

● Учебник
● для фармацевтических училищ и колледжей

**Р.Н. Аляутдин, Н.Г. Преферанская,
Н.Г. Преферанский, И.А. Самылина,
С.Л. Морохина, И.Н. Сокольский**

ЛЕКАРСТВОВЕДЕНИЕ

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ФГАУ «Федеральный институт развития образования» в качестве учебника для использования в учебном процессе образовательных организаций, реализующих программы среднего профессионального образования по специальности 33.02.01 «Фармация» по ПМ.01 «Реализация лекарственных средств и товаров аптечного ассортимента», МДК.01.01 «Лекарствоведение», МДК.01.02 «Отпуск лекарственных препаратов и товаров аптечного ассортимента», МДК.02.02 «Контроль качества лекарственных средств»

Регистрационный номер рецензии 168 от 3 июня 2016 года



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2018

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	12
Предисловие	14

ЧАСТЬ 1. ФАРМАКОЛОГИЯ

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

РАЗДЕЛ I. ОБЩИЕ ОСНОВЫ ФАРМАКОЛОГИИ	17
---	----

Глава 1. Введение в фармакологию	18
--	----

1.1. Предмет и задачи фармакологии	18
--	----

1.2. Краткая история развития фармакологии	20
--	----

1.3. Термины и определения	28
----------------------------------	----

1.4. Принципы классификации лекарственных средств	30
---	----

1.5. Формулярная система по использованию лекарственных средств	32
---	----

Глава 2. Общая рецептура	34
--------------------------------	----

2.1. Структура рецепта	37
------------------------------	----

2.2. Обозначение доз действующего вещества в рецептах	40
---	----

2.3. Проверка и расчет доз в рецептах	49
---	----

РАЗДЕЛ II. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ФАРМАКОЛОГИИ	57
--	----

Глава 3. Фармакокинетика лекарственных веществ	58
--	----

3.1. Пути введения лекарственных средств в организм человека	58
--	----

3.2. Основные закономерности всасывания лекарственных веществ	63
---	----

3.3. Транспорт, распределение и депонирование лекарственных веществ в организме	66
--	----

3.4. Метаболизм (биотрансформация) лекарственных веществ	67
--	----

3.5. Выделение лекарственных веществ и их метаболитов из организма	70
---	----

Вопросы для самоконтроля	71
--------------------------------	----

Глава 4. Фармакодинамика лекарственных средств	73
--	----

4.1. Виды лекарственной фармакотерапии	73
--	----

4.2. Типы и виды действия лекарственных средств	74
---	----

4.3. Нежелательное (отрицательное) действие лекарственных средств на организм	77
--	----

4.4. Механизмы действия лекарственных средств	80
---	----

4.5. Дозирование лекарственных средств, критерии эффективности и безопасности их применения	83
--	----

4.6. Хронофармакологические аспекты применения лекарственных средств	88
---	----

4.7. Явления, возникающие при повторном введении лекарственных средств	89
---	----

Вопросы для самоконтроля	91
--------------------------------	----

Глава 5. Взаимодействие лекарственных средств	93
5.1. Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств	94
5.2. Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств	97
5.3. Взаимодействие лекарственных средств, принятых внутрь, с компонентами пищи и пищеварительными ферментами	101
Вопросы для самоконтроля	105
ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	
РАЗДЕЛ III. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ	107
Глава 6. Средства, действующие на афферентную иннервацию	109
6.1. Местноанестезирующие средства	109
6.2. Вяжущие средства	115
6.3. Обволакивающие и адсорбирующие средства	116
6.4. Раздражающие средства	117
Вопросы для самоконтроля	119
Глава 7. Средства, действующие в области эфферентных нервов	120
7.1. Средства, стимулирующие холинорецепторы (холиномиметики)	127
7.2. Средства, блокирующие холинорецепторы (холиноблокаторы)	132
7.3. Средства, стимулирующие адренорецепторы (адреномиметики)	140
7.4. Средства, блокирующие адренорецепторы (адреноблокаторы)	146
7.5. Симпатолитические средства	151
Вопросы для самоконтроля	153
РАЗДЕЛ IV. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ	155
Глава 8. Средства для наркоза (общие анестетики)	158
8.1. Средства для ингаляционного наркоза	159
8.2. Средства для неингаляционного наркоза	161
Вопросы для самоконтроля	163
Глава 9. Спирт этиловый	164
Глава 10. Снотворные средства	168
10.1. Производные барбитуровой кислоты	170
10.2. Производные бензодиазепина	171
Вопросы для самоконтроля	173
Глава 11. Противосудорожные (противоэпилептические) средства	174
Вопросы для самоконтроля	179
Глава 12. Противопаркинсонические средства	180
12.1. Средства, угнетающие холинергическую передачу (центральные холиноблокаторы)	182
12.2. Средства, стимулирующие дофаминергическую передачу	182
Вопросы для самоконтроля	184
Глава 13. Аналгезирующие (болеутоляющие) средства	185
13.1. Аналгезирующие средства преимущественно центрального действия	188
13.2. Неопиоидные препараты с аналгетической активностью	197
13.3. Ненаркотические анальгетики	198
Вопросы для самоконтроля	207

Глава 14. Психотропные лекарственные средства	208
14.1. Антипсихотические средства (нейролептики)	209
14.2. Анксиолитические средства (транквилизаторы)	216
14.3. Седативные средства	219
14.4. Нормотимические (антиманиакальные) средства	222
14.5. Антидепрессанты	223
14.6. Психостимулирующие средства	226
14.7. Адаптогены	228
14.8. Ноотропные средства	229
Вопросы для самоконтроля	231
Глава 15. Аналептические средства	233
15.1. Аналептики прямого действия	233
15.2. Аналептики рефлекторного действия	234
Вопросы для самоконтроля	235
РАЗДЕЛ V. СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И ИХ СИСТЕМ	237
Глава 16. Средства, влияющие на функции органов дыхания	238
16.1. Противокашлевые средства	238
16.2. Муколитические и отхаркивающие средства	240
16.3. Бронхолитические средства	243
Вопросы для самоконтроля	244
Глава 17. Средства, регулирующие функции сердечно-сосудистой системы	245
17.1. Кардиотонические средства	245
17.2. Антиаритмические средства	252
17.3. Антигипертензивные (гипотензивные) средства	258
17.4. Антигипотензивные (гипертензивные) средства	272
17.5. Средства для профилактики и лечения ишемической болезни сердца	273
17.6. Антиатеросклеротические (гиполипидемические) средства	279
17.7. Средства, применяемые при нарушениях мозгового кровообращения	287
17.8. Венотропные (флеботропные) средства	289
Вопросы для самоконтроля	295
Глава 18. Средства, действующие на систему крови	297
18.1. Средства, действующие на процесс образования эритроцитов	297
18.2. Средства, действующие на процесс образования лейкоцитов	303
18.3. Средства, влияющие на тромбообразование	305
18.4. Средства, действующие на процесс свертывания крови	315
18.5. Средства, действующие на процессы фибринолиза	325
18.6. Средства для парентерального питания. Кровезамещающие (плазмозамещающие) жидкости	329
Вопросы для самоконтроля	331
Глава 19. Средства, действующие на функции почек	333
19.1. Мочегонные (диуретические) средства	333

19.2. Средства, уменьшающие содержание мочевой кислоты в организме	340
Вопросы для самоконтроля	342
Глава 20. Средства, регулирующие тонус и сократительную активность миометрия (маточные средства)	343
20.1. Средства, усиливающие ритмические сокращения матки	344
20.2. Средства, усиливающие тонические сокращения матки.	345
20.3. Средства, уменьшающие сократительную активность матки (токолитики)	346
Вопросы для самоконтроля	347
Глава 21. Лекарственные средства, действующие на функции органов пищеварения	348
21.1. Средства, влияющие на аппетит	348
21.2. Рвотные и противорвотные средства.	351
21.3. Средства, применяемые при нарушениях функций пищеварительных желез	354
21.4. Средства, используемые при нарушениях секреции поджелудочной железы.	363
21.5. Средства, действующие на двигательную активность желудочно-кишечного тракта	365
21.6. Лекарственные средства, восстанавливающие нормальную микрофлору кишечника	371
21.7. Желчегонные средства	374
21.8. Гепатопротекторные средства	378
Вопросы для самоконтроля	382
Глава 22. Средства, регулирующие функции иммунной системы.	384
22.1. Средства, стимулирующие функции иммунной системы	385
22.2. Средства, угнетающие функции иммунной системы.	387
22.3. Противоаллергические средства	390
22.4. Лекарственные средства на основе цитокинов	401
Вопросы для самоконтроля	408
РАЗДЕЛ VI. СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ	409
Глава 23. Гормональные лекарственные средства	410
23.1. Препараты гормонов гипоталамуса, гипофиза и эпифиза	412
23.2. Препараты гормонов паращитовидных желез.	416
23.3. Препараты гормонов щитовидной железы.	417
23.4. Препараты гормонов поджелудочной железы.	420
23.5. Препараты гормонов коркового вещества надпочечников.	429
23.6. Препараты половых гормонов, их синтетические заменители и антигормональные препараты	434
23.7. Гормональные противозачаточные средства (контрацептивы)	439
23.8. Заместительная гормональная терапия.	442
23.9. Анаболические стероиды.	443
Вопросы для самоконтроля	444

Глава 24. Витамины	445
24.1. Жирорастворимые витамины	446
24.2. Водорастворимые витамины	452
24.3. Витаминоподобные средства	457
24.4. Витаминные препараты из природного сырья	457
24.5. Поливитаминные препараты	458
24.6. Взаимодействие витаминов	462
Вопросы для самоконтроля	463
Глава 25. Антиоксиданты	464
25.1. Антиоксиданты для стабилизации различных веществ	465
25.2. Антиоксиданты прямого действия	465
25.3. Антиоксиданты косвенного действия	466
Вопросы для самоконтроля	466
Глава 26. Биогенные стимуляторы	467
РАЗДЕЛ VII. ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ, ПРОТИВОВИРУСНЫЕ И ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ СРЕДСТВА	469
Глава 27. Антисептические и дезинфицирующие средства	472
27.1. Классификация антисептических и дезинфицирующих средств	473
27.2. Группы антисептических и дезинфицирующих средств	474
Вопросы для самоконтроля	483
Глава 28. Химиотерапевтические средства, применяемые при инфекционных заболеваниях	484
28.1. Антибактериальные препараты	485
28.2. Сульфаниламидные средства	507
28.3. Хинолоны. Фторхинолоны	512
28.4. Средства для лечения заболеваний, передаваемых половым путем ..	514
28.5. Производные нитрофурана и 8-оксихинолина	517
Глава 29. Противотуберкулезные средства	520
Вопросы для самоконтроля	523
Глава 30. Противопротозойные средства	525
30.1. Противомаларийные средства	525
30.2. Средства для лечения амебиаза	528
30.3. Средства, применяемые для лечения лейшманиоза, лямблиоза, токсоплазмоза, балантидиоза	529
Вопросы для самоконтроля	530
Глава 31. Противогрибковые средства	531
31.1. Противогрибковые антибиотики	532
31.2. Синтетические противогрибковые средства	533
Вопросы для самоконтроля	536
Глава 32. Противовирусные средства	537
32.1. Противогриппозные средства	538
32.2. Противогерпетические средства	539
32.3. Препараты, применяемые при ВИЧ-инфекции	540
Вопросы для самоконтроля	541

Глава 33. Антигельминтные (противоглистные) средства	542
33.1. Противонематодозные средства	542
33.2. Противоцестодозные средства	543
33.3. Средства для лечения внекишечных гельминтозов	544
Вопросы для самоконтроля	545
РАЗДЕЛ VIII. ДРУГИЕ ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	547
Глава 34. Противоопухолевые средства	548
Вопросы для самоконтроля	554
Глава 35. Диагностические средства	555
Вопросы для самоконтроля	557
Глава 36. Средства, используемые при отравлениях.	
Дезинтоксикационные средства	558
36.1. Реанимационная коррекция жизненно важных функций	
организма.	562
36.2. Детоксикационные методы очистки крови	562
Вопросы для самоконтроля	563
Глава 37. Биологически активные добавки к пище	564
Глава 38. Гомеопатические средства	567
38.1. Гомеопатические разведения и концентрации	568
38.2. Гомотоксикология	569
Ответы к вопросам для самоконтроля к части 1 «Фармакология»	573
Список литературы к части 1 «Фармакология»	574

ЧАСТЬ 2. ФАРМАКОГНОЗИЯ

Введение. Содержание фармакогнозии и ее задачи	576
РАЗДЕЛ I. ОБЩАЯ ЧАСТЬ	597
Глава 1. Лекарственное растительное сырье	598
1.1. Заготовка лекарственного растительного сырья	600
1.2. Общие правила заготовки лекарственного растительного сырья	601
1.3. Правила заготовки основных морфологических групп сырья	602
1.4. Сбор ядовитых растений	606
1.5. Охрана и рациональное использование лекарственных	
растительных ресурсов	606
1.6. Сушка лекарственного растительного сырья	608
1.7. Приведение лекарственного растительного сырья в стандартное	
состояние.	612
1.8. Упаковка лекарственного растительного сырья	613
1.9. Маркировка тары с лекарственным растительным сырьем	615
1.10. Транспортирование лекарственного растительного сырья	615
1.11. Хранение лекарственного растительного сырья	616
1.12. Вредители лекарственного растительного сырья	618
1.13. Срок годности лекарственного	
растительного сырья	619
1.14. Контроль качества лекарственного растительного сырья	620
1.15. Влияние антропогенных факторов на качество лекарственного	
растительного сырья	633
Вопросы и задание для самоконтроля	636

РАЗДЕЛ II. СПЕЦИАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	637
Глава 2. Общая характеристика основных групп биологически активных веществ лекарственных растений	638
2.1. Углеводы	638
2.2. Липиды	641
2.3. Витамины	641
2.4. Гликозиды	643
2.5. Терпены	646
2.6. Эфирные масла	646
2.7. Горечи	650
2.8. Тритерпеновые гликозиды (сапонины)	650
2.9. Фенольные соединения	652
2.10. Стероидные соединения	663
2.11. Алкалоиды	667
Вопросы и задания для самоконтроля	671
Глава 3. Пищеварительный тракт и обмен веществ	672
3.1. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие слабительное действие	672
Вопросы и задания для самоконтроля	689
3.2. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие антидиарейное (вяжущее) действие	689
Вопросы и задание для самоконтроля	708
3.3. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, улучшающие пищеварение	709
Вопросы и задания для самоконтроля	730
3.4. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие воздействие на печень и желчевыводящие пути	730
Вопросы и задание для самоконтроля	740
3.5. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие спазмолитическое действие (холиноблокаторы)	741
Вопросы и задание для самоконтроля	749
3.6. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие витаминное действие	749
Вопросы и задания для самоконтроля	760
Глава 4. Кровь и кроветворение	761
4.1. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие гемостатическое действие	761
Вопросы и задания для самоконтроля	775
Глава 5. Сердечно-сосудистая система	776
5.1. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие кардиотоническое действие	776
5.2. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие антиаритмическое действие	785
Вопросы и задания для самоконтроля	793

5.3. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие антигипертензивное действие	794
Вопросы и задания для самоконтроля	800
5.4. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, улучшающие мозговое кровообращение и оказывающие гиполипидемическое действие	800
Вопросы и задания для самоконтроля	804
5.5. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие диуретическое действие	805
Вопросы и задания для самоконтроля	820
Глава 6. Противомикробные и противопаразитарные препараты.	821
6.1. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие противомикробное действие	821
Вопросы и задания для самоконтроля	844
6.2. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие противопаразитарное и инсектицидное действие	844
Задания для самоконтроля	850
Глава 7. Противоопухолевые препараты	851
7.1. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие противоопухолевое действие	851
Вопрос и задания для самоконтроля	858
Глава 8. Нервная система	859
8.1. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие седативное действие	859
Вопросы и задание для самоконтроля	872
8.2. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие общетонизирующее действие	873
Вопросы и задания для самоконтроля	889
Глава 9. Дыхательная система	890
9.1. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие противокашлевое и отхаркивающее действия	890
Вопросы и задания для самоконтроля	922
9.2. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие противопростудное действие	922
Вопросы и задания для самоконтроля	927
Глава 10. Лекарственное сырье животного происхождения.	928
10.1. Пчела медоносная (<i>Apis mellifera</i> L.).	928
10.2. Змеи (<i>Ophida</i>).	933
10.3. Пиявка медицинская (<i>Hirudo medicinalis</i> L.).	934
Вопросы и задания для самоконтроля	934
Приложения	935
Приложение 1. Анализ резаного растительного сырья и сборов.	936
Приложение 2. Определитель резаного лекарственного растительного сырья	940

Приложение 3. Определитель цельного сырья	955
Приложение 4. Цветки	981
Приложение 5. Кора	985
Приложение 6. Корни, корневища, луковицы, клубни	989
Приложение 7. Плоды	996
Приложение 8. Почки	1001
Приложение 9. Семена	1004
Приложение 10. Трава	1009
Приложение 11. Листья	1014
Приложение 12. Инструкция по медицинскому применению мяты перечной	1020
Список литературы к части 2 «Фармакогнозия»	1022
Указатель лекарственных средств	1024
Указатель русских названий лекарственных растений	1046
Указатель латинских названий лекарственных растений	1047
Предметный указатель	1049

Химиотерапевтическими называют средства, которые действуют избира-

Главное требование — создание высокой концентрации вещества в очаге

полость. В ткани предстательной железы хорошо проникают пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины, Бисептол[®] и метронидазол. Детям младшего возраста, а также ослабленным больным и больным с поражениями печени рационально вводить химиотерапевтические препараты через прямую кишку. Хорошо всасываются из кишки эритромицин, олеандомицин, тетрациклины, рифампицин и сульфаниламиды.

Важно учитывать индивидуальные особенности каждого больного, состояние отдельных органов и систем. В то же время необходимо знать отрицательные побочные действия каждого химиотерапевтического средства. Так, например, тетрациклины не следует назначать при болезнях печени, а сульфаниламиды — при угнетении кроветворения. Пенициллины часто вызывают аллергические осложнения, поэтому их нельзя применять больным с повышенной к ним чувствительностью. При лечении многих инфекционных болезней часто назначают одновременно 2 или 3 химиотерапевтических препарата для расширения спектра и усиления противомикробного действия. В таких случаях следует помнить, что не все сочетания (комбинации средств) полезны и рациональны. Иногда резко усиливается их токсическое влияние на организм (например, при одновременном назначении стрептомицина и неомицина).

К противомикробным химиотерапевтическим средствам относят антибактериальные препараты, сульфаниламиды, хинолоны и фторхинолоны, производные нитрофурана и 8-оксихинолина, противотуберкулезные, противовепрозные, противосифилитические средства.

28.1. АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Антибактериальные препараты — химиотерапевтические средства природного, полусинтетического (синтетического) происхождения, избирательно подавляющие жизнедеятельность микроорганизмов (бактерий, грибов, простейших, вирусов, прионов).

По происхождению антибактериальные препараты разделяют на три группы:

- **природные**, продуцируемые микроорганизмами (бензилпенициллин, эритромицин, тетрациклин, ванкомицин);
- **полусинтетические**, получаемые путем модификации структуры природных (ампициллин, кларитромицин, доксициклин, рифампицин);
- **синтетические** (цикloserин, линезолид, азтреонам).

Термин «антибиотики» появился в 1942 г., происходит от слова «антибиоз» (от греч. *anti* — против, *bios* — жизнь) и определяет антагонизм между организмами. Антибиоз впервые был описан французским ученым Л. Пастером, наблюдавшим подавление развития бацилл сибирской язвы микроорганизмами других видов. Русский ученый И.И. Мечников предложил препарат из живых молочнокислых бактерий для подавления развития патогенных бактерий в ЖКТ. А.Г. Полотебнов и В.А. Манассеин показали в эксперименте и клинической картине угнетающее действие зеленой плесени на рост

и размножение некоторых бактерий. В 1929 г. английский микробиолог А. Флеминг опубликовал сообщение о том, что зеленая плесень подавляет рост стафилококков.

Культуральная жидкость плесени, содержащая антибактериальное вещество, была названа А. Флемингом пенициллином. В 1940 г. Х. Флори и Э. Чейн получили пенициллин в чистом виде.

В 1942 г. под руководством З.В. Ермольевой был получен первый отечественный пенициллин. В настоящее время существует около 3000 антибактериальных веществ, но в практической медицине используют лишь несколько десятков. Остальные препараты оказались слишком токсичными или малоактивными.

По характеру противомикробного действия антибактериальные препараты подразделяют на две группы — бактериостатические и бактерицидные:

- **бактериостатические препараты** препятствуют размножению бактерий, приостанавливают рост и развитие микроорганизмов (эритромицин, олеандомицин, тетрациклины, хлорамфеникол);
- **бактерицидные препараты** вызывают гибель микроорганизмов (пенициллины, цефалоспорины).

Каждый антибактериальный препарат эффективен в отношении **определенных групп микроорганизмов** (т.е. одни группы микроорганизмов подавляются сильнее, другие — слабее, а в отношении некоторых препарат не действует вовсе), а также обладает определенным **спектром действия**. Некоторые препараты действуют на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы (широкий спектр действия). Например, тетрациклины эффективны в отношении грамположительных микроорганизмов, а стафилококки и стрептококки — в отношении грамотрицательных бактерий, гонококков, холерного вибриона, кишечной палочки, сальмонеллы. В то же время существуют препараты с узким спектром антимикробного действия. Например, циклосерин в достаточно безопасных дозах эффективен лишь в отношении возбудителя туберкулеза, а гризеофульвин подавляет рост грибов и не действует на бактерии.

Широкое применение антибактериальных препаратов сопровождается распространением бактерий, устойчивых к их действию. Результат развития устойчивости микроорганизмов — ослабление или полное прекращение специфического действия препаратов при лечении инфекционных заболеваний в течение определенного периода времени.

Причины устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам и другим химиотерапевтическим средствам:

- образование в микроорганизмах специфических ферментов, инактивирующих или разрушающих препарат (например, некоторые штаммы стафилококков вырабатывают фермент пенициллиназу, разрушающую пенициллин);
- снижение проницаемости микробной клетки для антибактериальных препаратов;
- изменение обменных процессов в микробной клетке;
- модификация «мишени» действия препарата.

Развитию антибиотикоустойчивости микроорганизмов способствуют преждевременная отмена препарата, уменьшение его разовой или суточной доз. Применение препаратов может сопровождаться возникновением нежелательных явлений, иногда опасных для жизни больного. Наиболее часто во время лечения пенициллинами и стрептомицинами наблюдают **аллергические реакции** — крапивница, отек Квинке, дерматиты и др. Самое тяжелое и опасное для жизни аллергическое осложнение — **анафилактический шок**.

Следует отметить, что разные препараты вызывают примерно одинаковые симптомы аллергических реакций. Токсические осложнения, характеризующиеся определенной спецификой, могут возникнуть при применении любого антибактериального препарата. Стрептомицины вызывают поражение слухового аппарата, вплоть до глухоты; цефалоридин[®] и полимиксины поражают почки (нефротоксическое действие); хлорамфеникол угнетает кроветворение. Выраженность токсического действия зависит от дозы примененных веществ. Препараты могут помимо угнетения жизнедеятельности возбудителей инфекционных заболеваний одновременно подавлять нормальную микрофлору организма. При этом некоторые непатогенные или условно-патогенные микроорганизмы начинают усиленно размножаться и могут стать источником нового заболевания (**суперинфекция**). К суперинфекциям относят кандидозы (заболевания, вызванные дрожжеподобными грибами рода *Candida*). Кандидозы развиваются в основном при лечении антибактериальными препаратами широкого спектра действия (тетрациклины). Дозы антибактериальных препаратов выражают в ЕД или весовых количествах. Для пенициллина 1 ЕД равна 0,5988 мкг.

28.1.1. КЛАССИФИКАЦИИ АНТИБИОТИКОВ

— Химическая классификация

- β-Лактамные препараты.
- Полиеновые препараты.
- Макролиды/азалиды.
- Тетрациклины и др.

— Классификация по спектру действия

- **Препараты узкого спектра действия:** действуют преимущественно на грамположительные (Бензилпенициллина натриевая соль[†], линкомицин) и грамотрицательные бактерии (полимиксины, монобактамы).
- **Препараты широкого спектра действия** (амоксциллин, ампициллин, цефалоспорины III поколения, тетрациклины, аминогликозиды, макролиды и др.).

— Классификация по механизму действия на микроорганизмы

- **Ингибиторы синтеза клеточной стенки:** β-лактамные препараты (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы) и гликопептиды.
- **Ингибиторы синтеза белка на рибосомах:**
 - ◆ связывающиеся с 30S-субъединицей (аминогликозиды, тетрациклины);

- ✧ связывающиеся с 50S-субъединицей (макролиды, линкозамиды, фениколы);
- ✧ необратимо связывающиеся с 30S- и 50S-субъединицами рибосом и нарушающие процесс образования 70S-комплекса (оксазолидиноны).

- **Препараты, нарушающие проницаемость цитоплазматической мембраны:** полимиксины, полиеновые препараты.
- **Препараты, тормозящие синтез рибонуклеиновой кислоты:** рифампицин.

Наиболее часто используют смешанную классификацию антибактериальных препаратов, основанную на спектре действия и химическом строении.

28.1.2. ПЕНИЦИЛЛИНЫ

К пенициллинам относят препараты природного происхождения, полусинтетические и комбинированные пенициллины. Природные пенициллины получают из жидкости питательной среды, на которой выращивают отдельные виды плесневых грибов, — метод биологического синтеза. Существует несколько видов пенициллина, которые имеют сходное строение и отличаются только радикалом в боковой цепи. Все они являются производными 6-аминопенициллановой кислоты, которая представляет собой структурную единицу естественного пенициллина. На основе 6-аминопенициллановой кислоты синтезирован ряд пенициллинов, обладающих новыми ценными для медицинской практики свойствами. Такие пенициллины называют **полусинтетическими**.

К **природным пенициллинам** относят:

- препараты короткого действия ($T_{1/2}$ — 30–40 мин): Бензилпенициллина натриевая соль[★];
- кислотоустойчивый пенициллин — феноксиметилпенициллин;
- пенициллины длительного действия ($T_{1/2}$ более 24 ч): Бензилпенициллина новокаиновая соль[★], бензатина бензилпенициллин (Бициллин-1[★], Ретарпен[★]).

Препараты оказывают выраженное антимикробное действие на многие виды бактерий — стафилококки, стрептококки, пневмококки, менингококки, возбудители столбняка, сибирской язвы, газовой гангрены и сифилиса. Нечувствительны к пенициллинам кишечная палочка, возбудители чумы и туляремии, риккетсии, вирусы и простейшие.

Механизм антимикробного действия пенициллина (и других β -лактамных препаратов) основан на его способности нарушать синтез клеточной стенки бактерий. Пенициллины связываются с транспептидазами и карбоксипептидазами — ферментами, участвующими в синтезе пептидогликана (основной компонент наружной мембраны клеточной стенки микроорганизмов). В их присутствии вырастают бактерии, лишенные наружной мембраны клеточной стенки, не способные к нормальной жизнедеятельности. Такая клетка теряет способность к делению, образуется видоизмененная крупная форма бакте-

рии, которая подвергается лизису и погибает. Бактерицидное действие обнаруживают лишь в отношении активно размножающихся микроорганизмов. Антибактериальные препараты β -лактамной структуры не оказывают воздействия на мембраны клеток человека, так как не содержат пептидогликан.

Бензилпенициллина натриевая соль* предназначены в основном для введения. Натриевую соль можно вводить также в вену и артерии, в полости (брюшную, плевральную, под оболочки мозга). Разовая доза бензилпенициллина для внутримышечной инъекции составляет 250 000–400 000 ЕД, суточная — 1 000 000–2 000 000 ЕД. При тяжелых инфекциях (сепсис, менингит) препарат вводят до 10 000 000–20 000 000 ЕД/сут, а при газовой гангрене — до 40 000 000–60 000 000 ЕД. Бензилпенициллин, обладая хорошей растворимостью в воде и низкой молекулярной массой, легко проникает через стенки капилляров и ткани организма, за исключением ЦНС и спинномозговой жидкости. В них обнаруживают низкие концентрации препарата по сравнению с его содержанием в крови. Из ЖКТ всасывание бензилпенициллина происходит очень неравномерно, причем около 80% введенного количества разрушается пищеварительными соками. После внутривенного введения около 75% введенного бензилпенициллина через 15–30 мин покидает кровяное русло, а в последующие 3–4 ч в крови определяют низкие концентрации бензилпенициллина, недостаточные для проявления бактерицидного эффекта. Более рационально внутримышечное введение бензилпенициллина, так как максимальную концентрацию в крови в таком случае определяют через 15 мин, через 60–90 мин она уменьшается примерно вдвое и лишь к 3-му часу после введения уменьшается до более низких цифр. Именно поэтому бензилпенициллин наиболее целесообразно вводить внутримышечно каждые 3–4 ч.

Частые инъекции тягостны для больного и затрудняют проведение лечения пенициллином в амбулаторных условиях, поэтому было предложено много способов, позволяющих увеличить время циркуляции препарата в организме. Бензилпенициллины применяют для лечения заболеваний, вызванных чувствительными к ним возбудителями ангины, скарлатины, пневмонии, сепсиса, раневых инфекций, остеомиелита, сифилиса, менингита, гонореи, инфекций мочевыводящих путей, рожистого воспаления и др.

Феноксиметилпенициллин отличается устойчивостью в кислой среде. При введении внутрь препарат хорошо всасывается в кровь, где терапевтическая концентрация пенициллина удерживается в течение 3–4 ч. Применение 0,2–0,4 г феноксиметилпенициллина внутрь дает такие же результаты, как внутримышечное введение 200 000–300 000 ЕД бензилпенициллина. Основным **побочный эффект** пероральных пенициллинов — развитие диспепсических проявлений: тошнота, рвота, диарея, боли в животе, аллергические реакции и др.

Пенициллины длительного действия — бензилпенициллин (**Бензилпенициллина новокаиновая соль***), бензатина бензилпенициллин (**Бициллин-1***). Их преимущество — возможность более редкого введения: Бензилпенициллина новокаиновую соль* вводят 1–2 раза в сутки; Бициллин-1* можно вводить 1–2 раза в течение недели, иногда 1 раз в месяц для профилактики ревматизма. Применяют их только внутримышечно. Назначать препараты пролонги-

рованного действия целесообразно для профилактики ревматизма и лечения сифилиса.

Несмотря на низкую токсичность пенициллина, при его применении, особенно повторном, все-таки наблюдают **побочные явления**. У многих больных обнаруживают высокую чувствительность к препаратам. Побочные реакции часто встречаются при повторном длительном лечении пенициллином, они проявляются различного рода аллергическими сыпями (типа крапивницы). Наблюдают также явления, напоминающие сывороточную болезнь (зуд, крапивница, боли в суставах, повышение температуры тела). Описаны даже смертельные исходы, наступавшие в результате анафилактического шока после инъекции пенициллина. Назначая пенициллин, необходимо выяснить у больного, не наблюдались ли у него в прошлом явления повышенной чувствительности к ЛС, особенно к пенициллину. Обращают особое внимание на припухлости и зуд на месте инъекции, расстройства со стороны ЖКТ, затруднение дыхания и обмороки.

Применение антигистаминных препаратов снижает частоту побочных явлений и их интенсивность. В тяжелых случаях внутривенно вводят ГК. Не рекомендуют назначать пенициллины одновременно с тетрациклинами и макролидами, так как возможно ослабление противомикробного действия пенициллинов. Как известно, пенициллины действуют лишь на активно размножающиеся микроорганизмы, а тетрациклины и макролиды приостанавливают размножение и, следовательно, препятствуют антибактериальному действию пенициллина. В то же время противомикробное действие пенициллина значительно усиливается при одновременном его приеме с аминогликозидами.

Полусинтетические пенициллины, сохраняя основные преимущества бензилпенициллина (бактерицидность и малую токсичность), обладают дополнительными свойствами: кислотоустойчивость, которая позволяет принимать препараты внутрь, и устойчивость к пенициллиназе, вырабатываемой некоторыми микроорганизмами. Различают полусинтетические пенициллины:

- узкого спектра действия (антистафилококкового): оксациллин;
- широкого спектра действия: ампициллин и амоксициллин;
- препараты, влияющие на синегнойную палочку: карбенициллин.

Оксациллин устойчив к пенициллиназе и стоек в кислой среде, поэтому его можно принимать внутрь. Препарат обладает антистафилококковой активностью. При приеме внутрь он не создает высоких концентраций. Периодичность введения препарата — каждые 4–6 ч. По спектру антимикробного действия он сходен с бензилпенициллином, в большей степени, чем метициллин⁹, связывается с белками плазмы крови. Оксациллин выделяется в основном почками.

Ампициллин влияет не только на грамположительные, но и на грамотрицательные микроорганизмы (сальмонеллы; шигеллы; некоторые штаммы протей; кишечная палочка; клебсиелла пневмоническая, или палочка Фридлендера; палочка инфлюэнцы), т.е. обладает широким спектром действия. По влиянию на грамположительные бактерии он уступает бензил-

пенициллину, но превосходит оксациллин и метициллин⁹. Ампициллин разрушается пенициллиназой и поэтому неэффективен в отношении пенициллиназообразующих стафилококков. Ампициллин кислотостабилен, хорошо всасывается из ЖКТ, но медленнее, чем другие пенициллины. Препарат связывается с белками плазмы крови в небольшой степени (10–18%). Основной путь выведения — через почки. Вводят ампициллин каждые 4–8 ч. Препарат малотоксичен и хорошо переносится больными.

Карбенициллин также относят к пенициллинам широкого спектра действия. По широте действия он аналогичен ампициллину. Препарат отличается активным действием на все штаммы протей и синегнойную палочку. Он кислотоустойчив, но всасывается при приеме внутрь в незначительном количестве. Карбенициллин вводят внутримышечно и внутривенно. Пенициллиназа разрушает препарат. Карбенициллин применяют при инфекциях мочевыводящих путей, тяжелых инфекциях (сепсисе, менингите), инфицированных ожогах. Препарат малотоксичен и хорошо переносится больными. Возможно развитие аллергических реакций.

В подгруппу **комбинированных пенициллинов** входят ЛС, усиливающие антимикробное действие антибактериальных препаратов; среди них выделяют:

- препараты, повышающие устойчивость и расширяющие спектр активности (Ампиокс^а);
- препараты пролонгированного действия (Бициллин-3^а, Бициллин-5^а);
- ингибиторозащищенные пенициллины (Амоксиклав^а, Аугментин^а, Уназин^а).

Ампиокс^а — комбинированный препарат, состоящий из смеси натриевых солей ампициллина (2 части) и оксациллина (1 часть). Препарат расширяет спектр антимикробной активности и повышает устойчивость к пенициллиназе. Ампиокс^а применяют внутримышечно и внутривенно при тяжелом течении инфекционных болезней — сепсисе, эндокардите, смешанной инфекции и других инфекциях.

У **Бициллина-3^а** (соли бензилпенициллина: калия + бензатина + прокаина в соотношении 1:1:1) и **Бициллина-5^а** (соли бензилпенициллина: бензатина — 4 части + прокаина — 1 часть) продолжительность действия сохраняется несколько недель (≈4 нед), так как они обеспечивают длительное сохранение концентрации в крови. Вводят их только внутримышечно и не допускают внутрисосудистого введения. Показания к применению такие же, как и для других длительно действующих препаратов пенициллина.

В последнее время получены соединения, не обладающие существенной антибактериальной активностью, но ингибирующие пенициллиназы (β-лактамазы) бактерий и тем самым препятствующие деструкции антибактериального препарата. При комбинировании этих соединений (**сульбактам**) с антибактериальными препаратами (**ингибиторозащищенные пенициллины**) повышаются эффективность последних и уровень приобретенной устойчивости к действию ферментов, расширяется спектр антимикробной активности, особенно при инфекциях дыхательных и мочевыводящих путей. К этим препаратам относят:

- амоксициллин + клавулановая кислота (**Амоксиклав***, **Аугментин***);
- Ампициллин натрия* (2 части) + Сульбактам натрия* (1 часть) — **Уназин***.

Кроме того, применяют такие комбинированные препараты, как **Тазоцин*** (пиперациллин + тазобактам), **Тиментин*** (тикарциллин + клавулановая кислота) и ряд других.

Препараты

— Список Б

- **Бензилпенициллина натриевая соль*** (*Benzylpenicillinum-natrium*)
 - ◇ Форма выпуска: флаконы по 100 000, 200 000, 300 000, 500 000 и 1 000 000 ЕД.
- **Бензилпенициллин** (*Benzylpenicillini procainum*)
 - ◇ Синоним: Бензилпенициллина новокаиновая соль*.
 - ◇ Форма выпуска: флаконы по 300 000, 600 000 и 1 200 000 ЕД.
- **Бензатина бензилпенициллин** (*Benzathini benzylpenicillinum*)
 - ◇ Синоним: Бициллин-1*.
 - ◇ Форма выпуска: флаконы по 300 000, 600 000, 1 200 000 и 2 400 000 ЕД из расчета на бензилпенициллин.
- **Бициллин-5*** (*Bicillinum-5*)
 - ◇ Форма выпуска: флаконы по 1 500 000 ЕД.
- **Феноксиметилпенициллин** (*Phenoxymethylpenicillinum*)
 - ◇ Синоним: Пенициллин ФАУ калиевая соль*.
 - ◇ Форма выпуска: таблетки и драже по 0,1 и 0,25 г (160 000 и 400 000 ЕД).
- **Оксациллина натриевая соль*** (*Oxacillinum-natrium*)
 - ◇ Формы выпуска: таблетки по 0,25 и 0,5 г; капсулы по 0,25 г; флаконы по 0,25 и 0,5 г.
- **Ампициллина натриевая соль*** (*Ampicillinum-natrium*)
 - ◇ Форма выпуска: таблетки по 0,25 г.
- **Карбенициллин** (*Carbenicillinum*)
 - ◇ Форма выпуска: флаконы по 0,5 и 1 г.
- **Ампиокс-натрий*** (*Ampioxum-natrium*)
 - ◇ Форма выпуска: флаконы по 100, 200 и 500 мг.
- **Амоксициллин + кислота клавулановая** (*Amoxicillinum + Acidumclavulanicum*)
 - ◇ Синонимы: Амоксиклав*, Аугментин*.
 - ◇ Форма выпуска: таблетки по 0,375 и 0,625 г; флаконы по 0,6 и 1,2 г; суспензия 312 мг/5 мл во флаконах по 100 мл и 63 мг/мл во флаконах по 20 мл.

28.1.3. ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

Цефалоспорины — бактерицидные антибактериальные препараты, обладающие широким спектром антимикробного действия, в том числе на пенициллинообразующие стафилококки, энтеробактерии, в частности клебсиеллы. Как правило, цефалоспорины хорошо переносятся, их аллергизирующее

действие выражено относительно слабо. К группе цефалоспоринов относят препараты, полученные на основе 7-аминоцефалоспориновой кислоты.

Цефалоспорины разделяют на четыре поколения (табл. 28.1).

— **Препараты I поколения:**

- для парентерального введения, не обладающие устойчивостью к β -лактамазам (цефалотин, цефалексин);
- для приема внутрь (цефалексин);
- цефалоспорины с более выраженной устойчивостью к β -лактамазам (цефазолин).

— **Препараты II поколения** (цефамандол, цефуросим).

— **Препараты III поколения** (цефотаксим, цефоперазон, цефтриаксон, цефтазидим и др.).

— **Препараты IV поколения** (цефепим).

Таблица 28.1. Сравнительная характеристика цефалоспоринов

Поколение цефалоспо- ринов	Путь введения		Антимикробная активность		Устойчивость к β -лактамазам
	паренте- ральный	внутрь	грамполо- жительные	грамотри- цательные	
I	Цефазолин	Цефалексин	+++	+/-	Разрушаются
II	Цефуросим. Цефамандол	Цефуросим. Цефаклор	++	+	Проявляют устойчивость
III	Цефотаксим. Цефтриаксон. Цефоперазон. Цефтазидим	Цефиксим. Цефтибутен	+	+++	Устойчивы к действию β -лактамаз гра- мотрицательных бактерий
IV	Цефепим				Высокая устой- чивость

У всех цефалоспоринов единый механизм действия, они оказывают бактерицидное действие, но отдельные представители существенно отличаются по фармакокинетике, выраженности антимикробного действия, стабильности к β -лактамазам.

ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К НАЗНАЧЕНИЮ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

Назначение цефалоспоринов показано в следующих случаях.

- Инфекции, вызываемые **возбудителями, не чувствительными к пенициллинам** (например, клебсиеллы и другие энтеробактерии).
- **Проявления аллергических реакций на пенициллин.** Цефалоспорины — антибактериальные препараты резерва первой очереди, однако у 5–10% больных наблюдают перекрестную аллергическую чувствительность.
- Цефалоспорины можно применять при **беременности**, они не обладают тератогенными и эмбриотоксическими свойствами.

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ I ПОКОЛЕНИЯ

Цефалоспорины I поколения обладают узким спектром действия в отношении грамположительных бактерий и невысоким уровнем активности на грамотрицательные бактерии.

Первый и наиболее широко применяемый препарат — **цефалотин**. Основное показание к его назначению — инфекции, вызванные стафилококками при аллергии больного на препараты пенициллина. Цефалотин превосходит пенициллины при среднетяжелых инфекциях мочевыводящих и дыхательных путей, а также при инфекциях других локализаций. Цефалотин превосходит группу оксациллина по способности проникать в лимфатические узлы, легко инактивируется в организме.

Цефазолин обладает устойчивостью к β -лактамазам микроорганизмов, широким спектром действия и активностью в отношении кишечных палочек и клебсиелл. Особенно успешно его применяют в виде краткосрочных курсов для профилактики инфекций при хирургических вмешательствах. Он хорошо переносится при внутримышечном введении. Его высокие концентрации обнаруживают в желчных путях и желчном пузыре.

Цефалексин — цефалоспорин I поколения, используемый для приема внутрь. Препарат быстро и полно всасывается (независимо от приема пищи). Максимальную концентрацию отмечают через 1–1,5 ч. По спектру действия он близок к цефалотину, но эффективность цефалотина, применяемого парентерально, превосходит цефалексин.

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ II ПОКОЛЕНИЯ

Благодаря устойчивости к β -лактамазам цефалоспорины II поколения имеют более широкий спектр действия и обладают активностью не только в отношении грамположительных, но и грамотрицательных бактерий. К ним относят цефамандол, цефуроксим (Зинацеф[®]) и др.

Основная направленность действия — инфекции, вызванные энтеробактериями. Для приема внутрь из цефалоспоринов II поколения используют **цефаклор** (Альфацет[®]), **цефуроксим** (Зиннат[®]).

Цефамандол эффективен в отношении устойчивых к цефалотину штаммов кишечных палочек. При других энтеробактериях, в частности при наличии индолнегативных протеев, он превосходит цефуроксим, высокоэффективен при инфекциях, вызванных гемофильной палочкой. Цефамандол показан при лечении заболеваний верхних дыхательных, мочевыводящих и желчных путей, а также при лечении перитонита в сочетании с препаратами, активными при анаэробной инфекции (например, метронидазол). Цефамандол можно с успехом сочетать с пенициллинами и аминогликозидами.

Цефуроксим, в отличие от цефаклора, обладает более высоким уровнем активности в отношении стрептококков и стафилококков, неактивен в отношении энтерококков.

Пневмококки проявляют перекрестную устойчивость к цефалоспоринам II поколения.

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ III ПОКОЛЕНИЯ

Цефалоспорины III поколения обладают широким спектром действия в отношении грамотрицательных бактерий. Они активны в отношении стрептококков, менее активны в отношении стафилококков, высокоустойчивы к действию β -лактамаз. Некоторые цефалоспорины III поколения активны в отношении синегнойной палочки (цефоперазон, цефтазидим, цефтриаксон).

К цефалоспорином III поколения относят многие препараты, часть из которых действительно обладает значительными клиническими преимуществами: цефотаксим (Клафоран[®]), цефтриаксон (Роцефин[®]), цефтазидим (Фортум[®]), цефоперазон (Цефобид[®]). Для приема внутрь используют цефиксим и цефтибутен (Цедекс[®]).

Цефотаксим — важнейший представитель цефалоспоринов III поколения. Он обладает высокой антимикробной активностью, широким спектром действия, включая клебсиеллы, энтеробактерии, синегнойную палочку, протей. В организме до 30% препарата инактивируется, чем объясняют наблюдаемое иногда несоответствие между высокой активностью *in vitro* и эффективностью в клинической картине, что особенно относится к бактероидам, псевдомонадам, энтерококкам.

Цефтриаксон (Роцефин[®]) отличается от цефотаксима длительностью достигаемых в организме больного концентраций (8 ч и более после однократного введения), что позволяет вводить его 1–2 раза в сутки. Препарат отличается высокой стабильностью при хранении. 40–60% препарата выводится с желчью и мочой.

Цефтазидим и **цефоперазон** (Цефобид[®]) по антимикробным свойствам сходны с другими препаратами III поколения. Они отличаются активностью в отношении синегнойной палочки и существенно меньшей активностью в отношении стрептококков. Как и все цефалоспорины, препараты действуют бактерицидно. Их применяют при инфекциях органов дыхания, заболеваниях мочеполовой системы, инфекциях костей, суставов и мягких тканей, менингите, заболеваниях желчных путей (благодаря высокой концентрации в желчи).

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ IV ПОКОЛЕНИЯ

Цефепим (Максипим[®]) близок к цефалоспорином III поколения по активности в отношении грамотрицательных бактерий, но обладает более высокой способностью проникать через их внешнюю мембрану. Кроме того, он активен в отношении некоторых грамположительных микроорганизмов.

Цефалоспорины IV поколения более высокоустойчивы к гидролизу β -лактамазами и обладают иммуностимулирующим действием. Их применяют в тех же случаях, что и препараты III поколения, особенно при инфекциях у больных с ослабленным иммунитетом.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

Возможны аллергические реакции, лейкоцитопения и тромбоцитопения, боли в месте внутримышечного введения.

Передозировка цефалотина или совместное применение препаратов с потенциально нефротоксичными веществами (аминогликозидами) может приводить к поражению почек (нефротоксичности).

Желудочно-кишечные расстройства при приеме внутрь наблюдают редко, и они носят преходящий характер.

Некоторые цефалоспорины (цефамандол, цефоперазон) вызывают антабусноподобные (дисульфирамоподобные) реакции при приеме с алкоголем, а также геморрагический синдром, поскольку нарушаются синтез протромбина и всасывание витамина К.

Препараты

— Список Б

■ Цефаклор (*Cefaclorum*)

✧ Синоним: Альфацет[▲].

✧ Форма выпуска: капсулы по 0,25 и 0,5 г; гранулят для изготовления 2,5% или 5% суспензий во флаконах.

■ Цефотаксим (*Cefotaxim*)

✧ Синоним: Клафоран[▲].

✧ Форма выпуска: флаконы по 0,5; 1 и 2 г.

■ Цефтазидим (*Ceftazidimum*)

✧ Синоним: Фортум[▲].

✧ Форма выпуска: флаконы по 0,25; 0,5; 1,0 и 2,0 г.

28.1.4. КАРБАПЕНЕМЫ. МОНОБАКТАМЫ

КАРБАПЕНЕМЫ

Основной представитель карбапенемов — **имипенем**, который обладает мощным бактерицидным действием, нарушающим образование клеточной стенки бактерий, широким спектром действия и практически устойчивостью к действию β-лактамаз. Препарат высокоактивен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе анаэробных микроорганизмов. Имипенем быстро гидролизруется ферментом почечных канальцев дегидропептидазой, поэтому его комбинируют с циластатином, угнетающим фермент.

Тиенам[▲], представляющий собой комбинацию имипенема и циластатина, рассматривают в качестве резервного антибактериального препарата, предназначенного для лечения внутрибольничных инфекций. Показания к назначению тиенама включают тяжелые инфекции, безуспешно леченные другими препаратами, смешанные инфекции, осложненные инфекции мочевыводящих путей, инфекции, вызванные множественно-резистентными энтеробактериями, устойчивыми к цефалоспорином.

Карбапенемы нельзя применять в сочетании с другими β-лактамными антибактериальными средствами (пенициллинами, цефалоспорином) ввиду

их антагонизма. Их применяют только парентерально (внутривенно и внутримышечно). Карбапенемы нельзя смешивать в одном шприце с другими препаратами. Среди **нежелательных реакций** наиболее часто встречаются аллергические реакции (сыпь, крапивница, отек, бронхоспазм), диспепсические расстройства (тошнота, рвота, диарея). Иногда наблюдают эпилептические припадки, миоклонию, нарушение вкуса и др.

МОНОБАКТАМЫ

Азтреонам оказывает бактерицидное действие; взаимодействует с пенициллин-связывающим белком и, ингибируя синтез пептидогликана, вызывает гибель чувствительных микроорганизмов. Препарат активен в отношении грамотрицательных бактерий. Азтреонам применяют при тяжелых генерализованных системных инфекциях. Он показан при аллергических проявлениях на пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы.

28.1.5. АМИНОГЛИКОЗИДЫ

К аминогликозидам относят препараты, содержащие аминосахара, соединенные гликозидной связью с агликоном. Первый антибактериальный препарат этой группы — стрептомицин — был открыт в 1943 г. Аминогликозиды обладают широким спектром действия, активны в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Некоторые из них эффективны при инфекционных заболеваниях, вызванных микобактериями туберкулеза и синегнойной палочкой.

Классификация аминогликозидов

- **I поколение:** стрептомицин, неомицин, канамицин.
- **II поколение:** гентамицин, тобрамицин.
- **III поколение:** амикацин.

АМИНОГЛИКОЗИДЫ I ПОКОЛЕНИЯ

Стрептомицин обладает широким спектром действия, влияя не только на грамположительные, но и на грамотрицательные микроорганизмы. Он подавляет жизнедеятельность микобактерий туберкулеза, возбудителей туляремии, бруцеллеза. Механизм противомикробного действия стрептомицина, как и других аминогликозидов, основан на угнетении синтеза белка рибосомами в микробной клетке. Стрептомицин плохо всасывается из ЖКТ и плохо проникает через слизистые оболочки, поэтому при назначении в форме аэрозоля он подавляет инфекцию только местно, в просвете бронхов и альвеол. Для получения резорбтивного эффекта стрептомицин вводят внутримышечно. В таком случае он хорошо реабсорбируется, активные концентрации в плазме сохраняются до 24 ч, поэтому препарат можно назначать 1–2 раза в сутки. В плазме около 30% стрептомицина связывается с белками. Препарат равномерно и быстро распределяется в организме. При повторных инъекциях достаточно высокие концентрации препарата создаются в плевральной жидкости, но через ГЭБ он проникает плохо. Для создания эффективной концентрации в спинномозговой жидкости стрептомицин следует вводить эндо-

люмбально. Примерно 70–90% введенной дозы стрептомицина выводится почками в неизменном виде. При заболеваниях почек, когда нарушена функция выведения, дозу стрептомицина рекомендуют снижать на 30–50%.

Стрептомицин и другие аминогликозиды могут вызывать тяжелые **осложнения**: нарушение равновесия и слуха (ототоксическое действие), что в 8% случаев может привести к глухоте. Недопустимо одновременное назначение стрептомицина и других аминогликозидов из-за резкого усиления токсического действия. Стрептомицин проникает через плаценту, поэтому его введение в конце беременности может нарушить развитие органа слуха и привести к рождению глухого ребенка. Нефротоксичность проявляется отрицательным повреждающим воздействием на почечные канальцы. Частота поражения почек при лечении аминогликозидами достигает 17%.

Препараты вводят внутримышечно и в полости тела (плевральную, брюшную и др.). Препараты стрептомицина применяют для лечения всех форм туберкулеза, а также чумы, туляремии, бруцеллеза, менингита, кишечных и мочеполовых инфекций. К стрептомицинам быстро развивается устойчивость микобактерий туберкулеза и других микобактерий, поэтому их следует назначать лишь после лабораторного подтверждения чувствительности выделенных микроорганизмов. Препараты стрептомицина оказывают раздражающее действие и вызывают болезненность при введении. Нередко возникают аллергические реакции (сыпь, отек слизистых оболочек, зуд), возможен анафилактический шок.

Неомицин (смесь неомицинов — неомицин А, неомицин С, неомицин В) — комплексный антибактериальный препарат, обладает широким спектром действия, подавляет развитие грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов; на спирохеты, патогенные грибы и некоторые вирусы влияния не оказывает. Противомикробное бактерицидное действие неомицина связано с угнетением внутриклеточного синтеза белка. Устойчивость микроорганизмов к неомицину развивается относительно медленно. При приеме внутрь Неомицина сульфат* всасывается плохо, поэтому его действие при таком пути введения ограничено в основном пищеварительным трактом.

Неомицин используют для лечения энтеритов, вызванных чувствительными к нему микроорганизмами. Рационально применение препарата при устойчивости соответствующих возбудителей к другим антибактериальным препаратам. Неомицин может быть эффективен при подготовке больных к операциям на пищеварительном тракте в целях частичной «стерилизации» кишечника. Положительное качество препарата — высокая активность в отношении кишечной палочки, некоторых штаммов протей и синегнойной палочки. Среди **побочных явлений** возможны диспепсические явления, аллергические реакции, кандидамикоз. Неомицин применяют также местно в виде мази. Его назначают при лечении инфицированных ран, некоторых кожных болезней (пиодермии) и заболеваниях глаз. Наружно неомицин в ряде случаев применяют вместе с ГК, при этом противомикробный эффект сочетается с противовоспалительным.

Препарат входит в состав комбинированных глазных капель **Макситрол***, активными действующими веществами которых являются неомицин —

3500 ЕД, Полимиксина В сульфат* — 6000 ЕД и дексаметазон 1% — 1 мг. Их применяют при бактериальных острых блефаритах, конъюнктивитах, кератитах, иридоциклитах.

С неповрежденной кожной поверхности и слизистых оболочек препарат практически не всасывается. Парентерально (в мышцу, в вену) неомицин вводить запрещено из-за сильного токсического действия на почки и слуховой нерв. Неомицин входит в состав мазей, а также в состав капель Софрадекс*.

Канамицин имеет широкий спектр действия, обладает бактерицидным свойством в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, возбудителей туберкулеза. Он менее токсичен, чем неомицин. Канамицин вводят внутримышечно, внутривенно, в полости, ингаляционным путем в виде аэрозолей для лечения туберкулеза. Препарат назначают в случае устойчивости микобактерий туберкулеза к стрептомицину и другим противотуберкулезным средствам. Для лечения кишечных инфекций (дизентерия, энтероколиты) канамицин применяют внутрь в таблетках. Канамицин **противопоказан** при поражениях почек, печени, слухового нерва.

АМИНОГЛИКОЗИДЫ II ПОКОЛЕНИЯ

К аминогликозидам II поколения относят гентамицин и тобрамицин.

Гентамицин (Гарамицин*) — основной и наиболее применяемый из аминогликозидов препарат, обладает широким спектром действия, подавляя рост большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий. Наибольшее значение имеет его активность в отношении синегнойной палочки, протей, кишечной палочки, а также стафилококков, устойчивых к бензилпенициллину. Бактерицидное действие гентамицина связано с угнетением синтеза белка. Из ЖКТ он всасывается недостаточно, поэтому препарат назначают в основном внутримышечно и местно. Максимальную концентрацию гентамицина в плазме крови при внутримышечном введении отмечают через 60 мин; антимикробные концентрации сохраняются в организме 8–12 ч. Через ГЭБ в обычных условиях гентамицин почти не проникает. Препарат выделяется почками преимущественно в неизмененном виде.

Гентамицин применяют при инфекциях, вызванных возбудителями, устойчивыми к другим антибактериальным препаратам. Он активен при инфекциях мочевыводящих путей, дыхательных путей (пневмонии, плевриты, абсцессы легких), хирургических инфекциях (перитоните, хирургическом сепсисе), инфекционных поражениях кожи при фурункулезе, дерматитах и ожогах. Следует учитывать, что гентамицин, как и все препараты II поколения, обладает большой нефротоксичностью и оказывает токсическое действие на слуховой нерв.

Тобрамицин — антибактериальный препарат природного происхождения, по всем параметрам близок к гентамицину, но превосходит его по активности в отношении синегнойной палочки.

АМИНОГЛИКОЗИДЫ III ПОКОЛЕНИЯ

Амикацин — полусинтетическое производное канамицина, практически не разрушается ферментами микроорганизмов, устойчивых к другим аминогликозидам, поэтому эффективен по отношению к ним. Основные показания к его назначению: тяжелые инфекции различной локализации, вызванные возбудителями, устойчивыми к другим аминогликозидам.

Препараты

— Список Б

■ **Стрептомицина сульфат*** (*Streptomycini sulfas*)

✧ Высшие дозы для взрослых: разовая — 1 г, суточная — 2 г.

✧ Форма выпуска: флаконы по 0,25; 0,5 и 1 г.

■ **Гентамицин** (*Gentamycinum*)

✧ Синоним: Гарамицин*.

✧ Форма выпуска: флаконы по 0,08 г; 0,1% мазь; 2,5% линимент.

28.1.6. ТЕТРАЦИКЛИНЫ

Первый тетрациклин (хлортетрациклин) был получен из лучистых грибов в 1945 г., второй (окситетрациклин) — в 1948 г.

Тетрациклины обладают широкой антимикробной активностью. Они подавляют грамположительные бактерии — различные кокки, дифтерийную палочку, возбудителей коклюша, сибирской язвы, столбняка, газовой гангрены, ботулизма, дизентерии, паратифов, брюшного тифа, холеры, чумы, а также крупные вирусы (пситтакоз, трахому), некоторые простейшие (амебы, трихомонады).

Тетрациклины с успехом используют при лечении заболеваний, вызванных устойчивыми к другим препаратам штаммами микроорганизмов. Механизм противомикробного действия тетрациклинов заключается в торможении синтеза белка в бактериях. Основной путь введения тетрациклинов — *per os*. Окситетрациклин и тетрациклин всасываются в ЖКТ не полностью, особенно у детей раннего возраста, и у больных с нарушением кровообращения. Из прямой кишки препараты всасываются хуже, чем после приема внутрь, поэтому при назначении свечей дозу тетрациклинов надо увеличивать.

Полусинтетические тетрациклины — **метациклин** (Рондомицин*) и **доксциклин** (Вибрамицин*). Метациклин хорошо всасывается в ЖКТ, активная концентрация препарата в крови сохраняется 12 ч; препарат не вызывает фотосенсибилизации кожи. Доксциклин очень хорошо всасывается из кишечника, элиминирует медленно, поэтому его назначают 1 раз в сутки; он не кумулирует при нарушении функций почек, даже при уремии.

Для инъекций применяют хорошо растворимые в воде **Тетрациклина гидрохлорид*** и **Окситетрациклина гидрохлорид***. Тетрациклины хорошо проникают в ткани, но биодоступность природных тетрациклинов в 2 раза снижается под влиянием пищи. Тетрациклины рекомендуют принимать натощак или через 2 ч после приема пищи. При лечении тетрациклинами не следует принимать пищу, богатую кальцием или железом, так как образуются трудно всасывающиеся комплексы.

Активные концентрации тетрациклинов после однократного приема наблюдают в печени, почках, легких, селезенке, а также в сердце, стенке кишечника, костях. Наибольшую концентрацию обнаруживают в моче и желчи. В спинномозговую жидкость и камерные жидкости среды глаза тетрациклины проникают плохо. В некоторых тканях, например в легких, они накапливаются в количестве, превышающем концентрацию в крови, что объясняет высокую эффективность тетрациклинов при лечении легочных заболеваний. После повторных приемов происходит накопление тетрациклинов в слизистой оболочке ЖКТ, печени, костях и зубах. Накапливаясь в слизистой оболочке кишечника, тетрациклины нарушают процессы переваривания и усвоения пищи, всасывания жирных кислот, солей железа, кальция, с которыми тетрациклины образуют нерастворимые комплексные соединения. **Гепатотоксическое действие** тетрациклинов чаще отмечают у детей младшего возраста и у беременных.

Тетрациклины накапливаются в костной ткани (замедляется линейный рост костей), зубах и их закладках (зубы окрашиваются в желтый или коричневый цвет, развивается дефект эмали зубов), поскольку они способны образовывать **комплексные соединения с кальцием**, приводя к нарушению развития зубов у детей. Именно поэтому их нельзя назначать детям до 8 лет. Тетрациклины обладают **фототоксическим эффектом** (под влиянием УФ-лучей происходит поражение кожи и ногтей — фотосенсибилизация).

Тетрациклины оказывают **тератогенное действие** (вызывают уродства плода) и противопоказаны беременным. Следует с большой осторожностью назначать их детям первых месяцев жизни, а также при наличии у них заболеваний печени и крови.

Препараты

— Список Б

■ Тетрациклин (*Tetracyclinum*)

- ✧ Высшие дозы для взрослых: разовая — 0,5 г, суточная — 2 г.
- ✧ Форма выпуска: таблетки по 50 000, 100 000, 250 000 ЕД; таблетки по 0,1 и 0,25 г; капсулы по 100 000 и 200 000 ЕД.

■ Тетрациклина гидрохлорид* (*Tetracyclini hydrochloridum*)

- ✧ Высшая разовая доза для взрослых: внутримышечно — 0,05–0,1 г.
- ✧ Форма выпуска: флаконы по 0,1 г; таблетки по 0,1 и 0,25 г.

■ Мазь тетрациклиновая 3%^р (*Unguentum Tetracyclini*)

- ✧ Форма выпуска: 3% мазь (30 000 ЕД/г) по 10, 15 и 30 г.

■ Мазь тетрациклиновая глазная 1%* (*Unguentum Tetracyclini ophthalmicum*)

- ✧ Форма выпуска: 1% мазь (10 000 ЕД/г) по 3,0 и 10,0 г.

■ Метациклин (*Metacyclinum*)

- ✧ Синоним: Рондомицин*.
- ✧ Форма выпуска: капсулы по 0,15 и 0,3 г.

■ Доксциклин (*Doxycyclinum*)

- ✧ Синоним: Вибрамицин*.
- ✧ Форма выпуска: капсулы по 0,1 г; флаконы по 0,1 г.

28.1.7. МАКРОЛИДЫ

К макролидам относят препараты, которые содержат в молекуле макроциклическое лактонное кольцо, связанное с углеводными остатками (аминосахарами). В зависимости от числа атомов углерода, составляющих кольцо, выделяют 14-членные, 15-членные (азалиды) и 16-членные макролиды. Макролиды разделяют на две большие группы:

- природные (эритромицин, олеандомицин);
- полусинтетические (кларитромицин, рокситромицин, азитромицин).

В настоящее время самые безопасные из всех существующих антибактериальных препаратов — макролиды. Антимикробный эффект макролидов обусловлен нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки. Связываясь с 50S-субъединицей рибосом, макролиды ингибируют процесс транслокации, что приводит к прекращению сборки белковой молекулы. В зависимости от вида микроорганизма и концентрации препарата (дозозависимый эффект) макролиды оказывают бактериостатическое или бактерицидное действие. Макролиды подавляют грамположительные бактерии, грамотрицательные кокки, палочки дифтерии, возбудители бруцеллеза и амёбной дизентерии. Особенность эритромицина и олеандомицина — бактериостатическое действие в отношении форм бактерий, устойчивых к широко применяемым антибактериальным препаратам (пенициллинам, стрептомицинам, тетрациклинам).

Основные побочные эффекты: желудочно-кишечные нарушения, риск которых не превышает 5%. В редких случаях развиваются аллергические реакции, реже — холестатический гепатит. Пища не влияет на всасывание полусинтетических макролидов и значительно снижает биодоступность при приеме природных макролидов. Полусинтетические препараты реже вызывают побочные эффекты.

Эритромицин продуцируют актиномицеты (лучистые грибы). Препарат хорошо всасывается из ЖКТ. В кислой среде желудка эритромицин частично разрушается, поэтому вводить его следует в кислотоустойчивых капсулах или в форме кишечнорастворимых таблеток. Препарат легко проникает в различные ткани, в том числе преодолевает плацентарный барьер; в ткани мозга в обычных условиях не поступает. После однократного приема внутрь максимальную концентрацию в крови отмечают через 2–3 ч. Для поддержания терапевтического уровня в крови эритромицин следует вводить 4 раза в сутки. Препарат выделяется с фекалиями и частично с мочой. К эритромицину быстро развивается устойчивость микроорганизмов.

Эритромицин в таблетках и капсулах наиболее широко используют для лечения пневмоний, бронхитов различной этиологии, скарлатины, ангины, гнойных отитов, дифтерии, раневых инфекций. При тяжелом течении инфекционного заболевания препарат вводят внутривенно. Местно (в виде мази) его применяют для лечения гнойных заболеваний кожи, инфицированных ран, пролежней и ожогов.

Эритромицин малотоксичен и редко вызывает побочные явления. Иногда возникают диспепсические нарушения (тошнота, рвота), аллергические реакции.

Олеандомицин по свойствам и показаниям к применению близок к эритромицину, но по активности уступает ему, обладает низкой токсичностью. Продолжительность действия — 5–6 ч. Препарат оказывает более выраженное раздражающее действие, чем эритромицин.

В медицинской практике олеандомицин применяют внутрь и внутривенно. Выпускают комбинированный препарат олеандомицина с тетрациклином — **Олететрин**[▲] (1 часть олеандомицина фосфата и 2 части тетрациклина).

Новые макролиды — **klarитромицин** (Клацид[▲]), **рокситромицин** (Рулид[▲]), **азитромицин** (Сумамед[▲]) — сходны с эритромицином по спектру действия, хотя между ними имеются некоторые различия.

Кларитромицин обладает высокой активностью в отношении хламидий, моракселл и легионелл, а **азитромицин** оказывает более выраженное действие в отношении гемофильной палочки, шигелл, сальмонелл.

Важная особенность макролидов — их способность проникать внутрь клеток организма человека, где они создают высокие внутриклеточные концентрации (фагоциты, моноциты, фибробласты), которые превышают в десятки раз сывороточную. Они накапливаются в легочной ткани, бронхиальном секрете, миндалинах, слизистой оболочке ЖКТ, коже, тканях глаза и уха, матке и плаценте. Важное преимущество полусинтетических макролидов — более длительный период полувыведения, что позволяет их назначать 1–2 раза в сутки. При нормальных функциях почек $T_{1/2}$ эритромицина составляет 2–3 ч, кларитромицина — 5–7 ч, 10–20 ч рокситромицина, азитромицина — более 48 ч.

Макролиды применяют для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей (пневмония, бронхит, фарингит, острый синусит), дифтерии, скарлатины, коклюша, отита; при инфекциях кожи, мягких тканей, органов малого таза, полости рта; при инфекциях, передаваемых половым путем; для эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни; с целью круглогодичной профилактики ревматизма.

Препараты

— Список Б

■ **Эритромицин** (*Erythromycinum*)

- ✧ Высшие дозы внутрь: разовая — 0,5 г, суточная — 2 г.
- ✧ Форма выпуска: капсулы по 100 и 200 мг; мазь по 3, 7, 10, 15 и 30 г (в 1 г — 10 000 ЕД); таблетки по 0,1 и 0,25 г; Эритромицина фосфат[▲] во флаконах по 0,05; 0,1 и 0,2 г.

■ **Олеандомицин** (*Oleandomycinum*)

- ✧ Высшие дозы для взрослых: разовая — 0,5 г, суточная — 2 г.
- ✧ Форма выпуска: таблетки по 0,125 г; флаконы по 0,1, 0,25 и 0,5 г.

■ **Олететрин**[▲] (*Oletetrinum*)

- ✧ Высшая доза для взрослых: разовая — 0,25 г, суточная — 1–1,5 г.
- ✧ Форма выпуска: капсулы по 0,25 г; таблетки 0,125 и 0,25 г; мазь олететриновая в тубах по 15 и 30 г.

■ Рокситромицин (*Roxithromycinum*)

✧ Синоним: Рулид[▲].

✧ Форма выпуска: таблетки по 0,15 г.

■ Азитромицин (*Azithromycinum*)

✧ Синоним: Сумамед[▲].

✧ Форма выпуска: капсулы по 0,25 г; таблетки по 0,125 и 0,5 г; сироп, содержащий в 1 мл 0,02 или 0,04 г; порошок для приготовления суспензий (0,1; 0,2 или 0,25 г в 5 мл) во флаконах по 20 и 30 мл.

28.1.8. ФЕНИКОЛЫ

Хлорамфеникол (Левомецетин[▲]) выделен в 1947 г. из лучистых грибов. Получение хлорамфеникола в промышленных масштабах осуществляют путем химического синтеза. Препарат обладает широким спектром действия, оказывает влияние на грамотрицательные бактерии и кокки, а также на риккетсии и крупные вирусы.

На грамположительные кокки и спирохеты хлорамфеникол действует слабее, чем тетрациклины. Механизм бактериостатического и бактерицидного действия препарата основан на угнетении синтеза белка на рибосомах. Хлорамфеникол хорошо всасывается в ЖКТ и в просвете кишечника обнаруживается в незначительном количестве. Для инъекций используют **Хлорамфеникола натрия сукцинат[▲]**, хорошо растворяющийся в воде. Хлорамфеникол проникает во все жидкости и ткани организма, включая спинномозговую жидкость, проникает внутрь клеток и поэтому дает хороший эффект при внутриклеточной инфекции. Терапевтическая концентрация препарата в крови создается примерно через 2 ч после приема препарата *per os*. Хлорамфеникол исчезает из крови через 12–22 ч.

В крови детей раннего возраста хлорамфеникол обнаруживают в более высоких концентрациях и более продолжительное время, чем у взрослых. В печени большая часть принятого хлорамфеникола превращается в глюкуронид, выводимый почками путем активной канальцевой секреции. Лишь 5–10% введенной дозы выделяется почками в неизмененном виде.

Хлорамфеникол применяют для лечения брюшного тифа и паратифов, дизентерии, бруцеллеза, туляремии, пневмонии, сыпного тифа, трахомы, гонореи и других инфекционных заболеваний. Препарат может вызывать тяжелые нарушения кроветворения (**гематотоксический эффект**) и функций печени (**гепатотоксический эффект**), поэтому его не рекомендуют применять в амбулаторных условиях.

Противопоказано назначать хлорамфеникол новорожденным, так как вследствие незрелости ферментных систем нарушается метаболизм препарата в печени и он кумулирует в организме. Это вызывает угнетение тканевого дыхания, что приводит к гипоксии (кислородному голоданию), которая проявляется дыхательными расстройствами (цианоз кожного покрова), а в дальнейшем присоединяются вазомоторный коллапс, гипотермия и ацидоз, развивается кардиотоксическое действие. Такое осложнение называют **серым синдромом новорожденных**. В 40% случаев наблюдают летальный исход. Для

хлорамфеникола характерно проявление кожных аллергических реакций (дерматит, сыпь, раздражение) и диспепсических явлений (тошнота, рвота, боль в области живота). Применение препарата сопровождается подавлением микрофлоры кишечника с развитием дисбактериоза.

Местно хлорамфеникол применяют для профилактики и лечения глазных инфекционных заболеваний (конъюнктивит, кератит, блефарит) в виде 0,25% глазных капель и 1% глазного линимента.

Местно используют также **Синтомицин линимент**[★] (рацемическая смесь хлорамфеникола и его правовращающего изомера в соотношении 1:1) и комбинированную мазь **Левомеколь**[★]. Эти препараты применяют при поражениях кожи, гнойных ранах, ожогах, фурункулезе. Для лечения инфицированных ран (в том числе вялозаживающих), трофических язв, ожогов, зудящего дерматита, микробной экземы наружно применяют комбинированный препарат **Олазол**[★], в котором антибактериальное действие оказывает хлорамфеникол.

Препараты

— Список Б

■ **Хлорамфеникол** (*Chloramphenicolum*)

◇ Синоним: Левомицетин[★].

◇ Высшие дозы для взрослых: разовая — 1 г, суточная — 4 г.

◇ Форма выпуска: таблетки по 0,1 и 0,25 г; капсулы по 0,1 и 0,25 г; суппозитории вагинальные по 0,25 г; линимент 1 и 5%, 0,25% водный раствор во флаконах по 10 мл (глазные капли).

◇ Для наружного применения: 0,25%, 1%, 3% и 5% спиртовые растворы.

◇ Форма выпуска: таблетки по 0,25 г; гранулы (содержат 50% хлорамфеникола стеарата[®] и 50% сахара); 5% суспензия.

■ **Хлорамфеникола сукцинат растворимый**[®] (*Laevomycetini succinas solubile*)

◇ Форма выпуска: во флаконах по 0,5 и 1,0 г.

■ **Синтомицин линимент**[★] (*Linimentum Synthomycini*)

◇ Форма выпуска: линимент, в 100 г содержится 1, 5 или 10 г хлорамфеникола.

■ **Левомеколь**[★] (*Laevomecol*)

◇ Форма выпуска: мазь, в 100 г содержится 0,75 г хлорамфеникола.

28.1.9. АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАЗНЫХ ГРУПП

ПОЛИМИКСИНЫ

Полимиксины выделены из бактерий в 1947 г. Их относят к антибактериальным препаратам — полипептидам. Полимиксины продуцируются спорообразующими бактериями *Bacillus polymyxa* или другими родственными микроорганизмами. Практическое применение нашли полимиксин В (Полимиксина В сульфат[★]), которые близки по спектру действия. Они преимущественно активны в отношении грамотрицательных бактерий. К ним чувствительны синегнойная палочка, сальмонеллы, бруцеллы и другие бак-

терии. В больших концентрациях полимиксины обладают бактерицидным действием.

Полимиксина В сульфат* вводят внутримышечно, внутривенно, в спинномозговой канал, полости, внутрь и применяют местно при пневмониях, абсцессах легкого, сепсисе, менингите, инфекциях мочевыводящих путей, инфицированных ожогах и инфекциях ЖКТ.

Отрицательное действие полимиксинов наблюдают редко. При парентеральном введении могут возникнуть нейро- и нефротоксические явления. Нейротоксическое действие проявляется головокружением, головной болью, сонливостью или раздражительностью, иногда нарушением зрения и речи. Возможно развитие суперинфекции.

ГЛИКОПЕПТИДЫ

Ванкомицин обладает узким спектром бактерицидного действия в отношении практически всех грамположительных микроорганизмов (стафилококков, стрептококков, пневмококков, энтерококков, коринебактерий — возбудителя дифтерии); на грамотрицательные микроорганизмы не действует. Препарат активен в отношении большинства штаммов, устойчивых к пенициллину и другим антибактериальным средствам. Из ЖКТ ванкомицин не всасывается.

Ванкомицин вводят только внутривенно инстилляционно (при введении под кожу наблюдают выраженное раздражающее действие). Он хорошо проникает в различные органы и ткани; выводится из организма преимущественно почками в неизмененном виде. Препарат нарушает формирование клеточной оболочки, синтез РНК и изменяет проницаемость цитоплазматической мембраны микроорганизмов.

Ванкомицин применяют при тяжелых инфекциях, вызванных устойчивыми возбудителями к другим препаратам или при аллергии к β -лактамным антибактериальным средствам. При его применении могут возникать аллергические реакции (сыпь, крапивница, лихорадка), тромбофлебиты, нефротоксические реакции, вплоть до необратимого снижения функций почек. У некоторых больных наблюдают головную боль, снижение слуха.

ЛИНКОЗАМИДЫ

Линкомицин по антимикробным свойствам близок к эритромицину, но активен в отношении стрептококков и стафилококков. В отличие от эритромицина, он действует на фекальные стрептококки, возбудителей сибирской язвы и не действует на менингококки, гонококки.

Препарат выпускают в виде **Линкомицина гидрохлорида*** в ампулах для внутримышечного введения, а также в капсулах для приема внутрь. Он хорошо проникает во многие органы и спинномозговую жидкость.

Клиндамицин (Далацин*, Клиндафер*) — полусинтетическое производное линкомицина. Препарат более активен в отношении неспорообразующих грамотрицательных бактерий (бактероидов).

Линкомицин и клиндамицин применяют при остеомиелите, септическом артрите, дифтерии, абсцессах, тяжелых анаэробных инфекциях.

Фузидовая кислота в большинстве случаев действует бактериостатически, быстро подавляя синтез белка. Она высокоэффективна в отношении стафилококков, менингококков и гонококков, устойчивых к другим препаратам. Препарат не оказывает влияния на грамотрицательные микроорганизмы (стрептококки, кишечную палочку, сальмонеллы), не оказывает влияния на грибы и простейшие. Фузидовая кислота хорошо всасывается из кишечника и проникает во многие органы, а также в спинномозговую жидкость, костную ткань и через плаценту. Препарат применяют при сепсисе, эндокардите, остеомиелите, пневмонии и др. При тяжелом течении болезни ее комбинируют с пенициллинами и эритромицином.

ДРУГИЕ АНТИБИОТИКИ

Фузафунгин (Биопарокс[®]) — бактериостатический антибактериальный препарат для местного применения (аэрозоль), системного действия не оказывает. В плазме крови он не определяется (препарат остается на поверхности слизистой оболочки дыхательных путей). Препарат обладает антибактериальной и противовоспалительной активностью. Биопарокс[®] в виде микрочастиц проникает в наиболее удаленные и труднодоступные отделы дыхательных путей, активен в отношении большинства возбудителей инфекций верхних дыхательных путей. Препарат снижает продукцию свободных кислородных радикалов и ранних провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО). Он устраняет раздражение слизистых оболочек, болевой синдром, уменьшает отек. Биопарокс[®] применяют при ринитах, фарингитах, ринофарингитах, ларингитах, трахеитах, тонзиллитах и бронхитах. Возможны раздражение носоглотки, приступы чиханья, аллергические реакции и бронхоспазм.

Препараты

— Список Б

- **Полимиксина В сульфат[®]** (*Polymyxini B sulfas*)
 - ✧ Форма выпуска: флаконы по 0,025 г (250 000 ЕД) и 0,05 г (500 000 ЕД).
- **Ванкомицин** (*Vancomycin*)
 - ✧ Форма выпуска: флаконы по 0,5 и 1,0 г.
- **Фузидовая кислота**
 - ✧ Форма выпуска: таблетки по 0,12; 0,125 и 0,25 г.

28.2. СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ СРЕДСТВА

Сульфаниламидные препараты — производные сульфаниловой кислоты. В 1935 г. немецкий исследователь Г. Домагк обнаружил, что диазосоединение прontosил (красный стрептоцид) оказалось очень эффективным при лечении мышей, зараженных гемолитическим стрептококком. За открытие и внедрение прontosила в медицинскую практику Г. Домагку была присуждена Нобелевская премия. Французские химики доказали, что в молекуле прontosила противомикробным свойством обладает сульфаниламид (амид сульфа-

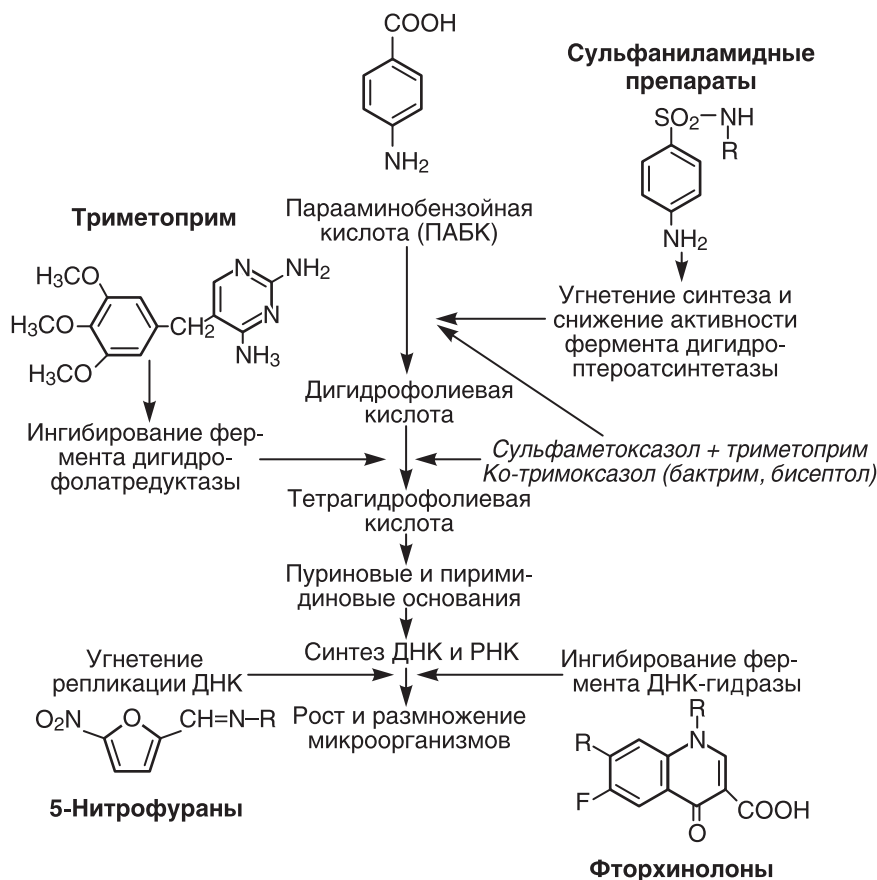


Рис. 28.1. Механизм действия сульфаниламидных препаратов, фторхинолонов и производных нитроимидазола

ниловой кислоты), который называли **белым Стрептоцидом***. Открытие имело очень важное научное и практическое значение, так как позволило выделить активное ядро и на его основе создать многочисленные противомикробные средства.

Основные сульфаниламидные препараты созданы путем замещения водорода в амидной группе на различные радикалы. Антимикробное влияние сульфаниламидных препаратов объясняют их конкурентным антагонизмом с парааминобензойной кислотой (рис. 28.1). Известно, что парааминобензойная кислота входит в состав фолиевой кислоты (витамина, необходимого для синтеза нуклеиновых кислот и белков). Благодаря сходству парааминобензойной кислоты с сульфаниламидными веществами они вытесняют ее из процесса синтеза фолиевой кислоты. Считают, что сульфаниламидные препараты также угнетают фермент дигидроптероатсинтазу, нарушая синтез дигидрофолиевой кислоты. В результате нарушается синтез пуриновых и

пиримидиновых оснований, синтез белков в микроорганизмах, их размножение и рост приостанавливаются.

По эффективности сульфаниламиды значительно уступают современным химиотерапевтическим средствам, так как к ним быстро развивается устойчивость микроорганизмов. Спектр антимикробного действия сульфаниламидов достаточно широк. Они подавляют рост и размножение бактерий (стрептококков, пневмококков, менингококков, гонококков, кишечной палочки, холерного вибриона, сибиреязвенной палочки), крупных вирусов — возбудителей трахомы, простейших (плазмодий малярии, возбудителей токсоинфекций, патогенных грибов — актиномицетов).

Всасывание сульфаниламидов после приема внутрь происходит преимущественно в тонкой кишке. Распределение сульфаниламидов в организме после всасывания происходит равномерно. Их обнаруживают в спинномозговой жидкости, в полостях суставов, они проходят через плаценту. В организме сульфаниламиды подвергаются ацетилированию (водород аминогруппы замещается остатком уксусной кислоты). Степень ацетилирования для различных препаратов сильно колеблется. Ацетилирование приводит к утрате химиотерапевтической активности, поэтому для лечебных целей наиболее пригодны те препараты, которые в меньшей степени подвергаются ацетилированию. По сравнению с исходными препаратами, ацетильные производные менее растворимы в воде и выпадают в осадок. Сульфаниламиды из организма выводятся в основном почками.

Существует несколько **классификаций сульфаниламидов**.

- В зависимости от вида действия различают сульфаниламиды резорбтивного и местного действия.
- По скорости выделения сульфаниламиды разделяют на четыре группы: короткого, среднего, длительного и сверхдлительного действия. За критерий продолжительности действия принимают период полуэлиминации ($T_{1/2}$).
- По продолжительности действия резорбтивные сульфаниламиды классифицируют (табл. 28.2):
 - на препараты короткого действия (до 10 ч): сульфаниламид (Стрептоцид*), сульфатиазол (Норсульфазол*), сульфадимидин (Сульфадимезин*), сульфазтидол (Этазол-натрий*);
 - препараты средней продолжительности действия (до 16 ч): сульфадиазин, сульфацетамид (Сульфацилнатрия*);
 - препараты длительного действия (до 48 ч): сульфаметоксипиридазин (Сульфапиридазин натрий*), сульфамонотоксин, сульфадиметоксин;
 - препараты сверхдлительного действия (более 64 ч): сульфален.

Лечебный эффект развивается быстро, если возбудитель чувствителен к сульфаниламидам. Сульфаниламидные препараты применяют для лечения многих инфекционных заболеваний разной локализации. Средства, хорошо всасывающиеся из кишечника, используют для лечения заболеваний, вызванных чувствительными к сульфаниламидам возбудителями, — пневмонии, менингиты, стафилококковый и стрептококковый сепсис, ангины,

Таблица 28.2. Характеристика резорбтивных сульфаниламидов

Препарат		Суточная доза, г		Продолжительность действия	Интервал между приемами
МНН	Синонимы (торговые наименования)	Начальная	Поддерживающая		
Сульфатиазол. Сульфадимидин	Норсульфазол*. Сульфадимезин*	4–6	3–4	Короткое	6–9 ч
Сульфацетамид. Сульфадиазин	Сульфацилнатрия*	2–3	1–2	Среднее	10–16 ч
Сульфаметоксипиридазин. Сульфадиметоксин	Сульфапиридазин натрий*. Сульфадиметоксин*	0,5–1	0,5–1	Длительное	24–40 ч
Сульфален	Сульфален*	1	0,2	Сверхдлительное	Более 80 ч

рожистое воспаление, раневые инфекции, инфекции мочевыводящих путей, перитониты. В тех случаях, когда необходимо быстро создать высокую концентрацию препарата в крови, можно вводить внутривенно **сульфатиазол** (Норсульфазол*), **сульфаэтидол** (Этазол-натрий*).

Сульфаниламиды часто применяют в сочетании с антибактериальными препаратами. Прием сульфаниламидов угнетает кишечную флору, вследствие чего в кишечнике уменьшается синтез витаминов группы В, поэтому рекомендуют дополнительно назначать эти витамины с профилактической целью.

Побочные явления при лечении сульфаниламидами наблюдают довольно часто, особенно в случаях применения повышенных доз. При несоблюдении пациентами рациональных условий применения сульфаниламидов может развиваться **кристаллурия** (осаждение ацетилированных сульфаниламидов в почечных канальцах), в моче появляются белок и кровь. Наиболее часто это осложнение вызывают плохо растворимые сульфаниламиды длительного и сверхдлительного действия. Такое побочное явление можно предупредить, если запивать сульфаниламиды обильным щелочным питьем (это обязательное условие при применении сульфаниламидов). Иногда наблюдают аллергические поражения кожи, проявляющиеся разного рода сыпями, фотосенсибилизацию (повышенную чувствительность к УФ-лучам), поэтому следует избегать воздействия прямых солнечных лучей. Со стороны кроветворения, особенно при длительном лечении, иногда отмечают угнетение лейкопоэза, что проявляется лейкопенией и агранулоцитозом. К числу опасных явлений относят также гемолитическую анемию. При лечении сульфаниламидами рекомендуют систематически проводить анализ крови.

Противомикробное действие сульфаниламидов значительно усиливается при сочетании их с производным диаминопиримидина — **триметопримом**, который тормозит превращение дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую вследствие ингибирования дигидрофолатредуктазы. Триметоприм оказывает бактериостатическое действие в течение 12 ч. Оптимально комбинирование двух действующих веществ, каждое из которых оказывает

антимикробное бактериостатическое действие, приводящее к синергизму и увеличению бактерицидной активности, вызывающей гибель микроорганизмов. Антимикробное действие сохраняется около 12 ч при приеме 2 таблеток в день (утром и вечером). Комбинированный препарат — **ко-тримоксазол** (Бактрим[®], Бисептол[®]) — содержит 5 частей сульфаметоксазола и 1 часть триметоприма. Ко-тримоксазол и другие близкие по составу комбинированные препараты применяют при инфекциях ЖКТ, дыхательных и мочевыводящих путей, хирургических инфекциях и др. Наиболее частые **побочные эффекты** — диспепсические явления и кожные аллергические реакции. Возможны угнетение кроветворения и нарушения функций печени и почек.

Сульфаниламиды местного действия подразделяют в зависимости от их применения. Препараты, плохо всасывающиеся из кишечника, не оказывающие резорбтивного действия, применяют при **кишечных инфекциях: фталилсульфатиазол** (Фталазол[®]), **сульфагуанидин** (Сульгин[®]). Их прием создает высокую концентрацию в содержимом кишечника на всем его протяжении при очень низком содержании препарата в крови и органах. Такие ЛС непригодны для лечения общих инфекций, но весьма активно подавляют кишечную микрофлору, что используют при бациллярной дизентерии, колитах, а также при подготовке к операциям на кишечнике.

Сульфациетамид наиболее широко используют при **глазных инфекциях** (конъюнктивит, блефарит, гнойные язвы роговицы и др.) в виде 10–20% растворов и мази.

В дерматологии применяют **сульфадiazин** (Дермазин[®], Сульфаргин[®]) для профилактики и лечения гнойных ран, ожогов, трофических язв, пролежней, длительно незаживающих ран. **Сульфатиазол серебра** (Аргосульфан[®]) используют наружно в виде 2% крема для окклюзионных повязок на раны или открытым способом. Аналогичны по действию **мафенид** (Мафенида ацетат[®]) и комбинированный препарат **Альгимаф[®]**, применяемые для лечения ожогов, длительно незаживающих трофических язв и ран.

Для лечения неспецифического язвенного колита, болезни Крона (инфекционное заболевание с изъязвлением слизистой оболочки различных отделов ЖКТ), комплексного лечения ревматоидного артрита используют комбинированные препараты сульфаниламидов с **салициловой кислотой**. Эти ЛС проявляют антибактериальное, противовоспалительное, иммунокорригирующее и антиоксидантное действия. Сульфасалазин[®] в организме метаболизируются с образованием 5-аминосалициловой кислоты, сульфапиридазина и сульфадиметоксина, сульфапиридина соответственно. Для ректального введения применяют суспензию и суппозитории. Для предупреждения рецидивов препараты используют длительно, постепенно уменьшая дозу. При нежелательных побочных эффектах препараты следует отменить.

Высшие дозы сульфаниламидов для взрослых внутрь составляют: разовая — 2 г, суточная — 7 г.

Препараты

— Список Б

■ Сульфаниламид (*Sulfanilamidum*)

✧ Синоним: Стрептоцид[®].

- ✧ Форма выпуска: порошок; таблетки по 0,3 и 0,5 г; мазь 10% — 30,0 г; линимент 5% — 30,0 г.
- **Сульфадимидин** (*Sulfadimedinum*)
 - ✧ Синоним: Сульфадимезин[▲].
 - ✧ Форма выпуска: порошок; таблетки по 0,25 и 0,5 г.
- **Сульфадиметоксин** (*Sulfadimetoxinum*)
 - ✧ Форма выпуска: порошок; таблетки по 0,2 и 0,5 г.
- **Сульфаметоксипиридазин** (*Sulfamethoxypyrazine*)
 - ✧ Синоним: Сульфален.
 - ✧ Форма выпуска: таблетки по 0,2 г.
- **Сульфациетамид** (*Sulfacetamidum natricum*)
 - ✧ Синоним: Сульфацил натрия[▲].
 - ✧ Форма выпуска: 20% раствор в тубиках-капельницах по 1,5 мл и во флаконах по 10 мл.
- **Сульфадиазин** (*Silver sulfadiazine*)
 - ✧ Синоним: Сульфаргин[▲].
 - ✧ Форма выпуска: 1% мазь в тубах по 50,0 и 180,0 г и в стеклянных банках по 500,0 г.
- **Ко-тримоксазол** (*Co-Trimoxazole*)
 - ✧ Синонимы: Бактрим[▲], Бисептол[▲].
 - ✧ Форма выпуска: таблетки по 0,48 г и 0,12 г (взрослые и детские).
- **Месалазин** (*Mesalazine*)
 - ✧ Форма выпуска: таблетки по 0,25, 0,4 и 0,5 г; драже по 0,25 и 0,5 г; суспензия 5% — 250 мл; свечи по 0,25; 0,5 и 1 г.

28.3. ХИНОЛОНЫ. ФТОРХИНОЛОНЫ

Одна из синтетических противомикробных групп — производные хинолонов. Первый препарат — **налидиксовая кислота**, полученная в 1962 г. Она имеет узкий спектр действия, в основном на грамотрицательные бактерии (энтеробактерии, протей, сальмонеллы). К налидиксовой кислоте (Неграм[▲], Невиграмон[▲]) быстро развивается резистентность бактерий, поэтому ее используют при инфекциях мочевыводящих путей, кишечных инфекциях (энтериты, энтероколиты), воспалении среднего уха. Позже были получены другие производные хинолонов: **оксолиновая кислота** и **пипемидовая кислота** (Палин[▲]) — видоизмененная молекула налидиксовой кислоты. По антибактериальному спектру действия и по применению они существенно не отличаются от налидиксовой кислоты. При их применении наблюдают перекрестную устойчивость, могут развиваться **побочные эффекты**: диспепсия, аллергические реакции, фототоксичность, головная боль, головокружение, тремор, судороги. При приеме препаратов, особенно при лечении инфекций мочевыводящих путей, необходимо поддерживать интенсивный диурез, поэтому таблетки (капсулы) следует запивать большим количеством воды (не менее одного стакана).

- **Нефторированные хинолы** относят к **I поколению**.
- Введение одного или нескольких атомов фтора, а также различных радикалов в молекулу хинолона позволило не только усилить антибактериальные свойства препаратов, но и расширить спектр действия и изменить продолжительность развития их эффектов. Так, в 1980–1985 гг. появились первые препараты **фторхинолонов**, которые классифицируют в зависимости от числа атомов фтора на моно-, ди- и трифторированные. К препаратам **II поколения** относят: ципрофлоксацин (Цифран[®], Ципробай[®]), офлоксацин (Таривид[®]), пефлоксацин (Абактал[®]), норфлоксацин (Нолицин[®]).
- В 1991–1998 гг. разработано **III поколение препаратов**: моксифлоксацин (Авелокс[®]), левофлоксацин (Таваник[®]), гемифлоксацин (Фактив[®]).
- Новейший препарат **IV поколения** — гатифлоксацин (Гатиспан[®], Зарквин[®]).

В 1985–1990 гг. синтезированы и внедрены в клиническую практику:

- **дифторированные препараты**:
 - **II поколение** — ломефлоксацин (Максаквин[®]);
 - **III поколение** — спарфлоксацин (Спарфло[®]);
- **трифторированные препараты**: тосуфлоксацин[®], флероксацин[®] (в РФ не зарегистрированы).

Механизм действия хинолонов и фторхинолонов (см. рис. 28.1) связан с их способностью ингибировать жизненно важный фермент микробной клетки — ДНК-гидразу (топоизомеразу II типа). ДНК-гидраза участвует в регуляции суперспирализации (раскручивание ДНК) и предотвращает образование вторичных завитков. В результате ингибирования этого фермента ДНК превращается в ковалентную закрытую циркулярную структуру. При этом нарушаются репликация и транскрипция ДНК, клетки теряют способность размножаться, что приводит к снижению роста числа микроорганизмов. Некоторые фторхинолоны ингибируют и топоизомеразу IV типа.

Резистентность бактерий к препаратам развивается относительно медленно. Отсутствует перекрестная резистентность к другим антимикробным препаратам.

Фторхинолоны — препараты широкого спектра действия, охватывающие грамположительную (стрептококки, стафилококки и др.) и грамотрицательную (сальмонеллы, шигеллы, протей, кишечная палочка, гонококки, менингококки) микрофлору. К фторхинолонам умеренно чувствительны пневмококки, внутриклеточные микроорганизмы (хламидии, микоплазма), а также быстрорастущие атипичные микобактерии, микобактерии туберкулеза. Мало чувствительны к ним энтерококки и анаэробы.

Фторхинолоны быстро всасываются и создают высокие концентрации в крови, тканях и жидкостях организма. Препараты обладают длительным периодом полувыведения, что позволяет вводить их 1–2 раза в сутки. Они легко проникают в макрофаги, нейтрофилы; внутриклеточные концентрации значительно превышают внеклеточные. Фторхинолоны проходят через ГЭБ, плацентарный барьер, проникают в грудное молоко.

Препараты фторхинолонов показаны при инфекциях дыхательных путей; при инфекциях, передаваемых половым путем (гонорея, хламидиоз); при хирургических и послеоперационных инфекциях; при инфекциях ЖКТ, ЛОР-органов, кожи, мягких тканей, костей, суставов, раневых, ожоговых, тяжелых инфекциях (сепсис и менингит).

Фторхинолоны обладают теми же **побочными эффектами**, что и нефторированные хинолоны. Кроме того, они могут вызывать редкие побочные эффекты, характерные только для них, например нарушение развития хрящевой ткани, разрыв сухожилий или миалгия. Довольно часто развивается кандидоз слизистой оболочки полости рта или влагалища (в зависимости от способа введения препаратов в организм).

Фторхинолоны **противопоказаны** беременным и в период лактации; детям до 15–16 лет (до полного формирования скелета); дифторированные и трифторированные препараты противопоказаны до 18 лет. Налидиксовая и оксолиновая кислоты противопоказаны детям до 2 лет, пипемидовая кислота — до 1 года.

Препараты

— Список Б

■ Ципрофлоксацин (*Ciprofloxacinum*)

✧ Синонимы: Цифран[®], Ципробай[®], Квинтор[®], Ципролет[®].

✧ Форма выпуска: таблетки по 0,25; 0,5 и 0,75 г; 0,2% раствор во флаконах по 50 и 100 мл; 1% раствор в ампулах по 10 мл для разведений.

■ Пефлоксацин (*Pefloxacinum*)

✧ Синоним: Абактал[®].

✧ Форма выпуска: таблетки по 0,4 г; 0,4 г в ампулах по 5 мл.

■ Офлоксацин (*Ofloxacinum*)

✧ Синонимы: Таривид[®], Заноцин[®], Офлоксин[®].

✧ Форма выпуска: таблетки по 0,2 г; раствор для инфузий 200 мг во флаконах по 100 мл.

■ Ломефлоксацин (*Lomefloxacinum*)

✧ Синоним: Максаквин[®].

✧ Форма выпуска: таблетки по 0,4 г; 0,3% глазные капли во флаконах по 5 мл.

28.4. СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

К инфекциям, передаваемым половым путем, относят сифилис, гонорею, трихомониаз, хламидиоз и др.

ВОЗ разработала **основные требования, предъявляемые к ЛС для лечения инфекций, передаваемых половым путем**.

— Эффективность применяемых ЛС в пределах 85–95% (эффективность ниже 85% недопустима).

— Хорошая переносимость препаратов и малая их токсичность.

- Медленное развитие резистентности микроорганизмов к средствам терапии.
- Экономическая эффективность лечения (доступная цена).
- Удобство применения (таблетированные формы), возможность назначения во время беременности и др.
- Недопустимость самолечения во избежание тяжелых осложнений и расстройства здоровья.

28.4.1. СИФИЛИС

Сифилис — венерическое заболевание, вызываемое бледной трепонемой (бледной спирохетой).

Главная задача — предупреждение возникновения сифилиса. Основная профилактика сифилиса — здоровый образ жизни, исключение случайных половых связей, использование механических средств защиты (презервативов).

В развитии хронического сифилиса различают несколько стадий.

- Вначале на месте введения трепонем, обычно на половых органах, образуется твердый шанкр (**первичная стадия**).
- Затем появляется характерная сыпь на коже и слизистых оболочках (**вторичная стадия**).
- В **третичной стадии** образуются гуммы во внутренних органах и костной ткани, что приводит к их разрушению.
- В **четвертичной стадии** поражаются головной и спинной мозг (спинная сухотка, прогрессивный паралич).

Противосифилитическими (противоспирохетозными) называют химиотерапевтические средства, применяемые для лечения сифилиса. Препараты выбора — антибактериальные средства группы пенициллина, они наиболее эффективны для профилактики и лечения всех стадий сифилиса. Уже через 10–12 ч после начала лечения препаратами пенициллина трепонемы исчезают из отдельных твердых шанкров.

Применяют **Натриевую соль бензилпенициллина***, а также бициллины. Беременным и детям, больным сифилисом, назначают только препараты пенициллина. При непереносимости бензилпенициллина (в связи с аллергическими реакциями) для лечения сифилиса можно использовать альтернативные (резервные) препараты: оксациллин, доксициклин, а также эритромицин и цефтриаксон. Однако по активности они уступают препаратам бензилпенициллина.

28.4.2. ГОНОРЕЯ

Гонорея — венерическая болезнь, вызываемая гонококками; характерны преимущественное поражение слизистых оболочек мочеполовых органов и длительный инкубационный период. В настоящее время возросла устойчивость гонококка ко многим препаратам (пенициллинам, тетрациклинам). Именно поэтому препаратами выбора являются цефалоспорины (цефтриаксон) и фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин).

Альтернативные препараты: цефуроксим, норфлоксацин, ломефлоксацин, а также доксициклин и Эрициклин* (окситетрациклин + эритромицин) в капсулах.

28.4.3. УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ХЛАМИДИОЗ

Урогенитальный хламидиоз — инфекционное заболевание, передаваемое половым путем, которое вызывают хламидии. Хламидиоз — трудноизлечимое заболевание. При лечении возможен выбор оптимального лечения. У взрослых антибактериальную терапию урогенитального хламидиоза проводят:

- **препаратами выбора:** азитромицин, кларитромицин, мидекамицин, доксициклин;
- **альтернативными препаратами:** эритромицин, офлоксацин, рокситромицин, спирамицин, метациклин.

Лечение проводят по индивидуальной схеме. При лечении детей до 8 лет используют эритромицин. Детям старше 12 лет проводят лечение доксициклином и азитромицином по схемам лечения взрослых.

При беременности лечение проводят эритромицином, спирамицином и амоксициллином.

28.4.4. ТРИХОМОНИАЗ

Трихомониаз — часто встречаемое протозойное заболевание, вызываемое жгутиковыми простейшими трихомонадами. Заражение происходит половым путем. Инфекционный процесс развивается у женщин во влагалище и мочевыводящих путях, а у мужчин — в мочеиспускательном канале.

Препараты выбора для лечения — **метронидазол** (Трихопол*, Флагил*, Клион*), комбинированные таблетки для вагинального применения **Тержинан*** (тернидазол 0,2 г, неомицин 0,1 г, нистатин 100 МЕ, преднизолон 3 мг).

Метронидазол обладает высокой химиотерапевтической активностью в отношении простейших — трихомонад, лямблий, амёб и является препаратом выбора. При приеме внутрь он быстро и полностью всасывается; легко проникает во внутренние органы, выделяется с мочой. В мочевыводящих путях создается высокая концентрация действующего вещества. При трихомонадозе метронидазол назначают женщинам и мужчинам по 0,25 г 2 раза в день в течение 10 сут. Женщинам одновременно дополнительно вводят во влагалище на ночь свечи или таблетки. Препарат применяют также при амёбной дизентерии (амебиазе) и лямблиозе.

Метронидазол малотоксичен, иногда вызывает тошноту, рвоту, сухость во рту, потерю аппетита, аллергические реакции (крапивницу, кожный зуд). Препарат противопоказан при нарушении кроветворения, беременным.

Альтернативные препараты — **тинидазол**, **орнидазол** (Тиберал*), которые по структуре и действию близки к метронидазолу.

28.5. ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОФУРАНА И 8-ОКСИХИНОЛИНА

Производные нитрофурана — противомикробные средства широкого спектра действия. Они оказывают дозозависимое бактерицидное или бактериостатическое действие; некоторые препараты обладают антипротозойным и противогрибковым действием на простейшие и микромицеты. Препараты не подавляют иммунитет, к ним медленно развивается устойчивость микроорганизмов, поэтому они эффективны при развитии устойчивости микроорганизмов к другим противомикробным средствам. Нитрофураны хорошо и быстро всасываются из ЖКТ, достаточно равномерно распределяются в тканях. Они частично выделяются с желчью, создавая высокие концентрации в просвете кишечника. Препараты не создают высоких концентраций в крови и тканях, быстро выводятся почками ($T_{1/2}$ — 1 ч). Нитрофураны, являясь акцепторами кислорода, нарушают процесс клеточного дыхания бактерий и угнетают репликацию ДНК.

К основным **побочным явлениям** в результате приема нитрофуранов внутрь относят диспепсические и аллергические реакции, кровоточивость, мышечную слабость, гематотоксическое действие, нарушения менструального цикла. Возможно нарушение функций почек; при системном применении некоторые нитрофураны образуют цитотоксические метаболиты. Нитрофураны нельзя применять при беременности, так как они могут оказывать мутагенное, эмбрионотоксическое и фетотоксическое действия.

Основные препараты — нитрофурал, фуразолидон, нитрофурантоин, нифурател, нифуроксазид, фуразидин.

Классификация нитрофуранов в зависимости от применения:

- препараты, применяемые в качестве антисептиков, — нитрофурал;
- препараты, применяемые при инфекциях мочевыводящих путей, — нитрофурантоин, фуразидин;
- препараты, применяемые при кишечных инфекциях, — нифуроксазид (Эрсефурил*);
- препараты, применяемые при протозойных инфекциях (трихомониаз, лямблиоз), — нифурател (Макмирор комплекс*), фуразолидон.

Нитрофурал (Фурацилин*) одинаково активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Он обладает отличным от других химиотерапевтических средств механизмом действия: микробные флавопротеины восстанавливают 5-нитрогруппу, образующиеся высокореактивные аминопроизводные изменяют конформацию белков, в том числе рибосомальных и других макромолекул, вызывая гибель клеток (см. рис. 28.1). Усиливаются поглотительная способность ретикулоэндотелиальной системы и фагоцитоз. Препарат используют местно, в виде водного (1:5000) и спиртового (1:1500) растворов, 2% мази, в качестве антисептического средства для обработки инфицированных ран, при гнойно-воспалительных процессах на коже (ожоги, пролежни и др.), для полосканий и промываний полостей (рта при стоматите, глаз при конъюнктивите). Фурацилин* не раздражает ткани и не тормозит, а даже ускоряет заживление ран. При длительном использовании препарата иногда может развиваться дерматит.

Фуразолидон имеет широкий спектр противомикробного действия, особенно активен в отношении кишечной группы, включая возбудителей дизентерии, паратифов, сальмонеллеза и даже холеры. Механизм действия обусловлен нарушением активности ферментных систем бактерий. Препарат активен при лямблиозе и трихомонадной инфекции (кольпит, уретрит); его применяют при острой бактериальной диарее и дизентерии. Фуразолидон может нарушать аппетит, функции почек, вызывать головокружение, рвоту и кожно-аллергические реакции. Курс лечения не должен превышать 10 сут. При приеме фуразолидона рекомендуют назначать противоаллергические ЛС, препараты кальция, витамины группы В и запивать препарат большим количеством щелочной жидкости.

Нитрофурантоин (Фурадонин[®]) обладает широким спектром противомикробного действия. Препарат высокоактивен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий (стафилококков, стрептококков, шигелл, клебсиеллы и кишечной палочки); слабо активен в отношении энтерококков, грибов кандиды. В течение длительного времени препарат обнаруживают в высокой концентрации в моче, поэтому его применяют при инфекциях мочевыводящих путей, в том числе в детской практике. Кроме того, Фурадонин[®] выделяется с желчью и может быть использован при холециститах. К Фурадонину[®] наблюдают непереносимость у значительного числа больных. Он вызывает аллергические реакции (иногда очень тяжелые), понижает свертываемость крови, вызывает диспепсические и неврологические осложнения. Для уменьшения побочных реакций рекомендуют назначать никотинамид, тиамин, пиридоксин, препараты кальция и противоаллергические препараты.

Фуразидин (Фурагин[®], Фурамаг[®]) блокирует некоторые ферментные системы микроорганизмов. Применяют его внутрь и местно при заболеваниях мочевыводящих путей и для промывания гнойных ран, фистул и ожогов. Ограничениями к применению являются хроническая почечная недостаточность и заболевания нервной системы.

К **производным 8-оксихинолона** относят галоидо- и нитропроизводные оксихинолина. Они оказывают противомикробное (большее — в отношении грамотрицательных, меньшее — в отношении грамположительных микроорганизмов) и противопротозойное (активны против дизентерийной амебы, лямблий, трихомонад и балантидий) действия.

Нитроксолин (5-НОК[®]) хорошо всасывается из ЖКТ, в неизмененном виде выделяется почками. Препарат блокирует репликацию нуклеиновых кислот, образует комплексы с металлосодержащими ферментами микробной клетки. Нитроксолин вызывает бактериостатический эффект. Он активен в отношении кокков — стафилококков, стрептококков, энтерококков (по влиянию на них не уступает ампициллину и другим антибактериальным препаратам), активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также в отношении грибов и др. Особенно он показан при инфицировании мочевыводящих путей (пиелиты, циститы, уретриты). При длительном приеме могут возникать невриты. Препарат не рекомендуют назначать детям младшего возраста.

Препараты

— Список Б

■ Нитрофурал (*Nitrofurural*)

✧ Синоним: Фурацилин^а.

✧ Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая — 0,1 г, суточная — 0,5 г.

✧ Форма выпуска: таблетки по 0,1 г для приема внутрь, по 0,02 г для приготовления растворов (наружно); 0,02% раствор (стерильный), раствор спиртовой 1:1500; 0,2% мазь, паста.

■ Нитрофурантоин (*Nitrofurantoinum*)

✧ Синоним: Фурадонин^а.

✧ Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая — 0,2 г, суточная — 0,8 г.

✧ Форма выпуска: таблетки по 0,05 и 0,1 г.

■ Фуразидин (*Furazidinum*)

✧ Синонимы: Фурагин^а, Фурамаг^а.

✧ Форма выпуска: таблетки по 0,05 г.

■ Фурагин растворимый^а (*Furaginumsolubile*)

✧ Форма выпуска: 0,1% стерильный раствор для внутривенного введения (на 0,9% растворе натрия хлорида) в ампулах по 20, 50 и 100 мл; капсулы по 0,05 г с магния карбонатом.

■ Нифурател (*Nifurantel*)

✧ Синоним: Макмирор комплекс^а.

✧ Форма выпуска: таблетки по 0,2 г.

■ Нитроксалин (*Nitroxolinum*)

✧ Синоним: 5-НОК^а.

✧ Форма выпуска: драже по 0,05 г.