

# Химиотерапевтическ ие средства

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ  
СРЕДСТВА

# Сульфаниламидные средства

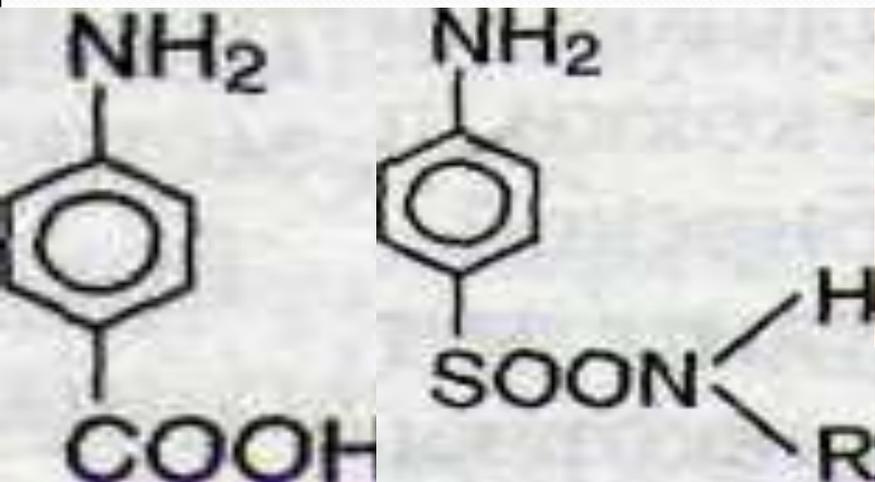
Химически сульфаниламидные средства (СА) - производные амида сульфаниловой кислоты

## Классификация

- 1. СА для резорбтивного действия по продолжительности делятся на:
  - препараты короткого действия **стрептоцид (Streptocidum)**, **сульфацил-натрия (Sulfacyl-sodium)** - действуют 4-6 часов (назначают 4-6 раз в день).
  - средней длительности действия **сульфаметоксазол (Sulfamethoxazole)**. Действуют 12 часов (назначают 2-3 раза в день)
  - длительного действия – **сульфадиметоксин (Sulfadimethoxine)**. Действуют 24-48 часов (назначают 1 раз в сутки).
  - сверхдлительного действия, с периодом полувыведения более 100 час - **сульфален (Sulfalene)**.
- СА, плохо всасывающиеся из ЖКТ - **фталазол (Phthalazolum)**, **Сульфагуанидин (Sulfaguanidine)** син. **сульгин**.
- СА для наружного применения – **сульфацил-натрий, стрептоцид, сульфатиазол\* серебра (Sulfathiazole\* silver)** син. **аргосульфан**.
- Комбинированные препараты с триметопримом - **ко-тримоксазол (Co-trimoxazole)** син. **бисептол, бактрим**



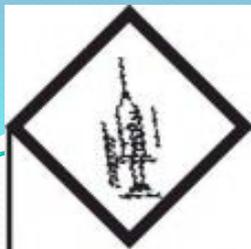
# Сульфаниламидные средства



Параамино-  
бензойная  
к-та (ПАБК)

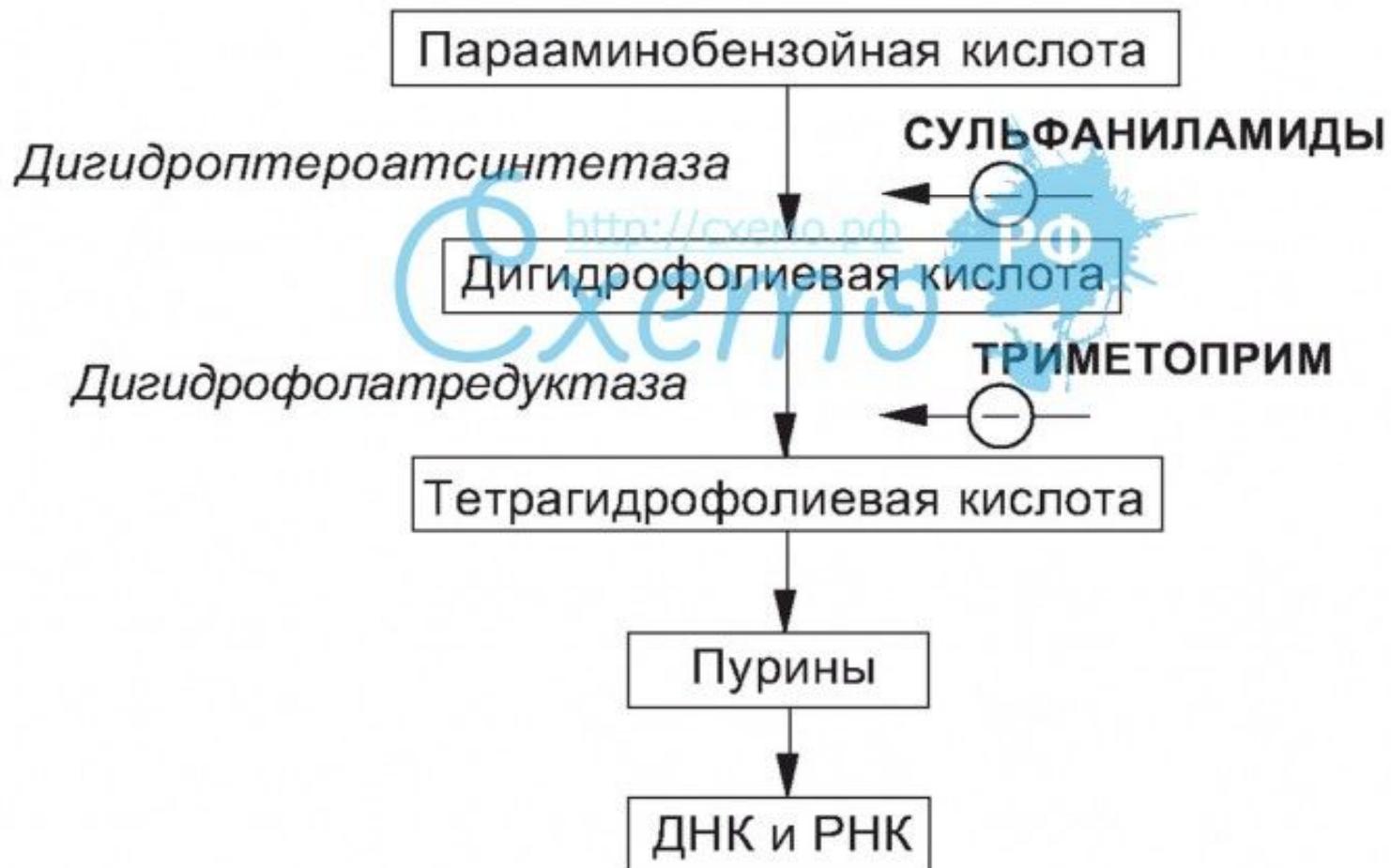
Сульфаниламид

Механизм д-я: Для размножения м/о необходима ПАБК (из нее м/о синтезируют фолиевую кислоту). СА похожи по строению на ПАБК и захватываются микроорганизмами, но размножение микроорганизма нарушается → задержка роста и размножения, т.е. бактериостатическое действие.

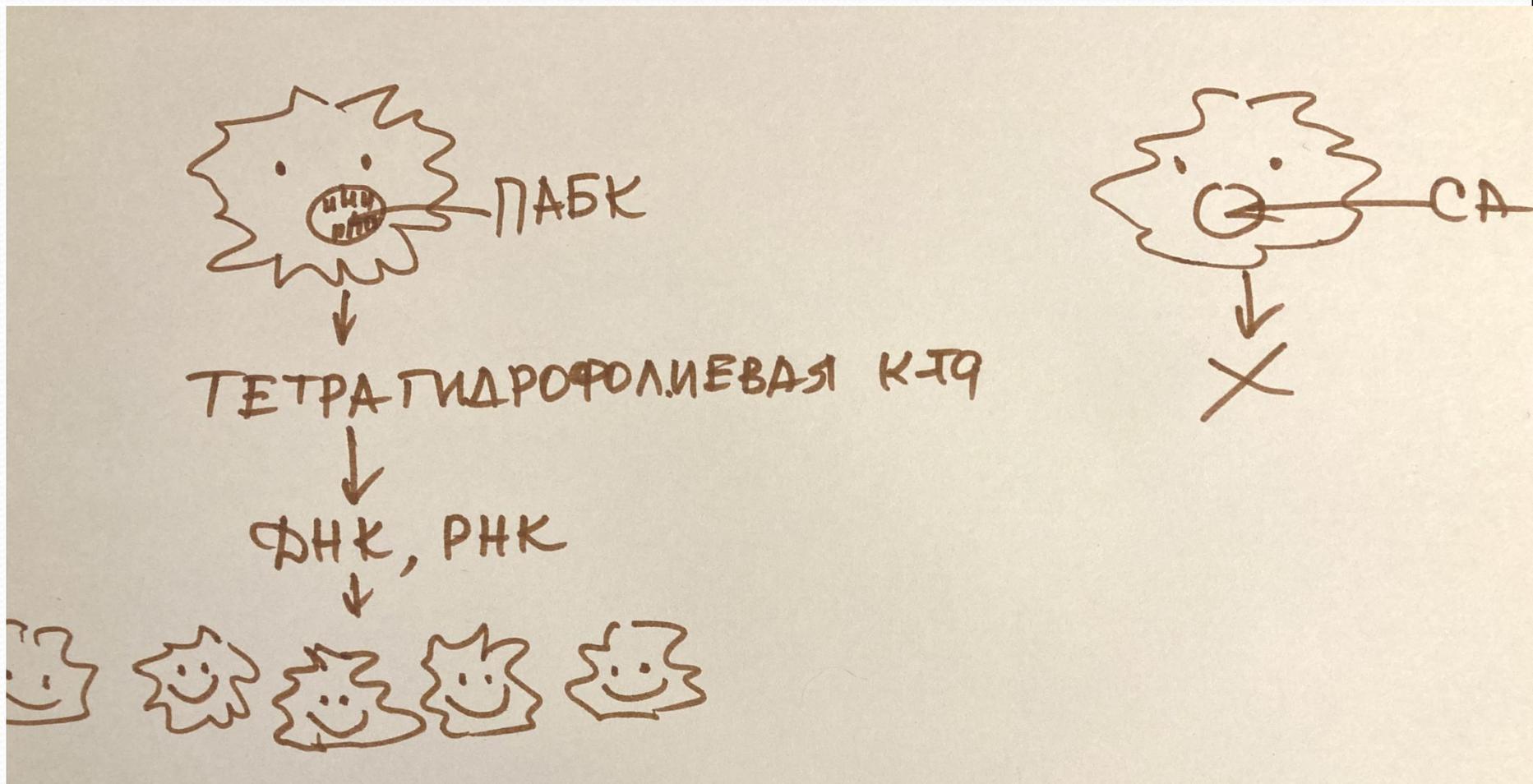


# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СУЛЬФАНИАМИДОВ

## Конкурентный антагонизм с ПАБК



# Механизм действия СА



# средства

- Спектр действия– широкий: кокки, (менингококки, стрептококки, пневмококки, гонококки), кишечная палочка, шигеллы, возбудитель сибирской язвы, дизентерии, дифтерии, чумы; хламидии; простейшие- токсоплазмы, малярийный плазмодий.

## Фармакокинетика:

Всасываются в тонком кишечнике.

В крови связываются с белками (12-99%) и могут вытеснять из связи с ними лекарственные средства: неодикумарин, варфарин увеличивая их противосвертывающий эффект; антидиабетические средства, усиливая гипогликемию и др.

# Сульфаниламидные средства

## Показания к применению:

- инфекции дыхательных путей (пневмонии, бронхиты, фарингит, тонзиллит);
- инфекции мочевыводящих путей (бисептол);
- кишечные инфекции, неспецифический язвенный колит — применяют препараты плохо всасывающиеся в кишечнике;
- глазные инфекции - применяют хорошо растворимые препараты (сульфацил-натрия);
- при фарингите -«Ингалипт»;
- при кожных инфекциях – линимент, мазь и присыпка стрептоцида, сульфатиазол серебра (мазь «арголульфан»).

## Побочные эффекты:

- диспептические явления;
- кристаллурия;
- аллергические сыпи;
- гемолитическая анемия;
- невриты;
- тромбоцитопения, агранулоцитоз;
- дисбактериоз.

## Противопоказания:

- индивидуальная непереносимость;
- болезни системы крови;
- болезни почек;
- острый гепатит;
- недоношенные, новорожденные, дети раннего возраста;
- беременные.

# Комбинированные препараты сульфаниламидов с триметопримом

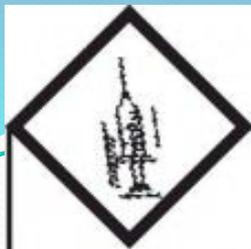
Ко-тримоксазол (Co-trimoxazole) син. бисептол,  
бактрим —



- Состав:

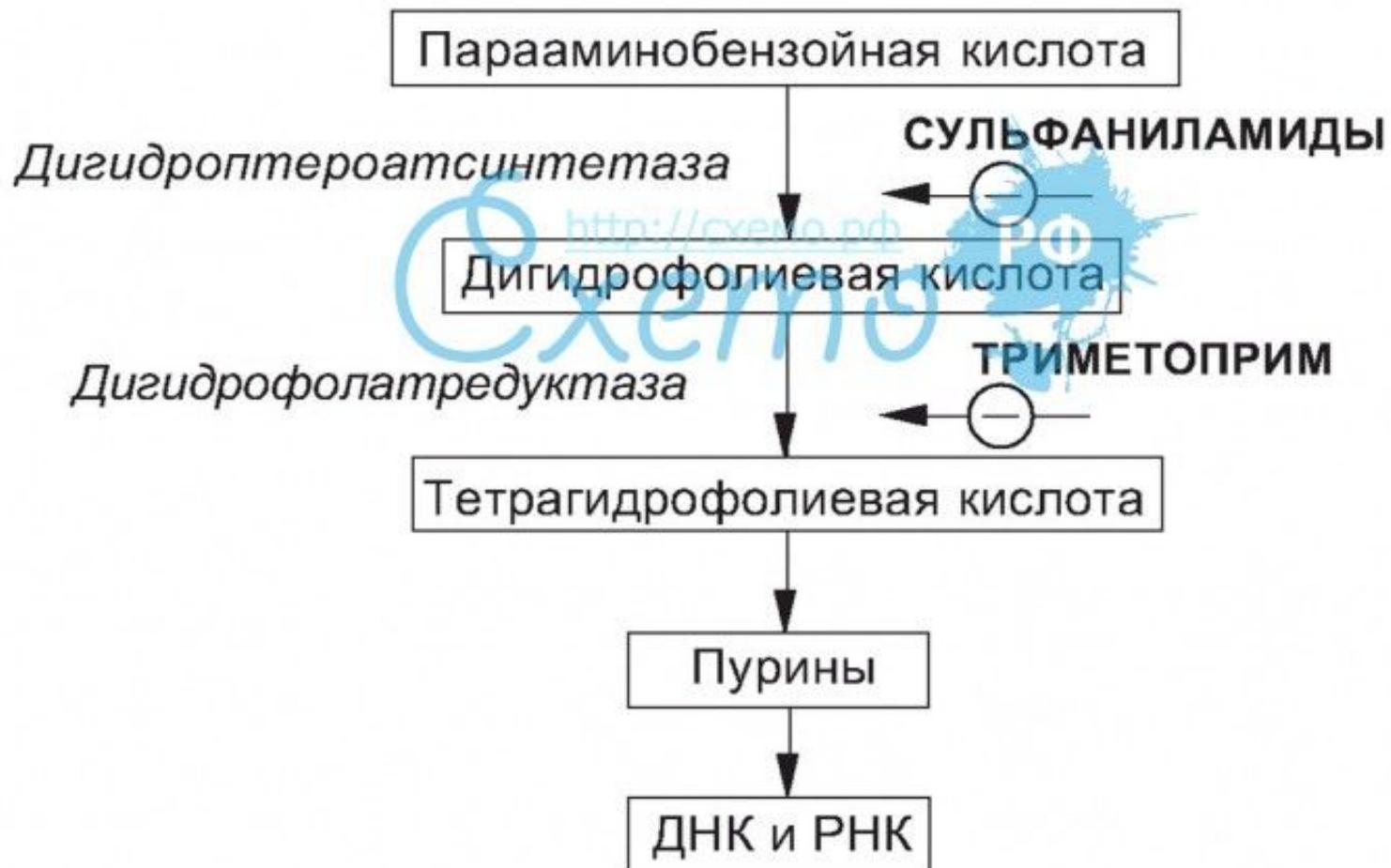
сульфаметоксазол - (СА длительность действия — 12 ч) + триметоприм - синергист СА, нарушающий метаболизм фолиевой кислоты по другому механизму.

- При совместном приёме обмен фолиевой кислоты нарушается на двух уровнях, действие СА усиливается. Поэтому комбинированные действуют бактерицидно; к ним реже развивается резистентность м/о.



# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СУЛЬФАНИАМИДОВ

## Конкурентный антагонизм с ПАБК



# Комбинированные препараты сульфаниламидов с триметопримом

- Ко—тримоксазол хорошо всасывается в ЖКТ.
- Высокие концентрации в спинномозговой жидкости, легких, почках, предстательной железе, желчи, костной ткани.
- Выделяется в основном почками в неизмененном виде.
- Показания: 1-2 раза в сутки при пневмонии, инфекциях дыхательных путей (обострении хронического бронхита), среднем отите, синуситах, пиелонефрите, цистите, уретрите, простатите, холецистите, холангите, инфекциях желудочно-кишечного тракта, кожи и мягких тканей, скарлатине, токсоплазмозе.
- Триметоприм угнетает использование фолиевой кислоты в макроорганизме (нужна для деления клеток), обладает малой избирательностью действия, поэтому нарушает кроветворение, регенерацию и трофику тканей, функции ЖКТ, почек и печени, оказывает тератогенное действие.
- Противопоказания: беременность, кормление грудью, детский возраст (до 2 месяцев — для перорального, до 6 лет — для парентерального введения) печеночная или почечная недостаточность,  $V_{12}$ -дефицитная анемия, агранулоцитоз, лейкопения, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы,.

# нитрофурана

Механизм противомикробного действия: повреждают ДНК микроорганизмов.

Спектр действия - широкий. Действуют на кишечную палочку, шигеллы, сальмонеллы, энтерококки, стафилококки, холерный вибрион, хламидии.

Помимо бактерий, действуют на трихомонады, лямблии.

Устойчивы к нитрофуранам протей, синегнойная палочка.

Побочные эффекты нитрофуранов:

- диспепсические явления (для уменьшения рекомендуется запивать большим количеством воды);
- аллергические реакции (для уменьшения снизить дозу);
- повреждение почек;
- головная боль, головокружение;
- холестааз, желтуха, гепатит;
- повышение чувствительности к алкоголю.

# Производные нитрофурана

Нитрофурал\* (Nitrofur\*) син. Фурацилин-  
антисептик, эффективен в отношении  
грамположительных и грамотрицательных  
микроорганизмов, токсичен- применяют наружно.



- 0.02% и таб по 0.02 (промывание гнойных ран, пролежней, полостей, глаз и т.д.);
- 0.02% глазные капли;
- 0.067% спиртовой раствор при воспалении уха;
- фуропласт и лифузол - при ранах - образуют пленку на коже;
- фастин мазь 2% фурацилина, 1.6% синтомицина, 1% анестезина;
- внутрь табл. по 0.1 при бактериальной дизентерии, редко.

# Производные нитрофурана

Нитрофурантоин  
(Nitrofurantoin) син.  
Фурадонин и  
Фуразидин  
(Furazidin) син.  
Фурагин (Furaginum)

хорошо всасываются в  
ЖКТ, выделяются  
почками, создают там  
высокую  
концентрацию,  
эффективны при  
инфекциях  
мочевыводящих путей.



# Производные нитрофурана



Фуразолидон (Furazolidone) плохо всасывается в ЖКТ, действие в кишечнике - эффективен в отношении грамотрицательных микроорганизмов, трихомонад и лямблий.

Более активен и менее токсичен по сравнению с фурацилином, медленнее развивается резистентность.

Применяют при дизентерии, паратифе, пищевых токсикоинфекциях.

Сенсибилизирует организм к алкоголю (применяется в лечении алкоголизма).

# Производные нитрофурана

## Нифуроксазид (Nifuroxazide) син. энтерофурил



- Активен в отношении грамположительных микроорганизмов (стафилококков, стрептококков, клостридий) и грамотрицательных энтеробактерий (кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, клебсиелл, энтеробактер и др.).
- Не влияет на сапрофитную флору, не нарушает равновесия нормальной кишечной флоры.

Показания: острая и хроническая диарея инфекционного генеза.

Препарат менее токсичен, чем фуразолидон. Можно назначать детям с 1 месяца.

Побочное действие: аллергические реакции.

# Производные

## 8-ОКСИХИНОЛИНА

### Нитроксилин

- Спектр действия широкий
- Механизм действия: нарушает репликацию ДНК и РНК
- Хорошо всасывается в ЖКТ, выводится почками в неизменном виде.
- Применяют при инфекциях мочевыводящих путей.
- Побочные действия: диспепсия, рвота, аллергия, невриты



# Фторхинолоны

- **Спектр действия широкий.** Действуют бактерицидно на грамотрицательные бактерии (кишечную палочку, шигеллы, сальмонеллы, протей, гонококки, менингококки, синегнойную палочку, гемофильную палочку); стафилококки и др.; хламидии, микоплазмы,

## **Классификация фторхинолонов:**

- **I поколение:** ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин. Малоактивны в отношении стрептококков, пневмококков
- **II поколение:** левофлоксацин, спарфлоксацин. Спектр действия шире.

# Фторхинолоны

- Механизм действия- нарушается репликацию ДНК, РНК и синтез белков.
- Фармакокинетика: хорошо всасываются из ЖКТ, образуют достаточные концентрации в легких, почках, предстательной железе, фагоцитах. Хорошо проникают в клетки микроорганизмов и макроорганизма.



# Фторхинолоны



**Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin) син. ципролет, дифран** — спектра действия широкий с преимущественным влиянием на грамотрицательные микроорганизмы, на которые действует в фазе покоя и в фазе деления (на грамположительные бактерии - в фазе деления).

**Фармакокинетика.** Биодоступность 70%. Проникает через ГЭБ. Выводится почками (40—60% в неизменном виде) и через кишечник (15—30%);  $t_{1/2}$  — 3—4 ч. Высокая концентрация в желчи.

## Применение:

- при брюшном тифе и паратифах, бациллярной дизентерии, холере, остром гастроэнтерите, колите, инфекциях желчного пузыря и желчевыводящих путей;
- при инфекциях мочеполовой системы (пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит, гонорея);
- при инфекциях нижних дыхательных путей (пневмониях, бронхите), вызванных чувствительными микроорганизмами (не пневмококками или стрептококками);
- при инфекционных заболеваниях ЦНС (менингит);
- при инфекциях костной ткани, суставов, кожи и мягких тканей (инфицированные язвы, раны, ожоги, абсцессы), для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений;
- препарат резерва при лечении туберкулеза;
- в глазных каплях при кератите, конъюнктивите, блефарите;
- Ушные капли- при отите.

# Фторхинолоны



**Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin) син. ципролет, цифран** **Побочные эффекты ципрофлоксацина:**

- тошнота, рвота, метеоризм, диарея;
- нарушения функций печени;
- снижение артериального давления, тахикардия, аритмии;
- кристаллурия, альбуминурия, гематурия;
- фотосенсибилизация кожи;
- головная боль;
- возбуждение, тремор, судорожные реакции (фторхинолоны — антагонисты ГАМК);
- аллергические реакции.

**Противопоказан ципрофлоксацин, как и другие фторхинолоны:**

- детям до 18 лет; беременным и кормящим женщинам в связи с возможным неблагоприятным влиянием на развитие хрящевой ткани в период роста;
- при эпилепсии

## Фторхинолоны

- **Офлоксацин (Ofloxacin)** син. таривид активнее ципрофлоксацина в отношении грамположительных бактерий. Менее активен в отношении синегнойной палочки. Офлоксацин хорошо всасывается в кишечнике, биодоступность — 100%. Выводится почками в неизменном виде (94%).
- Показания- см. ципрофлоксацин, но не назначают препарат при энтеритах.

- **Норфлоксацин (Norfloxacin)** син. нолицин, нормакс  
Всасывается в кишечнике на 30—40%.
- Назначают внутрь 2 раза в сутки при инфекциях кишечника (шигеллез, сальмонеллез), острых и хронических инфекциях мочевыводящих путей, простатите, гонорее, инфекциях кожи и мягких тканей.
- В глазных каплях норфлоксацин применяют при конъюнктивите, кератите, блефарите, трахоме
- в ушных каплях — при наружном, среднем и внутреннем отите

# Фторхинолоны

**Левифлоксацин** быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь, прием пищи мало влияет на его абсорбцию. Медленно выводится из плазмы ( $T_{1/2}$  — 6–8 ч). Выведение через почки (более 85% принятой дозы).



## Показания

Терапия легкой и средней тяжести бактериальных инфекций, чувствительных к левифлоксацину, у взрослых.

## Таблетки

- Инфекции дыхательных путей (синусит, бронхита, внебольничная пневмония);
- инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит);
- инфекции кожных покровов и мягких тканей;
- инфекции брюшной полости;
- комплексное лечение лекарственно-устойчивых форм туберкулеза.

## Раствор для инфузий- в тяжелых случаях

- внебольничная пневмония;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит);
- септицемия/бактериемия, связанные с указанными выше показаниями;
- интраабдоминальная инфекция;
- комплексное лечение лекарственно-устойчивых форм туберкулеза.

# Производные 5- нитроимидазола

метронидазол, тинидазол, орнидазол.

## Спектр действия:

- анаэробные бактерии (бактероиды, *Clostridium difficile*, *Helicobacter pylori*);
- простейшие (амебы, трихомонады, лямблии).
- Не действуют на аэробные бактерии, спирохеты, микобактерии туберкулеза, грибы, вирусы.

Механизм действия: нитрогруппа производных 5-нитроимидазола является свободным радикалом, который повреждает ДНК анаэробных бактерий и простейших.

# НИТРОИМИДАЗОЛА

Метронидазол (Metronidazole) син. трихопол, клион.

Показания:

- в качестве противопротозойного средства при амебиазе, трихомониазе, лямблиозе;
- при инфекциях, вызванных бактероидами (анаэробные инфекции полости рта, дыхания, ЖКТ, кожи, ЦНС – абсцесс мозга и тазовые инфекции);
- псевдомембранозном колите (вызывается *Clostridium difficile*);
- ЯБЖ и ДК (для эрадикации *Helicobacter pylori*).

Фармакокинетика. Всасывается из ЖКТ практически полностью. Частично подвергается биотрансформации в печени. Выводится почками и через ЖКТ. Проникает через ГЭБ и плаценту.

Побочные эффекты метронидазола:

- тошнота, рвота; диарея;
- стоматит;
- металлический вкус во рту;
- головная боль;
- сыпь;
- нарушения системы крови;
- окрашивание мочи в темный цвет;
- дисульфирам - подобная реакция на прием алкоголя.



# Противотуберкулезные

## средства

***NB!** Клеточная оболочка микобактерий туберкулеза содержит миколовые кислоты, поэтому малопроницаема как для гидрофильных, так и для липофильных соединений. Поэтому на микобактерии туберкулёза не действует большинство противомикробных препаратов.*

- Различают противотуберкулезные средства I и II ряда.
- К противотуберкулезным средствам I ряда (основные противотуберкулезные средства) относят изониазид, стрептомицин, рифампицин, этамбутол. Это наиболее эффективные противотуберкулезные средства, которые действуют как на внеклеточные, так и на внутриклеточные микобактерии туберкулеза и хорошо проникают в каверны и казеозные очаги.
- Противотуберкулезные средства II ряда (резервные противотуберкулезные средства) — этионамид, ПАСК, канамицин, амикацин, ципрофлоксацин, по сравнению с препаратами I ряда, менее эффективны или более токсичны. Эти средства назначают:
  - при непереносимости основных противотуберкулезных препаратов;
  - лечении резистентных (устойчивых к лечению) форм туберкулеза;
  - в дополнение к препаратам I ряда для замедления развития резистентности микобактерий.

# Противотуберкулезные средства

Лечение туберкулеза обычно проводят в два этапа.

- Начальная (интенсивная) фазу терапии (направлена на прекращение размножения микобактерии и уменьшение их количества) продолжается в течении 3—4 месяцев, назначают одновременно не менее 4 препаратов.
- Фаза продолжения лечения, назначают 2—3 препарата, к которым микобактерии проявили наибольшую чувствительность.



# Противотуберкулезные средства

## а) Производные изоникотиновой кислоты

**Изониазид (Isoniazid).** Действует избирательно на микобактерии туберкулеза.

Механизм действия: нарушает синтез клеточной оболочки микобактерий.

Бактерицидное действие на делящиеся и бактериостатическое — на покоящиеся микобактерии.

Фармакокинетика: Хорошо проникает внутрь клеток, в спинномозговую жидкость, в плевральную жидкость. Эффективен в отношении микобактерии, которые находятся внеклеточно, внутри клеток (например, в макрофагах), в казеозных очагах.

Биотрансформация в печени. Дозы зависят от скорости биотрансформации у различных людей.

● Побочные эффекты изониазида:

● аллергические реакции;

● периферическая полинейропатия: нарушает метаболизм витамина В<sub>6</sub> (профилактика-назначают с В<sub>6</sub>);

● неврит зрительного нерва;

● бессонница, психотические реакции;

● судороги;

● нарушения функции печени;

● повышение артериального давления;

● гипергликемия.

Противопоказания: эпилепсия, острая печеночная недостаточность, выраженная артериальная гипертензия.

**Фтивазид и метагид** - менее эффективны, применяются при непереносимости изониазида.

**Этионамид (Ethionamide)** действует внеклеточные и внутриклеточные формы микобактерий туберкулеза и возбудителя проказы (нарушает синтез клеточной оболочки микобактерии).

Привыкание к нему микобактерий туберкулеза возникает быстро, поэтому его всегда применяют в сочетании с другими препаратами. Из ЖКТ всасывается хорошо. Этионамид довольно хорошо проникает через ГЭБ. Вводят препарат внутрь и ректально. Для внутривенных инъекций применяют этионамида гидрохлорид.

# Противотуберкулезные средства

## б) Антибиотики

**Рифамицин (Rifampicin)** - антибиотик широкого спектра действия.

Спектр действия: стрептококки, пневмококки, стафилококки (в том числе устойчивые к бензилпенициллину), менингококки, гонококки, гемофильную палочку, хламидии, легионеллы, микоплазмы, микобактерии лепры и туберкулеза.

Механизм действия: нарушает синтез РНК.

- Действие бактериостатическое, а в высоких концентрациях – бактерицидное. Эффективен в отношении внутриклеточных форм бактерий и микобактерии в казеозных очагах. Хорошо всасывается в ЖКТ; проникает через ГЭБ.

Назначают рифампицин внутрь или в/в при туберкулезе, а также при отитах, бронхитах, пневмониях, пиелонефрите, холецистите, остеомиелите, гонорее и лепре. К рифампицину быстро развивается устойчивость микобактерий. Поэтому препарат назначают только в комбинациях с другими противотуберкулезными средствами.

Побочные эффекты:

- тошнота;
- головокружение;
- нарушения функции печени, рифампицин – индуктор ферментов печени, поэтому при одновременном назначении других лекарственных средств (глюкокортикоидов, противозачаточных и др.) эффективность этих средств может снижаться;
- тромбоцитопения и лейкопения;
- аллергические реакции;
- окрашивание слезной жидкости, слюны, пота, мочи в оранжевый цвет;
- токсическое д-е на плод (не назначают в первые 3 месяца беременности).

**Стрептомицин (Streptomycin)** относится к аминогликозидам. Антибиотик широкого спектра действия; применяется при лечении чумы, бруцеллеза, туляремии. Был первым эффективным противотуберкулезным антибиотиком. К нему быстро развивается резистентность микобактерий.

- Стрептомицин (полярное соединение) плохо проникает в клетки и действует в основном на внеклеточные микобактерии.

# Противотуберкулезные средства

## в) Синтетические средства

**Этамбутол (Ethambutol)** Действует избирательно на микобактерии туберкулеза.

- Механизм действия: угнетает синтез клеточной стенки. Устойчивость микобактерий к этамбутолу развивается относительно медленно.
- Из побочных эффектов для этамбутола наиболее характерны нарушения зрения (в том числе расстройство цветового восприятия, особенно способность различать зеленый и красный цвета).

**Натрия пара-аминосалицилат (Sodium para-aminosalicylate) син. ПАСК** оказывает бактериостатическое действие на микобактерии туберкулеза.

Механизм действия обусловлен конкурентными взаимоотношениями с пара-аминобензойной кислотой, необходима для роста и размножения микобактерии туберкулеза. На другие микроорганизмы не влияет.

- Активность натрия пара аминосалицилата невысокая. В связи с этим применяют его только в комбинации с другими, более активными препаратами при всех формах туберкулеза. Назначают обычно внутрь, иногда прибегают к внутривенному введению.

Из побочных эффектов наиболее часты:

- диспепсические расстройства;
- агранулоцитоз;
- гепатит;
- кристаллурия;
- развитие зоба с явлениями гипотиреоза;
- аллергическая реакция.

# Комбинированные противотуберкулёзные препараты

- **Рифинаг** (изониазид + рифампицин);
- **Тибинекс** (изониазид + рифампицин);
- **Майрин** (изониазид + рифампицин + этамбутол);
- **Майрин-Н** (изониазид + рифампицин + пиразинамид+ этамбутол);
- **Рифатер** (изониазид + рифампицин + пиразинамид).

# Противосифилитические средства

- Основное место в лечении сифилиса занимают препараты природного бензилпеницилина:
- Короткого действия: бензилпеницилина натриевая или калиевая соль;
- длительного действия: бензилпеницилина новокаиновая соль, бициллины.
- Бензилпенициллин оказывает быстрое, выраженное трепонемотическое действие. Развития к нему устойчивости бледной трепонемы не отмечено. Эффективен при сифилисе на всех стадиях. Назначают курсами.
- При непереносимости бензилпеницилина (например, в связи с аллергическими реакциями) для лечения сифилиса можно использовать препараты II ряда. (По активности они уступают бензилпенициллину):
- Тетрациклины (доксициклин);
- Макролиды (эритромицин, азитромицин);
- Цефалоспорины (цефтриаксон);
- Препараты висмута (бийохинол в/м).



## Противотрихомонадные и противоямблиозные средства

- Нитроимидазолы  
(метронидазол, тинидазол)
- Нитрофураны  
(фуразолидон)

## Противохламидийные средства

- Тетрациклины  
(доксициклин)
- Макролиды (эритромицин,  
азитромицин)
- Фторхинолоны  
(офлоксацин)