

**Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»**

Кафедра общей и клинической фармакологии

Авторы:

Н.В. Трофимова, к.м.н. доцент

Е.И. Михайлова, заведующий кафедрой, д.м.н., профессор

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

для проведения практического занятия
по дисциплине «Фармакология» со студентами
3 курса медико-диагностического факультета,
обучающихся по специальности 1-79 01 03 «Медико-профилактическое дело»

ТЕМА 31: «СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА»

Время: 3 часа

Утверждено на заседании кафедры общей и клинической фармакологии
протокол № 18 от 30.06.2022г.

УЧЕБНЫЕ И ВОСПИТАТЕЛЬНЫЕ ЦЕЛИ, ЗАДАЧИ, МОТИВАЦИЯ ДЛЯ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

Синтетические противомикробные средства» продолжается раздел «Противомикробные, противопаразитарные и противовирусные средства». Синтетические противомикробные средства (СПС) занимают одно из ведущих мест в лечении многих инфекционных заболеваний. Количество новых лекарственных препаратов этой группы (особенно производных хинолона и фторхинолона) постоянно растет. Это обусловлено, во-первых, широким применением противомикробных средств в различных областях современной медицины, во-вторых, постоянным ростом числа устойчивых к некоторым их видов бактерий, в-третьих, возникновением разнообразных, зачастую, серьезных побочных реакций на эти препараты. Следствием этого, естественно, является синтез новых поколений как производных хинолона и фторхинолона, так и некоторых других СПС.

Производные хинолона и фторхинолона являются препаратами высокоактивными в отношении многих возбудителей. Их отличительной способностью является то, что к ним редко вырабатывается резистентность со стороны микроорганизмов. Они весьма активны в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе так называемых «проблемных» инфекций, вызванных синегнойной палочкой, серрациями и другими возбудителями.

Не потеряли своей значимости и другие лекарственные препараты, относящиеся к СПС, в частности сульфаниламидные средства, производные нитрофурана, 8-оксихинолины, хиноксалины. Хотя их место в лечении многих инфекций более скромное, чем у производных хинолона и фторхинолона, применение препаратов данных групп вновь становится актуальным в связи с выработкой резистентных форм микроорганизмов ко многим антибиотикам. Они менее токсичны, лучше переносятся, дешевле. Это определяет, несомненно, важное значение СПС в практике современного врача.

Для эффективного и безопасного применения СПС будущему врачу необходимо изучить механизмы и спектр их антимикробного действия, характеристику отдельных лекарственных препаратов и особенности их применения.

Учебная цель:

формирование научных знаний основных фармакологических эффектов, обеспечивающих терапевтическое и профилактическое действие лекарственных средств по теме занятия, показаний и противопоказаний к их применению, вопросов взаимодействия лекарственных средств, их комбинированного применения, для использования в лечебно-профилактической деятельности.

Воспитательная цель:

– развить свой ценностно-личностный, духовный потенциал, сформировать качества патриота и гражданина, готового к активному участию в экономической, производственной, социально-культурной и общественной жизни страны; осознать социальную значимость своей будущей профессиональной деятельности, научиться соблюдать учебную и трудовую дисциплину, нормы медицинской этики и деонтологии.

Задачи:

В результате проведения учебного занятия студент должен

знать:

- классификацию и основные характеристики изучаемых средств, фармакодинамику и фармакокинетику, показания и противопоказания к их применению, побочные эффекты;
- особенности фармакокинетики и фармакодинамики, достоинства и недостатки различных лекарственных форм указанных препаратов;
- принципы изыскания и испытания новых лекарственных средств; информационно-справочные и поисковые системы.

уметь:

- анализировать действие изучаемых средств по совокупности их фармакологических свойств и возможность их использования в медицинской практике; выписывать их в рецептах;
- использовать различные лекарственные формы указанных препаратов, исходя из особенностей их фармакодинамики и фармакокинетики;
- работать с научной литературой, вести поиск информации о применении и действии изучаемых препаратов;

владеть:

- навыками выбора лекарственных средств по теме занятия;
- правилами назначения изучаемых препаратов при лечении различных заболеваний и патологических состояний с учетом показаний;
- навыками коррекции режима дозирования при патологическом изменении функций органов или систем, ответственных за биотрансформацию и элиминацию лекарственных средств или при совместном применении разных лекарственных средств;
- навыками поиска, анализа и обобщения информации о применении и действии изучаемых лекарственных средств

Мотивация для усвоения темы:

Специфика подготовки врачей по данной специальности определяет необходимость целенаправленного изучения студентами основных фармакологических эффектов, обеспечивающих терапевтическое и профилактическое действие лекарственных средств по теме занятия, показаний и противопоказаний к их применению, вопросов взаимодействия лекарственных средств, их комбинированного применения.

МАТЕРИАЛЬНОЕ ОСНАЩЕНИЕ

Справочная и информационная литература, схемы, таблицы, презентации, коллекция лекарственных препаратов.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИЗ СМЕЖНЫХ ДИСЦИПЛИН

1. Классификация микроорганизмов. Строение микробной клетки. Факторы агрессии патогенных микроорганизмов и спектры антимикробного действия.
2. Строение и свойства сульфаниламидов и других синтетических противомикробных средств, роль ПАБК в жизни микроорганизмов, пути инфицирования и механизмы инфекций.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ

1. Синтетические противомикробные средства. Классификация. Сульфаниламидные средства: сульфадимидин, сульфадиазин, сульфадиметоксин, сульфален, фталилсульфатиазол, сульфацетамид, комбинации сульфаниламидов с триметопримом (ко-тримоксазол). Фармакодинамика, спектр противомикробного действия, применение, побочные эффекты и их профилактика.

2. Оксихинолины (нитроксолин). Нитрофураны: нитрофурантоин, фуразолидон. Хинолоны и фторхинолоны: налидиксовая кислота, цiproфлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин. Фармакодинамика, спектр противомикробного действия, применение, побочные эффекты и их профилактика.

3. Нитроимидазолы (метронидазол). Фармакодинамика, спектр противомикробного действия, применение, побочные эффекты и их профилактика.

ХОД ЗАНЯТИЯ

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.

Теоретическая часть

Теоретические вопросы изложены в приложении к методическим рекомендациям.

Практическая часть

1. Законспектировать теоретический материал, демонстрируемый преподавателем;

2. Освоить методику решения задач и выписывания рецептов по теме занятия.

Контроль усвоения темы

Проводится в форме самостоятельной письменной работы (решение практических задач и выписывания рецептов по индивидуальному заданию).

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ И ВЫПОЛНЕНИЮ СРС

Время, отведенное на самостоятельную работу, может использоваться студентами на:

- подготовку к практическим занятиям;
- выполнение заданий по теме занятия в рабочей тетради;
- подготовку тематических докладов, рефератов, презентаций;
- конспектирование учебной литературы.

Основные методы организации самостоятельной работы:

– выполнение тестовых заданий и практических задач ЭУМК для самоконтроля и самооценки.

Перечень заданий СРС:

- решение практических задач ЭУМК;
- выполнение тестовых заданий ЭУМК.

Контроль СРС осуществляется в виде:

- оценки устного ответа на вопрос, сообщения, доклада или решения задачи на практических занятиях;
- индивидуальной беседы.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ И ВЫПОЛНЕНИЮ УСРС

Рекомендуемые формы организации УСРС:

- выполнение заданий по теме занятия в рабочей тетради;
- написание реферата на заданную тему;
- подготовка доклада и мультимедийной презентации по заданной теме.

Перечень заданий УСРС:

Темы рефератов / мультимедийных презентаций:

1. Препараты 5-аминосалициловой кислоты и их роль в современной практической медицине.
2. Синтетические противомикробные средства. Применение в стоматологии.
3. Антибиотики для терапии госпитальных инфекций.

Формы контроля выполнения УСРС:

- проверка и оценивание реферата по заданной теме;
- проверка и оценивание мультимедийной презентации по заданной теме.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Харкевич, Д. А. Фармакология : учебник для использования в учеб. процессе образоват. организаций, реализующих программы высш. образования по специальностям 33.05.01 "Фармация", 31.05.01 "Лечеб. дело", 31.05.02 "Педиатрия", 32.05.02 "Мед.-профил. дело", 31.05.03 "Стоматология" / Д. А. Харкевич. - 12 изд., испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 754 с. : ил., табл., фот. - Рек. ФГАУ "ФИРО".

2. Конорев, М. Р. Курс лекций по фармакологии. В 2 т. Т. 2, ч. 1 : для студентов 3 и 4 курсов фармацевт. фак. учреждений высш. образования, обучающихся по специальности 1-79 01 08 "Фармация" / М. Р. Конорев, И. И. Крапивко, Д. А. Рождественский ; УО "ВГМУ", Каф. общей и клинической фармакологии с курсом ФПКипК. - Витебск: ВГМУ, 2019. - 294 с.: ил., табл. - Рек. УМО по высш. мед., фармацевт. образованию.

3. Конорев, М. Р. Курс лекций по фармакологии. В 2 т. Т. 2, ч. 2 : для студентов 3 и 4 курсов фармацевт. фак. учреждений высш. образования, обучающихся по специальности 1-79 01 08 "Фармация" / М. Р. Конорев, И. И. Крапивко, Д. А. Рождественский ; УО "ВГМУ", Каф. общей и клинической фармакологии с курсом ФПКипК. - Витебск: ВГМУ, 2019. - 165 с.: ил. - Рек. УМО по высш. мед., фармацевт. образованию.

4. Кратко о лекарственных средствах : учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса лечеб., мед.-диагност. фак. и фак. подг. спец. для зарубеж. стран, 6 курса лечеб. фак. и фак. подг. спец. для зарубеж. стран, аспирантов, магистрантов, учреждений мед. образования : в 2 ч. / Е. И. Михайлова [и др.]. – Гомель : ГомГМУ, 2019. – Ч. 1. – 56 с.

5. Кратко о лекарственных средствах : учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса лечеб., мед.-диагност. фак. и фак. подг. спец. для зарубеж. стран, 6 курса лечеб. фак. и фак. подг. спец. для зарубеж. стран, аспирантов, магистрантов, учреждений мед. образования : в 2 ч. / Е. И. Михайлова [и др.]. – Гомель : ГомГМУ, 2019. – Ч. 2. – 84 с.

СУЛЬФАНИЛАМИДЫ [1-5]

Классификация	Для резорбтивного применения (хорошо всасываются в ЖКТ)			Для местного применения	Комбинированные препараты
Препараты	Короткие	Длительные	Сверхдлительные	7. Сульфацил натрия (альбуцид) 8. Сульфадiazин серебра (дермазин) 9. Фталазол	10. Сульфаметоксазол / триметоприм (котримоксазол, бисептол) 11. Сульфадоксин / пириметамин (фанзидар) 12. Сульфапиридин / 5-АСК (сульфасалазин)
	1. Стрептоцид 2. Сульфакарбамид 3. Сульфадимезин	4. Сульфапиридазин 5. Сульфадиметоксин	6. Сульфален		
Механизм действия	Являясь структурными аналогами ПАБК (необходима бактериям для роста), конкурентно ингибируют фермент дигидрофолатсинтетазу, который участвует в синтезе фолиевой кислоты (бактериостатический)			+ ион серебра , соединяясь с ДНК, накапливается на поверхности ядра бактерий и тормозит их рост и деление (8)	+ триметоприм и пириметамин блокируют фермент дигидрофолатредуктазу (бактерицидный)
Спектр действия	<i>Высокочувствительные возбудители:</i> кокки (пневмококки, гонококки, менингококки, стрептококки), кишечные бактерии (кишечная палочка, сальмонелла, холерный вибрион), крупные вирусы (трахомы, пахового лимфогранулематоза), хламидии, возбудители газовой гангрены, дифтерии и др. <i>Умеренно чувствительные возбудители:</i> стафилококки, энтерококки, клебсиелы, возбудители лепры, туляремии, лейшманиоза, микобактерии, актиномицеты				1. Гр (+) кокки: стафилококки (включая MRSA и PRSA), стрептококки (кроме β-гемолитического стрептококка А) 2. Гр (-) кокки: менингококки, моракселлы 3. Гр (-) палочки: кишечная палочка, сальмонеллы, клебсиеллы, гемофильная палочка 4. Нокардии, пневмоцисты, токсоплазмы
Показания	1. Острые кокковые инфекции (пневмонии, ангины, бронхиты, синуситы, отиты, холециститы, менингиты и др.) (4-6,10) 2. Острые инфекции мочевыводящих и половых путей (циститы, простатиты и др.) (2,10) 3. Глазные инфекции (конъюнктивиты, блефариты и др.) (7)			4. Ожоги и инфицированные раны кожи (8) 5. Острые кишечные инфекции (дизентерия, энтериты, колиты и др.) (9), язвенный колит и болезнь Крона (12) 6. Лечение пневмоцистной пневмонии (10), трахомы, малярии, хламидиоза, токсоплазмоза, актиномикоза, лепры и др.	
Побочные эффекты	Аллергические реакции (дерматиты, синдром Стивенса-Джонсона и др.); нарушение кроветворения (лейкопения, агранулоцитоз, сульметгемоглобинемия, анемии); нарушение мочевого выведения (кристаллурия, гематурия, задержка мочи); гепатотоксичность (гепатиты, у детей желтуха вследствие недостаточности глюкуронилтрансферазы); нейротоксичность (головокружение, головная боль, депрессивные состояния); иммуносупрессия (10).				
Противопоказания	Аллергические реакции на сульфаниламидные препараты, фуросемид, тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы, препараты сульфонилмочевины; не следует применять у детей до 2 мес, кроме детей, родившихся у ВИЧ-инфицированных матерей; беременность; тяжелая почечная недостаточность; тяжелые нарушения функции печени; мегалобластная анемия, связанная с дефицитом фолиевой кислоты.				
NB!	Сульфаниламиды при кислой реакции мочи выпадают в осадок в виде кристаллов в почечных канальцах, в связи с чем при их приеме показано обильное щелочное питье. Щелочная среда способствует переходу сульфаниламидов в ионное состояние, что улучшает захват препаратов микробной клеткой. При лечении сульфаниламидами прямое действие солнечных лучей значительно повышает частоту кожных побочных реакций. Сульфаниламиды усиливают нервно-мышечную блокаду на фоне миорелаксантов и вызывают паралич дыхательной мускулатуры. У беременных сульфаниламиды могут повлиять на связывание билирубина с белком и вызвать гипербилирубинемию у плода. Препараты оказывают тератогенное действие, могут вызывать гемолиз эритроцитов, желтуху новорожденных, метгемоглобинемию, дефекты развития нервной и сердечно-сосудистой систем. При длительном лечении сульфаниламидами необходим обязательный гематологический контроль на протяжении всего курса лечения.				

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ПАБК – пара-Аминобензойная кислота

ХИНОЛОНЫ И ФТОРХИНОЛОНЫ [1-5]

Классификация	Нефторированные хинолоны	Фторхинолоны		
		I поколение («граммотрицательные» моно- фторхинолоны)	II поколение («респираторные» дифтор- хинолоны)	III поколение («респираторно-антианаэроб- ные» трифторхинолоны)
Препараты	1. Налидиксовая кислота (невиграмон) 2. Оксолиниевая кислота 3. Пипемидиевая кислота (палин)	4. Норфлоксацин 5. Офлоксацин 6. Пефлоксацин 7. Ципрофлоксацин	8. Левофлоксацин 10. Спарфлоксацин	11. Моксифлоксацин 12. Гемифлоксацин 13. Гатифлоксацин
Механизм действия	Ингибируют ДНК-гиразу. Влияют на РНК бактерий и синтез бактериальных белков, на стабильность мембран и на другие жизненные процессы бактериальных клеток (бактерицидное действие)			
Спектр действия	Гр (-) бактерии: кишечная палочка, шигеллы, протей	Гр (-) бактерии, S. aureus; низкая активность против Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma, Chlamydophila	Гр (-) бактерии, S. aureus + высокая активность против Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae	То же + анаэробы, атипичные возбудители
Показания	1. Инфекции МВП: острый цистит, противорецидивная терапия при хронических формах инфекций. Не следует применять при остром пиелонефрите. 2. Кишечные инфекции: шигеллез, бактериальные энтероколиты (1).	1. Инфекции ВДП: синусит, особенно вызванный полирезистентными штаммами, злокачественный наружный отит. Инфекции НДП: обострение хронического бронхита, внебольничная и нозокомиальная пневмония, легионеллез. 2. Кишечные инфекции: шигеллез, брюшной тиф, генерализованный сальмонеллез, иерсиниоз, холера. 3. Сибирская язва. 4. Интраабдоминальные инфекции и инфекции органов малого таза. 5. Инфекции МВП (цистит, пиелонефрит, простатит, гонорея). 6. Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов. 7. Инфекции глаз. 8. Сепсис. 9.Туберкулез в комбинированной терапии при лекарственноустойчивом туберкулезе (5,8,11).		
Побочные эффекты	Нарушение функции ЖКТ (изжога, боль в эпигастральной области, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея); со стороны ЦНС (ототоксичность, сонливость, бессонница, головная боль, головокружение, нарушения зрения, парестезии, тремор, судороги); аллергические реакции (сыпь, зуд, ангионевротический отек); фотосенсибилизация.			
Противопоказания	Аллергическая реакция на препараты группы хинолонов; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; беременность.			
	+ Тяжелые нарушения функции печени и почек; тяжелый церебральный атеросклероз.	+ Детский возраст; кормление грудью.		
NB!	Всасывание фторхинолонов в ЖКТ (в отличие от нефторированных хинолонов) не нарушается пищей, однако резко ухудшается при приеме двухвалентных катионов кальция, железа, магния, алюминия, цинка. Комбинация флорхинолонов с теофилином, метронидазолом, НПВС может вызвать судорожную реакцию. Фторхинолоны могут повышать фоточувствительность тканей. В процессе лечения фторхинолонами и в течение 3-х дней после его окончания исключают контакт с УФ-облучением.			

МВП – мочевыводящие пути, ВДП – верхние дыхательные пути, НДП – нижние дыхательные пути, ЦНС – центральная нервная система, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, УФ-облучение – ультрафиолетовое.

НИТРОФУРАНЫ, ОКСИХИНОЛИНЫ И НИТРОИМИДАЗОЛЫ [1-5]

Классификация	Нитрофураны	Нитроимидазолы	Оксихинолины
Препараты	1. Нитрофурантоин (фурадонин) 2. Фуразидин (фурамаг) 3. Нифуроксазид (стопдиар) 4. Фуразолидон 5. Нитрофурал (фурацилин)	6. Метронидазол (трихопол) 7. Тинидазол 8. Орнидазол	9. Нитроксолин (5-НОК)
Механизм действия	Являясь акцепторами кислорода, нарушают процесс клеточного дыхания бактерий, ингибируют биосинтез нуклеиновых кислот (в зависимости от концентрации оказывают бактериостатический или бактерицидный эффект)	Активные восстановленные формы препаратов нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке, ингибируют тканевое дыхание (бактерицидное действие)	Нарушают синтез белка, образуют хелаты, усиливающие окислительные процессы в цитоплазме (бактерицидное действие)
Спектр действия	1. Гр (+) кокки: стрептококки, энтерококки, стафилококки). 2. Гр (-) бактерии: кишечная группа. 3. Простейшие: лямблии, трихомонады (4).	1. Анаэробные бактерии (включая <i>Cl. difficile</i>) 2. Хеликобактер 3. Простейшие (трихомонады, лямблии, амёбы, балантидии) 4. Гарднерелла	1. Гр (+) и Гр (-) бактерии (стафилококки, энтеробактерии и т.д.) 2. Простейшие (амёбы, лямблии, балантидии) 3. Патогенные грибы (кандида)
Показания	1. Инфекции нижних отделов МВП: острый цистит, супрессивная терапия хронических инфекций (1, 2) 2. Профилактика инфекционных осложнений при урологических операциях, цистоскопии, катетеризации мочевого пузыря (1,2) 3. Кишечные инфекции: острая инфекционная диарея, энтероколит (3) 4. Лямблиоз, трихомониаз (4) 5. Местно - промывание ран и полостей (5)	<i>Системно:</i> 1. Анаэробные инфекции различной локализации 2. Псевдомембранозный колит 3. Периоперационная профилактика при интраабдоминальных и гинекологических вмешательствах 4. Протозойные инфекции 5. Эрадикация <i>H.pylori</i> при язвенной болезни <i>Местно:</i> вагинит, бактериальный вагиноз, розовые угри, себорейная экзема, периоральный дерматит.	Острый неосложненный цистит - лечение, профилактика (как препарат II ряда)
Побочные эффекты	Аллергические реакции (сыпь, эозинофилия, лихорадка, артралгия, миалгия, волчаночноподобный синдром, редко - анафилактический шок); нарушения функции ЖКТ (тошнота, рвота, диарея), печени (транзиторное повышение активности трансаминаз, холестаза, гепатит), легких (пневмонит, бронхоспазм, кашель, боль в грудной клетке), нервной системы (головокружение, головная боль, общая слабость, сонливость, периферические полинейропатии); гематологические реакции (лейкопения, мегалобластная или гемолитическая анемия).	Нарушения функции ЖКТ (неприятный вкус во рту, боль в животе, тошнота, рвота, диарея), ЦНС (головная боль, головокружение, нарушение координации движений, нарушения сознания, судороги, в редких случаях - эпилептические припадки); аллергические реакции (сыпь, зуд); гематологические реакции (лейкопения, нейтропения); местные реакции (флебит и тромбоз флебит после в/в введения); кожные проявления (фотодерматит).	Периферические невро- и миопатии, поражение зрительного нерва, аллергические реакции, боли в животе и тошнота.
Противопоказания	Аллергические реакции; почечная недостаточность (1,2); тяжелая патология печени (4); дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; беременность - III триместр (1); период новорожденности.	Аллергические реакции; органические заболевания ЦНС с выраженными клиническими проявлениями; беременность (I триместр); кормление грудью.	Заболевания периферической нервной системы, печени; почечная недостаточность; беременность, лактация; новорожденные.
NB!	Обладают тетурамоподобным эффектом → нельзя принимать вместе с алкоголем. При приеме нитрофуранов следует исключить из диеты продукты, содержащие тирозин (сыр, сливки, бананы), в связи с опасностью повышения артериального давления	Период полувыведения метронидазола короче, чем у тинидазола и орнидазола, поэтому он назначается 3 раза в день, остальные препараты – 1-2 раза в день. Обладают тетурамоподобным эффектом (6,7). Могут вызывать темное окрашивание мочи (6,7).	Во время лечения нитроксолином возможно окрашивание языка, мочи и кала в шафранно-желтый цвет.