

ВНИМАНИЕ!

Лекция началась !!!

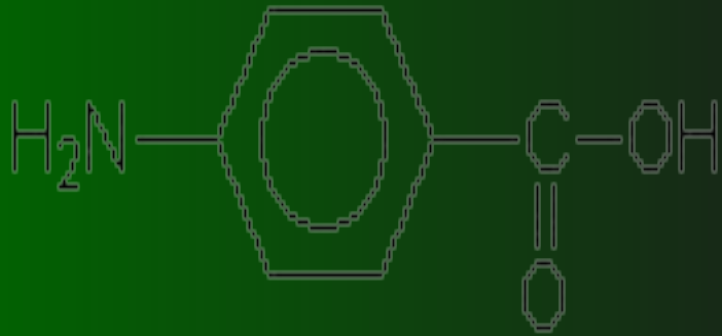
***Синтетические
противомикробные
средства***

к.м.н., доцент Хмара Л.Е.

Основные группы синтетических противомикробных средств

- сульфаниламиды
- 8-оксининолины
- производные хинолонкарбоновой кислоты (группа нафтиридина)
- нитрофураны
- хиноксалины
- 5-нитроимидазолы
- оксазолидиноны

Химическая структура сульфаниламидов



л-Аминобензойная кислота
(ПАБК)



Сульфаниламид (стрептоцид)

Механизм действия сульфаниламидов

ПАБК + дигидроптеридин

Сульфанилами

Д

Е дигидрофолатсинтетаза

Фолиевая к-та (ФК)

Глутаминовая к-та

триметоприм

Е

дигидрофолатсинтетаза

ДГФК

ТГФК

Синтез пуринов

ДНК

РНК

Классификация сульфаниламидов

I. Резорбтивного действия.

А. Короткого действия ($T_{1/2} < 10$ час.):

- бел. стрептоцид;
- норсульфазол;
- сульфадимезин и пр.

Б. Ср. продолжительности ($T_{1/2} - 10 - 24$ час.):

- сульфаметоксозол и др.

В. Дл. действия ($T_{1/2} - 24 - 60$ час.):

- сульфадиметоксин;
- сульфамонетоксин;
- сульфапиридазин.

Г. Сверх дл. действия ($T_{1/2} > 60$ час.):

- сульфален;
- сульфадоксин.

Классификация сульфаниламидов

II. СА плохо и мало всасывающиеся из ЖКТ
(применяются для лечения кишечных инфекций).

А. Короткого действия:

- фталазол;

Б. Длительного действия:

- фтазин;

III. СА для местного применения.

- лекарственные формы препаратов I группы для
местного применения (глазные капли сульфацил Na);

- азосептил.

Классификация сульфаниламидов

IV. Комбинированные препараты СА с триметапримом:

- бактрим (сульфаметоксозол - 400 мг + триметаприм 80 мг);
- бисептол;
- grosептол;
- потесептил;
- сульфатон.

V. Салазосульфаниламиды

(для лечения неспецифического язв. колита):

- салазопиридазин и др

Триметоприм

- пр. амидопиримидина, которое снижает активность дигидрофолиатредуктазы - фермента обеспечивающего переход дигидрофолата в тетрагидрофолат. В результате комбинация СА с триметапримом обеспечивает быстрый бактерицидный эффект.

Побочные эффекты сульфаниламидов

- Нефротоксичность.
- Нейротоксичность: тошнота рвота, головная боль, головокружение, депрессия.
- Угнетение кроветворения: агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, апластическая анемия.
- Поражение сосудов: васкулиты.
- Нарушение всасывания витаминов гр. В – гиповитаминоз.
- Дисбактериоз и суперинфекция.
- Аллергические реакции имеют перекрестный характер на все СА. Возможна реакция на триметаприм

Классификация 8-оксихинолинов

1) содержащие галоиды:

- Хиниофон (ятрен);
- Хлорхинальдол;
- Энтеросептол.

2) Комбинации энтеросептола и других лек. веществ:

- Интестопан;
- Мексаформ;
- Мексаза.

3)

- Нитроксолин (5-НОК).

- **Тип действия бактериостатический.**
- **Механизм действия:** подавляет активность ферментных систем микроорганизма, т.к. вступает в соединения с 2-х вал. металлами, входящими в состав ферментов, образуют комплексы и снижают активность.

Спектр активности

- амебы, некоторые грибы, Г(-) бактерии (сем. кишечных);
- синегнойная палочка нечувствительна;
- протей очень мало чувствителен.
- есть отличие в спектре активности у различных препаратов.

Особенности применения и фармакокинетика

1) Галоидсодержащие 8-оксихинолины практически не всасываются из ЖКТ, создают там высокие б/статические концентрации.

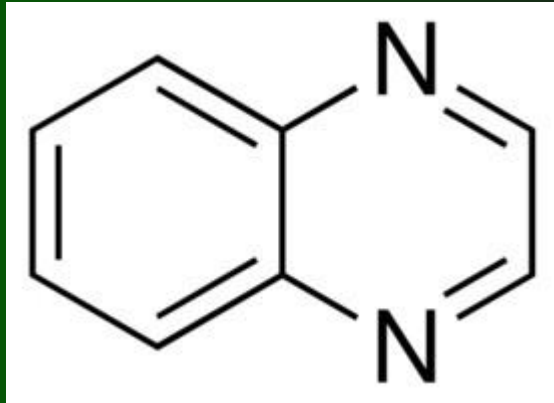
Используются для лечения энтеритов, колитов и пр.

2) Не содержащий галоидов нитроксалин хорошо всасывается, не метаболизируется, выделяется почками. Создает высокие концентрации в МВП и используется для лечения инфекционных процессов МВП.

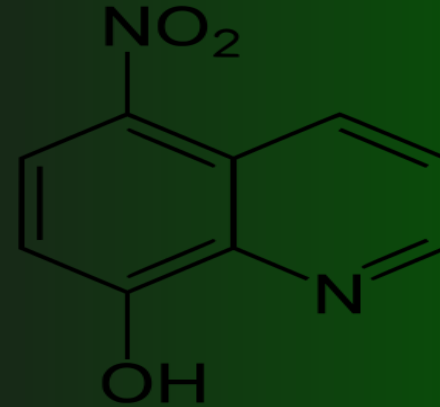
Побочные эффекты 8-оксихинолинов

1. При всасывании возможны нейротоксические реакции (неврит зрительного нерва - слепота);
2. Возможны явления иодизма: раздражение слизистых и кожи.
3. При нарушении выделительной функции почек применять не рекомендуют. Окрашивают мочу в ярко-желтый цвет.
4. Вызывают диспептические расстройства.
5. Возможны аллергические реакции.

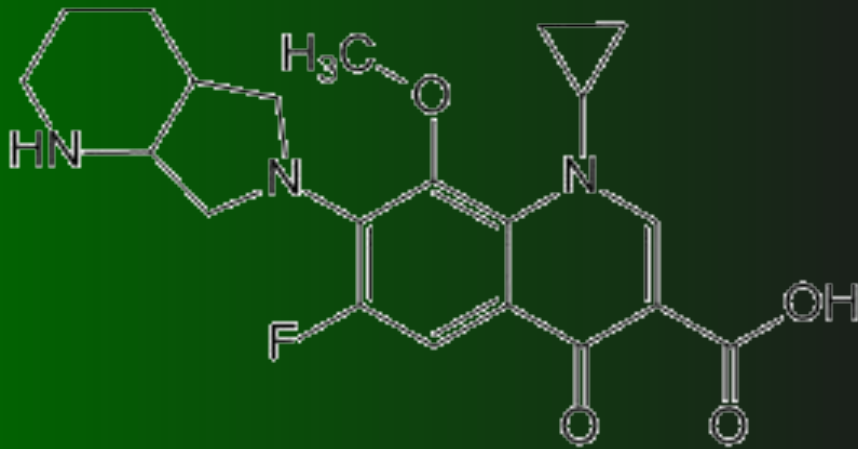
Химическая структура некоторых групп ХИНОЛОНОВ



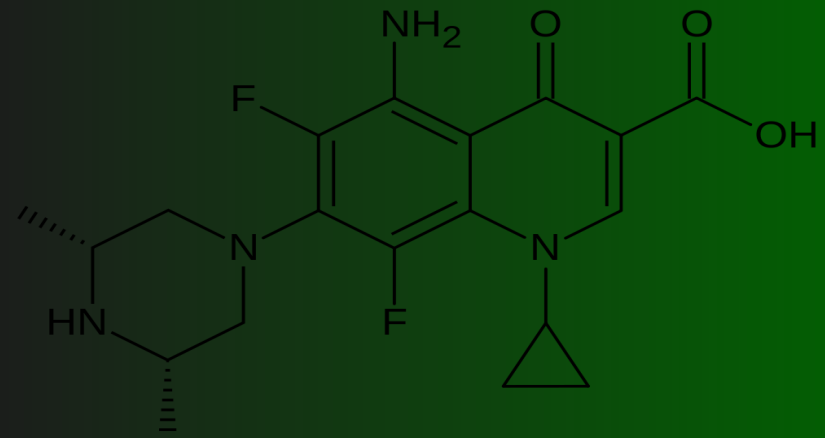
Хиноксолины



Нитроксолин



Моксифлоксацин



Спарфлоксацин

Классификация производных хинолонкарбоновой к-ты (ХКК)

I. Первое поколение производных ХКК

К-та налидиксовая

(неграм, невигамон);

К-та азолиниевая;

К-та пиروмидиновая;

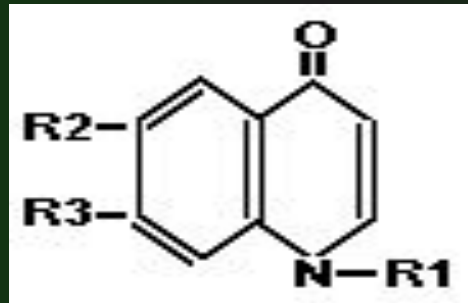
К-та оксолиниевая (грамурин, диоксацин);

II. Второе поколение производных ХКК.

К-та пипемидиниевая

(палин).

III. Третье поколение производных ХКК - Фторхинолоны



Хим. строение: построены на основе хинолонкарбоновой кислоты у которой один или более радикалов (до 3-х) замещен фтором - R1, R2 и R3.

1) Монофторхинолоны (R2):

системные:

- Ципрофлоксацин;
- Флоксацин;
- Перфлоксацин;
- Эносацин;

уроантисептики:

- норфлоксацин.

III. Третье поколение производных ХКК - Фторхинолоны

2) Дифторхинолоны (R1 и R2):

- Ломефлоксацин (максаквин);
- Спарфлоксацин;
- Дифлоксацин.

3) Трифторхинолоны:

- Флероксацин (хинодис);
- Тосуфлоксацин;
- Темафлоксацин.

Классификация производных хинолонкарбоновой кислоты по поколениям

I пок.

- Налидиксовая к-та
- Оксолиниевая к-та
- Пипемидиевая к-та

II пок.

- Ломефлоксацин
- Норфлоксацин
- Офлоксацин
- Пефлоксацин
- Ципрофлоксацин

III пок.

- Левофлоксацин
(Хайлефлокс)
- Спарфлоксацин

IV пок.

- Моксифлоксацин
- Гемифлоксацин

Первое и второе поколение производных ХКК

- **Тип действия** зависит от концентрации: б/статический или б/цидный.
- **Механизм действия:** нарушают активность ферментов в микробной клетке, так как связывают Fe^{++} и нарушают биосинтез на ЦПМ микроорганизмов.

Спектр активности первого и второго поколения производных ХКК

Отличается у отдельных препаратов, но типично:

- Г(-) палочки: шигеллы, сальмонеллы, клебсиеллы, кишечная палочка);
- протей.

Особенности применения первого и второго поколения производных ХКК

- Хорошо всасываются из ЖКТ (до 80%), проникают во все ткани и жидкости, кроме ЦНС и ликвора. Не метаболизируются. Быстро (или менее быстро) выводятся через почки, где создают высокие концентрации, что оптимально при лечении заболеваний мочевыводящей системы.
- Можно применять при заболеваниях ЖВП, ЖКТ, отитах, но следует учитывать, что препараты быстро выводятся и концентрация быстро падает.

Побочные эффекты первого и второго пок. производных ХКК

- Неграм влияет на ЦНС: ослабление зрения, “желтое зрение”, головная боль, головокружение.
- При длительном применении – анемия (гемолитическая).
- гепатотоксичность;
- аллергические реакции;
- дисбактериоз и суперинфекция (синегнойной палочкой, грибами).

Фторхинолоны

- Тип действия бактерицидный.
- Механизм действия связан с их способностью снижать, ингибировать активность ДНК-гиразы (топоизомераза II) микроорганизмов и тогда в микроорганизме нарушается порядок присоединения компонентов ДНК, она резко изменяет структуру и микроорганизм не способен нормально жить и функционировать.
- Чувствительность бактериальной ДНК-гиразы в 100-1000 раз больше, чем у хозяина, что и обуславливает их избирательность по отношению к микроорганизмам.

Фторхинолоны

- Спектр очень широкий, они активны в отношении ~ 97% известных возбудителей.
- Отдельные препараты отличаются по спектру.

Фторхинолоны

- Активны в малых дозах.
- Хорошо всасываются из ЖКТ, вводят два раза в день, можно вводить парентерально.
- Высокоактивны и могут быть использованы при нарушениях функции печени и почек.
- Хорошо проникают через барьеры (кроме ГЭБ), проникают в клетки: нейтрофилы и макрофаги), в полости.
- Могут накапливаться в жёлчи, коже, экссудатах, секрете простаты. В процессе биотрансформации ФХ могут сохранять антибактериальную активность.
- Хорошо комбинируются: ФХ+антисинегнойные пенициллины; ФХ+цефатазидим; ФХ+имипенем; ФХ+метронидазол.

Побочные эффекты фторхинолонов

- ЖКТ - тошнота, рвота, анорексия, запоры или поносы, боли в животе.
- ЦНС - головокружение, головная боль, нарушения сна, вялость (редко); очень редко - ночные кошмары, дезориентация, тревожные состояния (не назначать после травм мозга и нарушениях ЦНС).
- Кожа - зуд, сыпь, потливость, фотосенсибилизация.
- Флебиты при в/в введении.
- * Есть экспериментальные данные об угнетении развития хрящевой ткани у молодых животных: детям до трех лет строго по показаниям, осторожно!

Нитрофураны

Нитрофурантоин (фурадонин) Фуразидин (фурагин, фурамаг)	Лечение острых неосложненных ИМП
Нифуроксазид (эрцефурил)	Лечение острых кишечных инфекций
Нифурантел (макмирор) Фуразолидон	Лечение некоторых протозойных инфекция (трихомониаз, лямблиоз)
Фуразидина калиевая соль+Mg карбонат основной (фурамаг)	

Нитрофураны

- **Тип действия** зависит от концентрации: б/статический или б/цидный.
- **Механизм действия:** НФ являются акцепторами H^+ и ингибируют процессы клеточного дыхания бактерий, тем самым они снижают синтез в них ДНК, РНК, белков. В результате снижается синтез факторов патогенности, элементов ЦПМ.

Спектр активности нитрофуранов

Широкий:

- Г(+) кокки (даже некоторые штаммы энтерококков);
- Г(-) палочки: кишечная, шигеллы, сальмонеллы, клебсиеллы, энтеробактерии, протей;
- спирохеты, некоторые хламидии;
- простейшие: лямблии, трихомонады.

Есть индивидуальные колебания в спектре активности.

5-нитроимидазолы

- Метронидазол (1960 год)
- Тинидазол
- Секнидазол (протозойные)
- Орнидазол

Механизм действия: ферментные системы анаэробов способны восстанавливать нитрогруппу нитроимидазолов. Восстановленной нитрогруппе нарушается репликация ДНК и синтез белка, подавляется процесс клеточного дыхания бактерий, оказывает прямой цитотоксический эффект.

Антибактериальная активность:

- анаэробы Г+ и Г-
- бактериоиды
- клостридии
- фузобактерии
- эубактерии
- пептострептококки
- микроаэрофилы *H.pylori* и *G.raginalis*

Производные хиноксалина

- **Хиноксидин**

- **Диоксидин**

Производные хиноксалина

- Тип действия бактерицидный.
- Механизм действия: избирательно ингибирует синтез ДНК в микробной клетке, не влияет на синтез РНК и белка. Вследствии глубоких структурных изменений ДНК нарушается структура клеточной стенки и ЦПМ.

Производные хиноксалина

- Спектр широкий: Г(-) бактерии; *Pr. vulgaris*; синегнойная палочка; патогенные анаэробы;
- КОККИ.
- Особо активны в анаэробных условиях.

Производные хиноксалина: особенности применения и фармакокинетика

- Хиноксидин вводят per os, он всасывается и биотрансформируется в диоксидин.
- Диоксидин вводят парентерально, а также применяют местно для промываний, обработки ран, ожоговой поверхности и т.д.
- Существуют местные лек. формы: мази, растворы.
- Используются при лечении тяжелых гнойных процессов: абцессы легких, пиелиты, пиелоститы, холангиты, эмпиема плевры, сепсис, газовая гангрена.
- Препараты глубокого резерва - используются тогда, когда другие препараты неактивны.
- Назначают только взрослым в условиях стационара.

Производные хиноксалина: побочные эффекты

- **Токсичны!**
- Обладает действием на ДНК хозяина и может оказывать тератогенное, эмбриотоксическое и мутагенное действие.
- При превышении терапевтической дозы снижает продукцию гормонов коры надпочечников.
- ЦНС: судороги (особенно икроножные мышцы - для снятия CaCl_2 в/в), головная боль, головокружение, озноб.
- Вызывают дисбактериоз, т.к. неактивны в отношении кандид (для проф. нистатин, леворин).
- Перед введением проводят пробу!

*Продолжение
следует.....*