаз и синтез определенных макробелковых комплексов. В результате их действия нарушаются процессы роста и деления клетки, репарации клеточной мембраны бактерий.
4. Лекарственные препараты нитрофурановой группы ингибируют биосинтез как ДНК, так и РНК микроорганизмов.
5. Большинство производных нитрофуранов, является мощным мутагеном бактерий, его мутагенная активность в 10 раз превосходит эффект бензопирена. Однако показано, что на клетки макроорганизма нитрофураны не оказывает существенного мутагенного действия.
6. Препараты в терапевтических дозах оказывает бактериостатическое, а в высоких дозах — бактерицидное действие.
7. Устойчивость микроорганизмов к нитрофуранам развивается медленно и зависит от вида возбудителя и свойств препарата.

*Фармакокинетика*

* При приеме внутрь нитрофураны хорошо и быстро всасываются (кроме нифуроксазида).
* Не создают высоких концентраций в крови и тканях (включая почки), так как быстро выводятся из организма (период полувыведения в пределах 1 ч).
* Нитрофурантоин и фуразидин накапливаются в моче в высоких концентрациях, фуразолидон - 5% от дозы, так как в значительной степени метаболизируется.
* Нифуроксазид не всасывается в пищеварительном тракте и полностью выводится с калом.

***Показания***

* Назначают в основном наружно и внутрь.
* Наружно нитрофурал (фурацилин) применяют как антисептик для лечения гнойно-воспалительных поражений кожи и слизистых оболочек, промывание ран и полостей.
* Внутрь препараты данной группы назначают в качестве химиотерапевтических средств для лечения главным образом инфекций желудочно- кишечного тракта, лямблиоз, трихомонадоз (фуразолидон, нифурантел), кишечных инфекций (острая инфекционная диарея, энтероколит) - нифуроксазид и инфекций нижних отделов мочевых путей (острые циститы, уретриты), для профилактики инфекционных осложнений при урологических операция, цистоскопии, катетеризации мочевого пузыря - нитрофурантоин (фурадонин), фуразидин (фурамаг).

***Нежелательные реакции***

*ЖКТ:* тошнота, рвота, диарея.

*Печень:*транзиторное повышение активности трансаминаз, холестаз, гепатит.

*Аллергические реакции:* сыпь, эозинофилия, лихорадка, артралгия, миалгия, волчаночноподобный синдром, редко - анафилактический шок.

*Нервная система:*головокружение, головная боль, общая слабость, сонливость, периферические полинейропатии (невралгии и невриты).

*Гематологические реакции:*лейкопения, мегалобластная или гемолитическая анемия.

***Противопоказания***

* Аллергические реакции на нитрофураны.
* Почечная недостаточность.
* Тяжелая патология печени (фуразолидон).
* Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
* Беременность - III триместр.
* Новорожденным.

**ФУРАЗОЛИДОН**

1. Используют как химиотерапевтическое средство при кишечных инфекциях (бактериальной дизентерии, паратифе, пищевых токсикоинфекциях), а также при трихомонозе и лямблиозе.
2. При кишечных инфекциях препарат назначают внутрь (после еды) взрослым по 0,1—0,15 4 раза в день в течение 5—10 дней. Детям дозы уменьшают в соответствии с возрастом.
3. При трихомонадном кольпите фуразолидон назначают внутрь по 0,1 3-4 раза в день в течение 3 дней и одновременно вводят во влагалище 5-6 гпорошка, содержащего фуразолидон с молочным сахаром в отношении 1:400 или 1:500, а в прямую кишку — свечи, содержащие по 0,004-0,005фуразолидона. Интравагинально и ректально препарат вводят ежедневно в течение 1-2 недель. При трихомонадном уретрите у мужчин фуразолидон назначают внутрь по 0,1 4 раза в день в течение 3 дней.
4. При лямблиозе препарат применяют внутрь взрослым по 0,1 4 раза в день, детям в суточной дозе из расчета 10 *мг/кг* (в 3-4 приема). Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 0,2*;* суточная 0,8 *.*
5. **Форма выпуска**: таблетки по 0,05*.*

Rp.: Tabl. Furazolidoni 0,05 N.20

D.S. Внутрь по 2 таблетке

4 раза в день 5 дней.

**НИТРОФУРАНТОИН (ФУРАДОНИН)**

Применяют при инфекциях мочевых путей (пиелитах, циститах, уретритах) и для предупреждения инфекционных осложнений при урологических операциях и манипуляциях.

Назначают внутрь взрослым по 0,1-0,15 3-4 раза в день. Продолжительность курса лечения 5-8 дней. Детям препарат назначают из расчета 5—8 *мг/кг* в сутки (в 3—4 приема).

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 0,3; суточная 0,6 *.*

**Форма выпуска**: таблетки по 0,05 и таблетки, растворимые в кишечнике, по 0,03 (для детей) и 0,1*.*

Rp.: Tabl. Nitrofurantoini 0,1 N.20

D.S. Внутрь по 1 таблетке

4 раза в день 5 дней

**НИТРОФУРАЛ (ФУРАЦИЛИН)**

Применяют в основном наружно в виде 0,02% (1:50 000) водного раствора для лечения гнойных ран, пролежней, язв, ожогов II и III степени, для промывания плевральной полости после отсасывания гноя при эмпиеме плевры, а также для промывания придаточных полостей носа.

Для лечения конъюнктивитов фурацилин используют в виде глазных капель. При блефаритах края век смазывают 0,2% фурацилиновой мазью. Спиртовой раствор фурацилина 0,066% (1:1500) применяют при хронических гнойных отитах.

Формы выпуска: порошок, таблетки по 0,02 для приготовления растворов для наружного употребления, мазь 0,2%.

Rp.: Tabl. Nitrofurali 0,02 N.20

D.S. Для полоскания горла, предварительно растворив 1 таблетку

в 100 мл воды

Rp.: Ung. Nitrofurali 0,2% -25,0

D.S. Наносить на пораженные

участки кожи 3 раза в день.

Rp.: Sol. Nitrofurali 0,02% -250 ml

D.S. Для промывания гнойных ран

**ФУРАЗИДИН (ФУРАМАГ)**

Применяют при инфекциях, вызванных чувствительными к фуразидину микроорганизмами: урогенитальные инфекции (острые циститы, уретриты), инфекции кожи и мягких тканей, тяжелые инфицированные ожоги, гинекологические инфекции.

Профилактически можно применять при урологических операциях, цистоскопии, катетеризации.

**Форма выпуска**: капсулы по 25 и 50 мг.

Rp.: Caps. Furazidini 0,05

D.t.d. N.30

S. Внутрь по 1 капсуле

3 раза в день 7 дней.

1. **НИФУРОКСАЗИД (ЭНТЕРОФУРИЛ)**
2. Нифуроксазид — 4 — гидроксибензойной кислоты [(5- нитро-2-фурантил) метилен] гидразид (C12H9N3O5) — является кишечным антисептиком местного действия, который не всасывается из кишечника и не оказывает системного действия.
3. Нифуроксазид оказывает прямое антибактериальное действие на возбудителей кишечных инфекций и активные условно-патогенные микроорганизмы: *Camliylobacter jejuni; Citrobacter spp.; Clostridium difficile; Klebsiella spp., Enterobacter spp., Escherichia coli, Salmonella spp., Shigella spp., Proteus spp., Yersinia enterocolitica, Vibrio cholera, Staphylococcus aureus, Streptococcus faecalis, Haemophilus influenzae.*

***Фармакокинетика***

После приема внутрь практически не абсорбируется из ЖКТ в систему кровообращения и не оказывает общего действия на организм. Выводится с калом.

***Показания***

1. Диарея (острая и хроническая), вызванная грамположительными (стафилококками и стрептококками), а также некоторыми грамотрицательными (Salmonella, Shigella, Klebsiella, Escherichia coli) бактериями,
2. Диарея при пищевых интоксикациях, хроническом аутоиммунном гастрите;
3. Диарея, обусловленная антибиотикотерапией, изменениями естественной бактериальной флоры толстого кишечника различной этиологии, заболевания, сопровождающиеся диареей.
4. Токсическая диарея, вызванная грамотрицательными бактериями (Salmonella, Shigella, Klebsiella, Escherichia coli) у детей старше 2 мес.

***Противопоказания***

Гиперчувствительность (в т.ч. к производным 5-нитрофурана); у детей — недоношенность и возраст младше 2 месяцев.

***Состав и форма выпуска***

1. Таблетки, покрытые оболочкой 1 таб. -100 мг или 200 мг. В блистере 24 шт.
2. Суспензия для приема внутрь 4 % - 5мл - 220 мл.
3. *Способ применения и дозы*
4. *Внутрь.*таблетки: взрослым и детям старше 6 лет по 2 табл. (200 мг) - 4 раза в сутки каждые 6 ч. Курс 6 дней.
5. Суспензия; взрослым и детям старше 6 лет по 5 мл (1 мерной ложке) 4 раза в сутки; детям 2-6 мес. по 2,5 мл 2 раза в сутки или 5 мл 2 раза в сутки, от 6 мес. до 6 лет по 5 мл 3 раза в день каждые 8 ч.

Rp.: Caps. Nifuroxazidi 0,2

1. D.t.d. N.28
2. S. Внутрь по 1 капсуле
3. 4 раза в день 6 дней.

Rp.: Susp. Nifuroxazidi 4%-90 ml

1. D.S. Внутрь по 5 мл 3 раза
2. в день 5 дней

**ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОКСАЛИНА**

**Хиноксидин** (таблетки),

**Диоксидин** (внутривенно, внутрь полостей).

Препараты обладают бактерицидным действием и применяются при тяжелых формах гнойнонекротических процессов.

**Спектр действия - широкий:** протей, синегнойная палочка, палочка Фридлендера, кишечная палочка, стафилококк, стрептококки, стафилококки, возбудители газовой гангрены и дизентерии. Действует на штаммы, устойчивые к антибиотикам и сульфаниламидам.

**Применяются:**

* Инфекций мочевыводящих путей
* Желчевыводящих путей
* Легких и плевры
* Сепсис
* Местное применение при ожогах и язвах.
* В детской практике не показаны.

**Побочное действие:**

* Диспептические расстройства
* Аллергии
* Судороги икроножных мышц