

Методическая разработка

для аудиторной и внеаудиторной работы
студентов III курса лечебного, педиатрического и
фармацевтического факультетов

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

Составители:

доцент кафедры фармакологии ИФМХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, к.м.н. Н.Б. Дмитриева

профессор кафедры фармакологии ИФМХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, к.м.н. Г.В. Кукушкин

Москва, 2025

1.4. Синтетические АБП: фторхинолоны, САП, ко-тримоксазол, нитрофураны, нитроимидазолы. Противотуберкулезные средства.

1.4.1. Фторхинолоны

Нефторированные хинолоны (налидиксовая кислота) широко применялись при инфекциях МВП в 1960–70-е гг., но в настоящее время почти полностью вытеснены фторхинолонами. Классификация хинолонов включает 4 поколения препаратов: к I относят нефторированные хинолоны, к II–IV – фторированные.

Схема 1.4.1-1. **Графологическая структура темы: «Фторхинолоны»**

Фторхинолоны		
II поколение Ципрофлоксацин	III поколение «респираторные» Левифлоксацин	IV поколение «респираторные» Моксифлоксацин
Бактерицидный: ингибируют ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, что приводит к нарушению репликации ДНК в бактериальной клетке*		
Широкий: энтеробактерии, стафилококки, хламидии, микоплазмы, синегнойная палочка (умеренная активность)	Широкий: энтеробактерии, возбудители респираторных инфекций (пневмококки, стрептококки, стафилококки, за исключением MRSA), умеренная активность против синегнойной палочки (левифлоксацин), анаэробы (моксифлоксацин) , микоплазмы, хламидии, а также микобактерии	
ИНДП (муковисцидоз – ципрофлоксацин , пневмококковая пневмония – моксифлоксацин, левифлоксацин), ИМВП (левифлоксацин), ИАИ, ИКМТ, в комплексной терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза (левифлоксацин, моксифлоксацин)		
Тошнота, рвота, диарея, боли в эпигастрии, головная боль, головокружение, фототоксичность, гепатотоксичность, удлинение интервала QT на ЭКГ, хондротоксичность, тендинит, разрыв сухожилий		

Примечание:

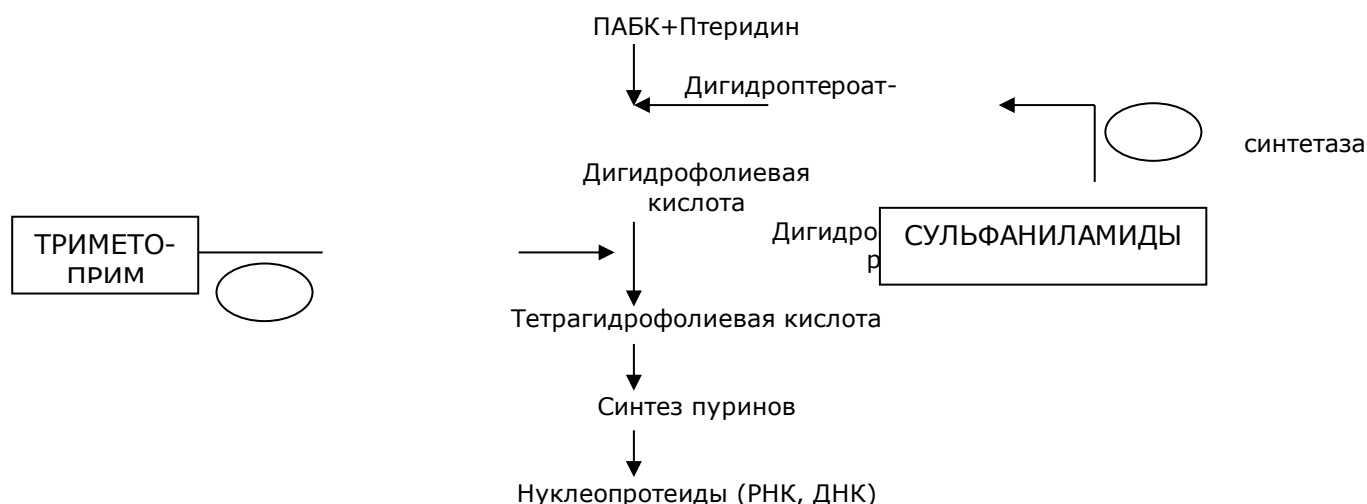
* Главной мишенью фторхинолонов в грамположительных микроорганизмах является топоизомераза IV, а в грамотрицательных – топоизомераза II (ДНК-гираза).

1.4.2. Сульфаниламидные препараты (САП) и Ко-тримоксазол

За последние годы использование антибактериальных препаратов этой группы снизилось, поскольку по активности они значительно уступают современным антибиотикам, токсичны и большинство микроорганизмов выработало к ним резистентность. Однако в офтальмологической практике до сих пор используется сульфаниламид местного действия – **сульфацетамид** (сульфацил натрия).

В настоящее время по определенным показаниям продолжает использоваться комбинированный препарат **ко-тримоксазол**, содержащий САП (сульфаметоксазол) и триметоприм. Его антимикробная активность в 20-100 раз выше, чем только одного САП.

Схема 1.4.2-2. Направленность антибактериального действия сульфаниламидных препаратов и ко-тримоксазола



Примечание: «-» – угнетающее действие.

Схема 1.4.2-1. Графологическая структура темы: «Сульфаниламидные препараты (САП) и Ко-тримоксазол»

Группы и препараты	САП Сульфацетамид	Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол+триметоприм)
Тип и механизм действия	Бактериостатический: вследствие структурного сходства с ПАБК, нарушает включение последней в процесс синтеза фолиевой кислоты, что нарушает синтез ДНК и РНК, и, следовательно, деление микробных клеток	Бактерицидный: сульфаметоксазол нарушает включение ПАБК в синтез ДГФК*, а триметоприм блокирует дигидрофолатредуктазу и нарушает переход неактивной формы фолиевой кислоты в активную, что нарушает синтез ДНК и РНК, и, следовательно, деление микробных клеток
Спектр активности	Широкий, включает Гр. «+» и Гр. «-» бактерии, хламидии, актиномицеты, токсоплазмы	Широкий: Гр. «+» кокки (в т.ч. некоторые штаммы MRSA), энтеробактерии, Pneumocystis jiroveci, Stenotrophomonas maltophilia, нокардии, токсоплазмы, бруцеллы
Показания к применению	Инфекционно-воспалительные заболевания глаз (конъюнктивит, блефарит, язвы роговицы и др.)	Пневмоцистная пневмония, нокардиоз, инфекции, вызванные Stenotrophomonas maltophilia, ИКМТ (в т.ч. MRSA-ассоциированные), бруцеллез, токсоплазмоз
Побочные эффекты	В отдельных случаях наблюдаются покраснение, зуд и отек век	Тошнота, рвота, диарея, гематотоксичность, кристаллурия, гемолитическая анемия при дефиците Г-6-ФДГ**, синдромы Стивенса – Джонсона и Лайелла***, возможно развитие асептического менингита

Примечание:

* ДГФК – дигидрофолиевая кислота.

** Г-6-ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа.

*** **Синдром Стивенса – Джонсона**: токсикодерматоз с полиморфными эритематозными и буллезными высыпаниями, сопровождающийся симптомами интоксикации.

*** **Синдром Лайелла**: эпидермальный токсический дерматоз со злокачественным течением, характеризующийся некролизом поверхностных слоев кожи и слизистых оболочек с образованием крупных пузырей.

1.4.3. Нитрофураны

Нитрофураны уступают по клинической эффективности большинству антибиотиков и имеют значение, главным образом, при лечении острых форм инфекций мочеполовой системы (**нитрофурантоин**) и кишечных инфекций (**фуразолидон**).

Схема 1.4.3-1. Графологическая структура темы: «Нитрофураны»

Препараты	Нитрофурантоин Фуразолидон
Механизм действия	Внутри бактериальной клетки восстанавливаются нитроредуктазами до метаболитов, взаимодействующих с рибосомальной РНК, ДНК, другими компонентами клетки → бактерицидное действие.
Спектр активности	Широкий: большинство Гр. «+» и Гр. «-» бактерий, некоторые анаэробы, грибы рода <i>Candida</i> , а также некоторые простейшие (лямблии, трихомонады)
Применение	Инфекции МВП, в т.ч. острый цистит, с профилактической целью при урологических операциях, цистоскопии (нитрофурантоин), дизентерия, пищевая токсикоинфекция, лямблиоз (фуразолидон)
Побочные эффекты	Тошнота, рвота; острый аллергический пневмонит, хронический интерстициальный фиброз легких; гемолитическая анемия (у пациентов с дефицитом Г-6-ФДГ); нейротоксичность, гепатотоксичность

1.4.4. Нитроимидазолы

Синтетические антимикробные препараты с высокой активностью в отношении анаэробных бактерий и возбудителей протозойных инфекций.

Схема 1.4.4-1. Графологическая структура темы: «Нитроимидазолы»

Препарат	Метронидазол
Механизм действия	Индуктирует образование свободных радикалов внутри анаэробных бактерий и простейших → повреждение ДНК и гибель клеток → бактерицидное действие.
Спектр активности	Узкий: анаэробы (бактероиды, клостридии, в т.ч. <i>C. difficile</i>), простейшие (трихомонады, амебы, лямблии, лейшмании и др.), а также <i>H. pylori</i>
Применение	Анаэробные инфекции легких, органов малого таза, ЦНС (менингит, абсцесс мозга), псевдомембранозный колит, вызываемый <i>C. difficile</i> , эрадикация <i>H. pylori</i> , трихомониаз, лямблиоз, амебная дизентерия, внекишечный амебиаз
Побочные эффекты	Головная боль, головокружение, нарушение координации движений, диспептические расстройства, лейкопения, зуд, сыпь, флебит в месте введения

Примечание: Метронидазол нарушает метаболизм алкоголя и вызывает дисульфирамоподобный синдром.

Таблица 1.4.4-1. **Показания к назначению синтетических противомикробных средств**
(отметить знаком «+»)

Препараты	ИДП	ИМВП	Инфекции ЖКТ	ИКМТ	Местно	Примечание
1. Сульфациетамид						* пневмонии, вызываемые <i>Pneumocystis jiroveci</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Nocardia</i> ** пневмонии на фоне муковисцидоза, бронхоэктазов, тяжелого
2. Ко-тримоксазол						
3. Ципрофлоксацин						
4. Левофлоксацин						
5. Моксифлоксацин						

7. Нитрофурантоин						обострения ХОБЛ, нейтропения (высокий риск P. aeruginosa) *** но не при пиелонефрите (низкая концентрация в почках) ****ИНДП, вызываемые анаэробами
8. Фуразолидон						
9. Метронидазол						

Применение метронидазола при протозойных инфекциях см. в разделе «Противопротоzoйные средства».

1.4.5. Противотуберкулезные средства (ПТС)

Комбинированная химиотерапия является основой лечения туберкулеза. В силу различного происхождения и химического строения ПТС обладают разными механизмами действия и представляют собой либо синтетические ЛС, спектр действия которых чаще всего ограничен только МБТ, либо антибиотики, активные против целого ряда патогенов, включая МБТ.

Традиционно ПТС подразделяют на ЛС:

- **первого ряда** – основные ПТС, предназначенные для лечения туберкулеза, вызванного лекарственночувствительными микобактериями;
- **второго ряда** – резервные, используемые для лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью.

Продолжительность комбинированной терапии при наличии лекарственно-чувствительного туберкулеза препаратами первого ряда составляет 6 – 12 месяцев; туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью – с включением в схемы лечения препаратов второго ряда — 18 месяцев и более. Недостаточная длительность и/или несоблюдение режима дозирования повышают риск рецидивирования заболевания и появление множественной резистентности МБТ к противотуберкулезным средствам.

Таблица 1.4.5-1.

Классификация противотуберкулезных средств по эффективности

ЛС 1-го ряда	ЛС 2-го ряда
• Изониазид • Рифампицин • Пиразинамид • Этамбутол • Стрептомицин	• Канамицин, амикацин • Левофлоксацин • Бедаквилин • Деламамид • Линезолид

Таблица 1.4.5-2.

Классификация противотуберкулезных средств по механизму антимикобактериального действия и происхождению

	ЛС, действующие на клеточную стенку	ЛС, действующие на синтез белка	ЛС, действующие на синтез ДНК	ЛС, нарушающие энергетический обмен
Синтетические ЛС	• Изониазид • Пиразинамид • Этамбутол	• Линезолид	• Левофлоксацин	• Бедаквилин

	• Деламамид			
Природные (Антибиотики)		• Рифампицин • Стрептомицин • Канамицин • Амикацин		

**Схема 1.4.5-1. Графологическая структура темы:
«Противотуберкулезные средства I ряда»**

Препараты	Изониазид	Рифампицин	Пиразинамид	Этамбутол
Тип и механизм действия	Бактерицидный; угнетение синтеза миколовой кислоты в клеточной стенке микобактерий	Бактерицидный; ингибирование ДНК-зависимой РНК-полимеразы → угнетение синтеза РНК	Бактерицидный или бактериостатический (зависит от дозы); точный механизм неизвестен (по-видимому, влияет на синтез миколовых кислот)	Бактерицидный; ингибирует синтез арабиногалактана (компонент клеточной стенки)
Спектр активности	Узкий, ограничен M. tuberculosis	Широкий, активен в отношении M. tuberculosis и Гр. «+» кокков	Узкий, ограничен M. tuberculosis	Узкий, ограничен M. tuberculosis
Применение	Профилактика и лечение всех форм туберкулеза	Туберкулез различной локализации, стафилококковая инфекция	Туберкулез различной локализации	Туберкулез различной локализации
Побочные эффекты	Гепатотоксичность, периферическая нейропатия, судороги, нарушение зрения, психоз, лекарственная СКВ	Гепатотоксичность, гриппоподобный синдром угнетение кроветворения, оранжево-красное окрашивание выделяемых организмом жидкостей, классический индуктор ферментов цитохрома P450	Гепатотоксичность, обострение подагры (метаболит пиразинамида тормозит выделение мочевой кислоты), артралгия, миалгия	Ретробульбарный неврит (нарушение восприятия красного и зеленого цветов), обратим при быстрой отмене

Таблица 1.4.5-3. «Противотуберкулезные средства II ряда»

Препараты	Тип и механизм действия	Спектр активности	Применение	Побочные эффекты
Бедаквалин	Бактерицидный; ингибирует АТФ-синтазу МБТ, необходимую для выработки энергии	Узкий, ограничен M. tuberculosis	Легочный МЛУ-ТБ	↑ интервал QT, гепатотоксичность
Деламамид	Бактерицидный; угнетение синтеза миколовой кислоты в клеточной стенке микобактерий			↑ интервал QT

Канамицин Амикацин	см. стр. 23
Левифлоксацин	см. стр. 23
Линезолид	см стр. 24

Таблица 1.4.5-4. Побочные эффекты ПТС (отметить знаком «+»)

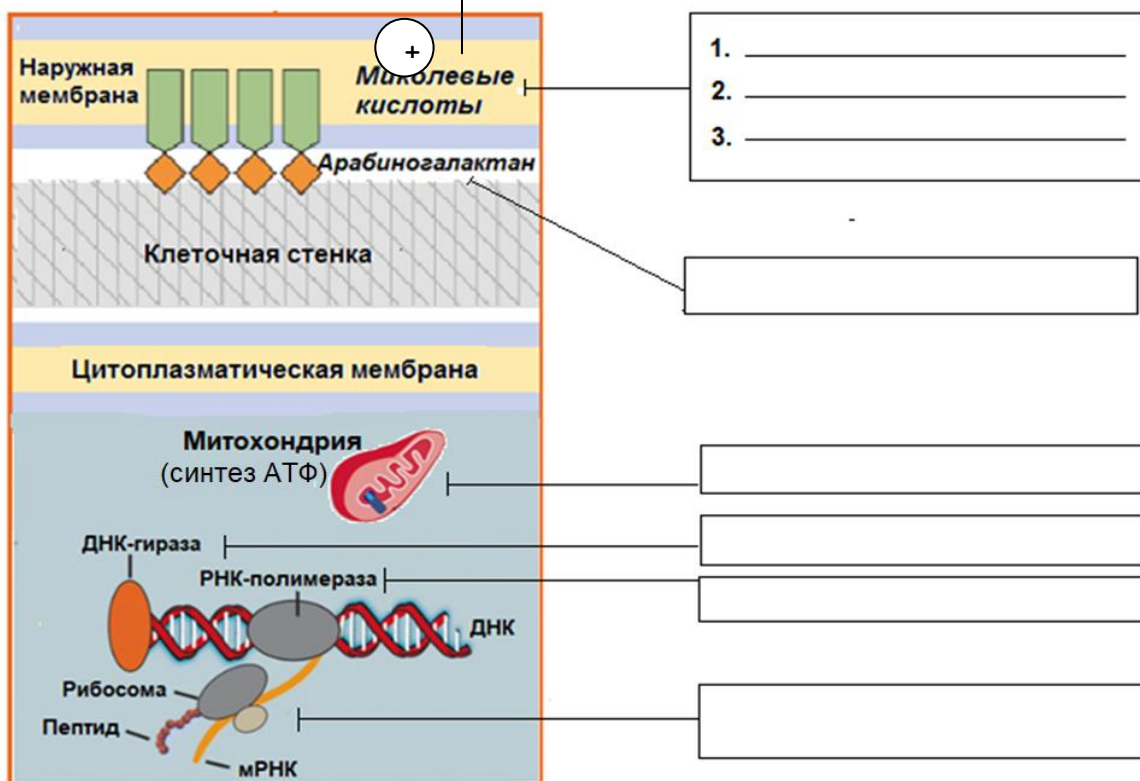
	Нарушение функции		Нейротоксичность		Психомоторное возбуждение, судороги	Гриппоподобный синдром	↑QT
	кроветворения	печени	Ретробульбарный неврит	Периферическая нейропатия			
Изониазид							
Рифампицин							
Этамбутол							
Пиразинамид							
Бедаквалин							

Таблица 1.4.5-3.

Механизм развития нейротоксичности изониазида и меры профилактики

Основные механизмы развития нейротоксичности	Профилактика
1. Изониазид нарушает образование пиридоксальфосфата и вызывает развитие периферической полинейропатии Изониазид $\text{Пиридоксаль} + \text{АТФ} \xrightarrow{\text{Пиридоксалькиназа}} \text{Пиридоксальфосфат} + \text{АДФ}$	Витамин В₆

Рис. 1.4.5-1. Механизмы действия противотуберкулезных средств



Задание к рисунку 1.4.5-1.

Укажите точки приложения противотуберкулезных средств.

Вопросы по теме: «Фторхинолоны, САП, Ко-тримоксазол, нитрофураны, нитроимидазолы и противотуберкулезные средства»

1. **Фторхинолоны.** Препараты II–IV поколений. Механизм, спектры активности, показания к применению и побочные эффекты.
2. **САП, Сульфацетамид.** Механизм, спектр активности, показания к применению и побочные эффекты.
3. **Ко-тримоксазол.** Механизм, спектр активности, показания к применению и побочные эффекты.
4. **Нитрофураны.** Препараты. Механизм, спектр активности, показания к применению и побочные эффекты.
5. **Нитроимидазолы. Метронидазол.** Механизм, спектр активности, показания к применению и побочные эффекты.
6. **Противотуберкулезные средства.** Препараты. Механизмы, спектры активности, показания к применению и побочные эффекты.
7. Укажите, какой препарат усиливает антимикробную активность сульфаниламидов, рекомендуется для совместного назначения и входит в состав ко-тримоксазола:
1) триметоприм; 2) лидокаин; 3) прокаин; 4) тетракаин; 5) бензокаин.
8. Укажите механизм антимикробной активности ципрофлоксацина:
1) ингибирование ДНК-полимеразы; 2) ингибирование ДНК-гиразы; 3) ингибирование транспептидазы; 4) ингибирование глюкозидазы; 5) ингибирование транслоказы.
9. Укажите противомикробные средства, используемые при инфекциях мочевыводящих путей:
1) нитрофурантоин; 2) фуразолидон; 3) ципрофлоксацин; 4) левофлоксацин
10. Укажите противомикробный препарат, используемый только при инфекциях желудочно-кишечного тракта:
1) нитрофурантоин; 2) фуразолидон; 3) ципрофлоксацин; 4) ко-тримоксазол; 5) сульфацетамид
11. Укажите препарат, в спектре которого клинически значимые анаэробы и простейшие:
1) метронидазол; 2) фуразолидон; 3) левофлоксацин; 4) ко-тримоксазол; 5) изониазид
12. Укажите противотуберкулезные препараты, имеющие широкий спектр антимикробной активности:
1) стрептомицин; 2) пипразинамид; 3) изониазид; 4) рифампицин; 5) канамицин.
13. Укажите противотуберкулезные препараты, имеющие узкий спектр антимикробной активности, ограниченный микобактерией туберкулеза:
1) изониазид; 2) рифампицин; 3) пипразинамид; 4) стрептомицин.
14. Укажите, какие проявления нейротоксичности из перечисленных ниже характерны для изониазида:
1) нарушение зрения; 2) нарушение слуха; 3) периферическая нейропатия; 4) психомоторное возбуждение; 5) нервно-мышечная блокада (курареподобное действие).
15. Укажите эффекты, которые могут развиваться у больного туберкулезом при назначении ему комбинированной химиотерапии стрептомицином и рифампицином:
1) усиление антимикробного действия; 2) быстрое развитие резистентности; 3) усиление дисбиоза; 4) усиление гепатотоксичности; 5) усиление нефротоксичности.
16. Выберите правильные утверждения из предложенных:
1) ципрофлоксацин эффективен в отношении MRSA; 2) стрептомицин вызывает поражение слуха и вестибулярного аппарата; 3) ко-тримоксазол состоит из 2-х компонентов: сульфаметоксазола и триметоприма;
4) фторхинолоны нарушают синтез клеточной стенки бактерий.
17. Выберите правильные утверждения из предложенных:
1) моксифлоксацин блокирует ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, нарушая синтез ДНК и деление микробных клеток; 2) изониазид обладает широким спектром антимикробной активности; 3) левофлоксацин применяют в комплексной терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза; 4) основным побочным эффектом стрептомицина – поражение печени.

Ситуационные задачи

Задача 1. Пациент С., 30 лет, получает антибактериальную терапию по поводу язвенной болезни желудка, ассоциированной с *H. pylori*. Вопреки предупреждению врача, он совместил прием препаратов для эрадикации *H. pylori* и алкоголя. Самочувствие больного резко ухудшилось: появились жалобы на чувство страха, тошноту, рвоту, сердцебиение. При измерении АД – артериальная гипотензия.

1. Прием какого лекарственного препарата совместно с алкоголем мог спровоцировать описанное выше состояние?
2. Почему прием этого антибактериального препарата не совместим с приемом алкоголя?
3. Каков спектр действия этого лекарственного средства?

Задача 2. Сорокалетний мужчина с активной формой туберкулеза легких в течение пяти месяцев получает терапию основными противотуберкулезными препаратами. В последнее время он стал отмечать ощущения покалывания в ногах и «ползания мурашек» на коже нижних конечностей. Осмотрен неврологом, установлен диагноз: «Периферическая нейропатия».

Ваше предположение: дефицит какого витамина, обусловленный нарушением его синтеза, возможен у пациента?

- 1) аскорбиновая кислота; 2) фолиевая кислота; 3) кальцитриол; 4) пиридоксин; 5) никотиновая кислота.
2. Назовите противотуберкулезный препарат, который мог вызвать указанные осложнения.
3. Укажите тип и механизм противотуберкулезного действия, спектр антимикробной активности данного препарата.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ	– антибиотик
АБП	– антибактериальные препараты
АЛТ	– аланинтрансаминаза
АСТ	– аспартаттрансфераза
БЛРС	– бета-лактамазы расширенного спектра
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВДП	– верхние дыхательные пути
ВПГ	– вирус простого герпеса
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИАИ	– интраабдоминальные инфекции
ИБЛ	– ингибиторы бета лактамаз
ИДП	– инфекции дыхательных путей
ИКМТ	– инфекции кожи и мягких тканей
ИМВП	– инфекция мочевыводящих путей
ИППП	– инфекции, передающиеся половым путем
КМТ	– кожа и мягкие ткани
КФК	– креатинфосфокиназа
МБТ	– микобактерии туберкулёза
МЛУ	– множественная лекарственная устойчивость
МЛУ-ТБ	– туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
МВП	– мочевыводящие пути
MSSA	– метициллинорезистентный <i>S. aureus</i>
MRSA	– метициллинчувствительный <i>S. aureus</i>
НДП	– нижние дыхательные пути
НК	– нуклеиновая кислота
ОПН	– острая почечная недостаточность
ПАБК	– аминобензойная кислота
ПАСК	– парааминосалициловая кислота
ПТС	– противотуберкулезные средства
ПЭ	– побочные эффекты
САП	– сульфаниламидные препараты
СКВ	– системная красная волчанка
ЦМВ	– цитомегаловирус
ЦНС	– центральная нервная система
<i>C. difficile</i>	– <i>Clostridium difficile</i>
<i>H. pylori</i>	– <i>Helicobacter pylori</i>

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бертрам К. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология: В 2 т. Том.1 / Пер. с англ. – 2-е издание, перераб. и доп. – М.; СПб.: Издательство Бином – Издательство «Диалект», 2007. – 648 с., ил.

2. Клиническая фармакология и фармакотерапия. / Ю.Б. Белоусов– 3-е изд., испр. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 872 с.: ил.
3. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под общей редакцией А.Г. Гилмана, редакторы Дж. Хардман, и Л. Лимберд. Пер с англ. – М., Практика, 2006. – 1648 с.
4. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина, В.И. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 976 с.
5. Клиническая фармакология: Учеб. / Под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. – 5-е издание, исправ. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1024 с.
6. Фармакология в вопросах и ответах / ред. Аманд Рамачандран: пер. с англ. под ред. Р.Н. Аляутдина, В.Ю. Балабаньяна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 560 с.
7. Фармакология: учебник / под. ред. Р.Н. Аляутдина. – 7-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 1152 с.
8. Харкевич Д.А. Фармакология. 13-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 908 с.
9. B.G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A.J. Trevor. Katzung & Trevor's Pharmacology Examination & Board Review – 12th ed. – McGraw-Hill Education, 2019. – 585 p.
10. Todd W. Vanderah. Katzung's Basic and Clinical Pharmacology. – 16th ed. – McGraw-Hill Education, 2023.
11. Brenner George M., Craig W. Stevens. Brenner and Stevens' Pharmacology. – 6th ed. – Elsevier saunder, 2023. – 594 p.
12. D.E. Golan, E.J. Armstrong, A.W. Armstrong. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. – 4th ed. – Wolters Kluwer, 2017. – 1020 p.
13. H.P. Rang, J.M. Ritter, R.J. Flower, G. Henderson. Rang & Dale's Pharmacology. – 9th ed. – Wolters Kluwer, 2020. – 755 p.
14. K. Whalen, R. Finkel, T. A. Panavelil. Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology. – 7th ed. – Wolters Kluwer, 2019. – 576 p.
15. K.D. Tripathi. Essentials of Medical Pharmacology – 8th ed. – Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, 2019. – 1064 p.
16. S. Lerchenfeldt. BRS Pharmacology – 7th ed. – Wolters Kluwer, 2019. – 352 p.
17. USMLE® STEP 1 Lecture Notes 2021: Pharmacology. – Kaplan, Inc., 2021. – 342 p.