

Синтетические противомикробные средства

Кафедра общей и клинической фармакологии



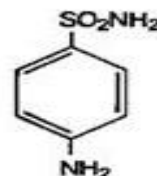
История создания сульфаниламидов

- 1932 г. И Кларер и Ф. Митч (Германия) синтезировали и испытали *in vitro* антибактериальную активность прontosила (красный стрептоцид)
- 1935 г. Г. Домагк впервые показал *in vivo* его активность против гемолитического стрептококка и возбудителей других инфекций

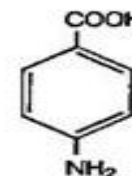


Химическое строение сульфаниламидов (СА)

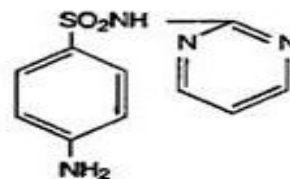
- Все СА имеют общее ядро, к которому через аминогруппу (-SO₂NH-R) присоединены различные радикалы R. Заместители аминогруппы (NH₂) могут отличаться друг от друга. Эти модификации структуры приводят к изменениям физических, химических, фармакологических и антибактериальных свойств. Как правило, СА — белые, не имеющие запаха, горькие, кристаллические слабые кислоты, обладающие намного большей растворимостью при щелочных, чем при кислых значениях pH.
- Большинство СА выпускаются в виде солей натрия, что придает препаратам умеренную растворимость и дает возможность внутривенного введения.



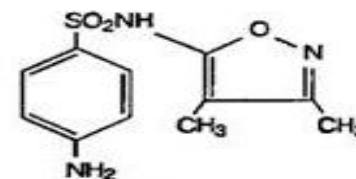
Сульфаниламид



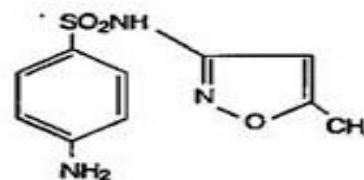
p-Аминобензойная кислота (ПАБК)



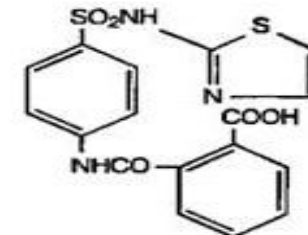
Сульфадиазин



Сульфизоказол



Сульфаметоксазол



Сульфаталидин (фталилсульфатиазол)

Структура некоторых сульфаниламидов и парааминобензойной кислоты

Классификация сульфаниламидов

- Хорошо всасывающиеся в ЖКТ и обладающие резорбтивным действием:
 - Коротким – стрептоцид, этазол, норсульфазол, сульфадимезин
 - Длительным – сульфапиридазин, сульфадиметоксин
 - Сверхдлительным – сульфален
- Комбинированные:
 - С салициловой кислотой – салазопиридазин и др.
 - С триметопримом – ко-тримоксазол (бактрим, бисептол), сульфатон, лидаприм и др.
- Для местного применения – стрептоцид, сульфацил-натрий и другие натриевые соли



Фармакокинетика сульфаниламидов

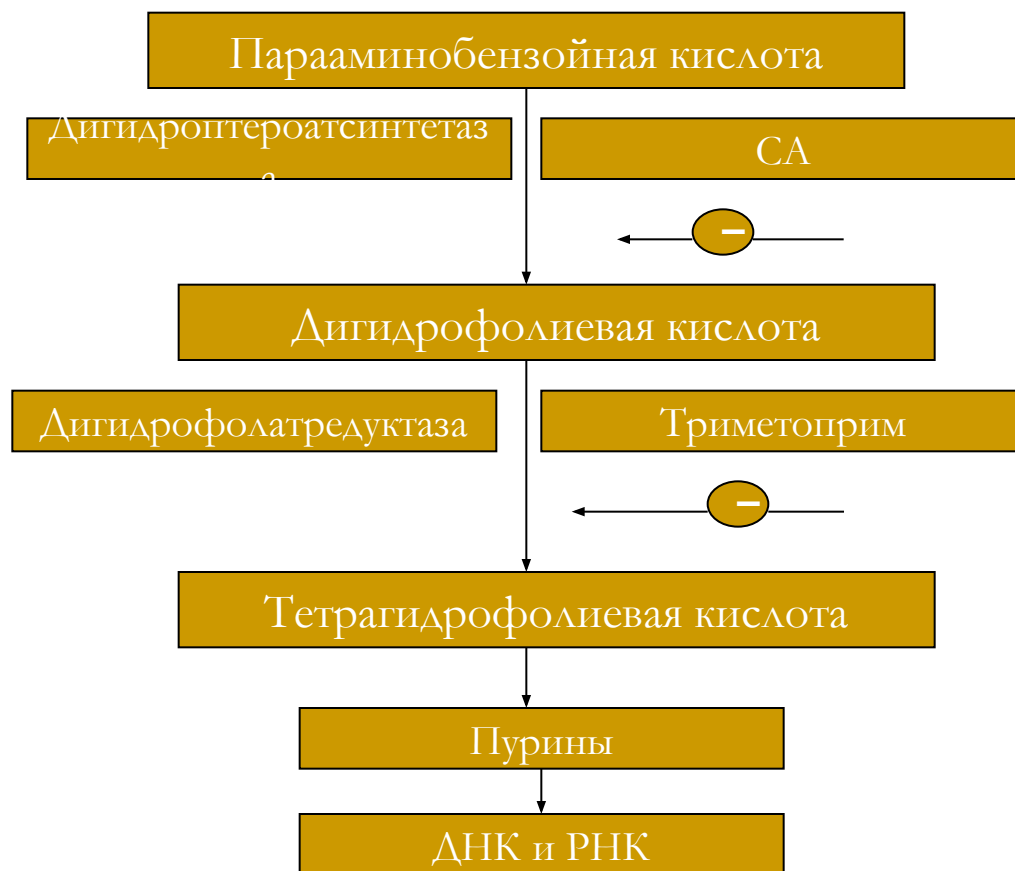
- Всасывание (хорошо всасывающиеся препараты) происходит в основном в тонком кишечнике
- Связываются с белками на 20-90%
- Распределение: наибольшие концентрации наблюдаются в печени, почках, легких, коже; меньшие – в жировой ткани. Хорошо проникают в жидкие среды организма, в т.ч. через ГЭБ и плаценту
- Бiotрансформация: ацетируются, окисляются, образуют неактивные глюкурониды или не изменяются. Ацетилированные формы (особенно в кислой среде) преципитируют в почечных канальцах, приводя к кристаллурии
- Выведение происходит через почки, в основном, путем клубочковой фильтрации. Препараты длительного действия подвергаются повторной реабсорбции

У детей и людей пожилого возраста фармакокинетика не изменяется!



Механизм действия сульфаниламидов

- Сульфаниламиды обладают бактериостатическим эффектом. Являясь по химической структуре аналогами ПАБК, они конкурентно ингибируют бактериальный фермент, ответственный за синтез дигидрофолиевой кислоты - предшественника фолиевой кислоты, которая является важнейшим фактором жизнедеятельности микроорганизмов. В средах, содержащих большое количество ПАБК, таких как гной или продукты распада тканей, антимикробное действие сульфаниламидов значительно ослабляется.



Условия, определяющие противомикробную активность сульфаниламидов

- Концентрация сульфаниламида должна в среднем превышать в 100-1000 раз концентрацию ПАБК в субстрате
- Антибактериальная активность снижается при наличии гноя, крови, продуктов распада тканей организма, где содержится большое количество ПАБК



Спектр активности сульфаниамидов

- Высокочувствительные возбудители: кокки (пневмококки, гонококки, менингококки, стрептококки), кишечные бактерии (кишечная палочка, сальмонелла, холерный вибрион), крупные вирусы (трахомы, пахового лимфогранулематоза), хламидии, возбудители газовой гангрены, дифтерии и др.
- Умеренно чувствительны: стафилококки, энтерококки, клебсиелы, возбудители лепры, туляремии, лейшманиоза, микобактерии, актиномицеты
- В комбинации с триметопримом действие бактерицидов широкого спектра действия шире



Резистентность к сульфаниламидам

- Чувствительны только те микроорганизмы, которым для жизнедеятельности необходима ПАБК
- Вследствие частого и нерационального приема произошли мутации многих стафилококков, менингококков, стрептококков, гонококков, палочек кишечной группы, что привело к их устойчивости
- SA свойственна перекрестная устойчивость



Показания к назначению сульфаниламидов

- Острые кокковые инфекции (пневмонии, ангины, бронхиты, синуситы, отиты, холециститы, менингиты и др.) – резорбтивного длительного и сверхдлительного действия (сульфадиметоксин, сульфален), ко-тримаксозол
- Острые инфекции мочевыводящих и половых путей (циститы, простатиты и др.) – резорбтивного короткого действия (уросульфан), ко-тримаксозол
- Острые кишечные инфекции (дизентерия, энтериты, колиты и др.) – плохо всасывающиеся (фталазол), язвенного колита – салазосульфаниламиды
- Глазные инфекции (конъюнктивиты, блефариты и др.) – сульфацил-натрий
- Для лечения трахомы, малярии, хламидиоза, токсоплазмоза, актиномикоза, лепры и др.



Нежелательные эффекты сульфаниламидов

- Нарушение мочевыведения: кристаллурия, гематурия, задержка мочи
обильное щелочное питье, контроль диуреза →
- Нарушение кроветворения: лейкопения, агранулоцитоз,
сульметгемоглобинемия, анемии контроль крови
- Гепатотоксичность: гепатиты, у $\overrightarrow{\text{детей}}$ желтуха (недостаточность
глюкуронилтрансферазы)
- Аллергические реакции: дерматиты, синдром Стивенса-Джонсона и др.
- Нейротоксичность (головокружение, головная боль, депрессивные
состояния)
- Иммуносупрессия (ко-тримоксазол)



Общие принципы сульфаниламидотерапии

- Рациональный выбор СА с учетом анамнеза больного (принимал ли ранее, переносимость СА, сопутствующие заболевания)
- Раннее начало лечения
- Принцип ударной дозы
- Интервал введения
- Длительность лечения (6-8 дней при острых инфекциях, особенно у детей)
- Комбинированное лечение (СА вместе не комбинируют), осторожное применение с другими препаратами (новокаин, дифенин, НПВС, синтетические гипогликемические лекарства, диуретики, антикоагулянты и др.)
- Повышение иммунологической реактивности и снижение осложнений терапии (витаминотерапия, иммуномодуляторы)



Противопоказания к применению сульфаниламидов

- Аллергические реакции на сульфаниламидные препараты, фуросемид, тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы, препараты сульфонилмочевины.
- Не следует применять у детей до 2 мес, кроме детей, родившихся у ВИЧ-инфицированных матерей.
- Беременность.
- Тяжелая почечная недостаточность.
- Тяжелые нарушения функции печени.
- Мегалобластная анемия, связанная с дефицитом фолиевой кислоты.



Группа хинолонов / фторхинолонов

- Препараты класса хинолонов (ХЛ), используемые в клинической практике с начала 60-х годов.
- Класс хинолонов включает две основные группы препаратов, принципиально различающихся по структуре, активности, фармакокинетике и широте показаний к применению: нефторированные хинолоны и фторхинолоны (ФХЛ).
- Согласно рабочей классификации, предложенной R. Quintiliani (1999), хинолоны разделяют на четыре поколения.



Классификация хинолонов

■ Нефторированные хинолоны:

- ❑ Налидиксовая кислота (невиграмон, неграм)
- ❑ Оксолиниевая кислота
- ❑ Пипемидиевая кислота (палин)



■ I поколение (монофторхинолоны):

- ❑ Норфлоксацин
- ❑ Офлоксацин
- ❑ Пефлоксацин
- ❑ Ципрофлоксацин



■ II поколение (дифторхинолоны)

- ❑ Ломефлоксацин
- ❑ Спарфлоксацин

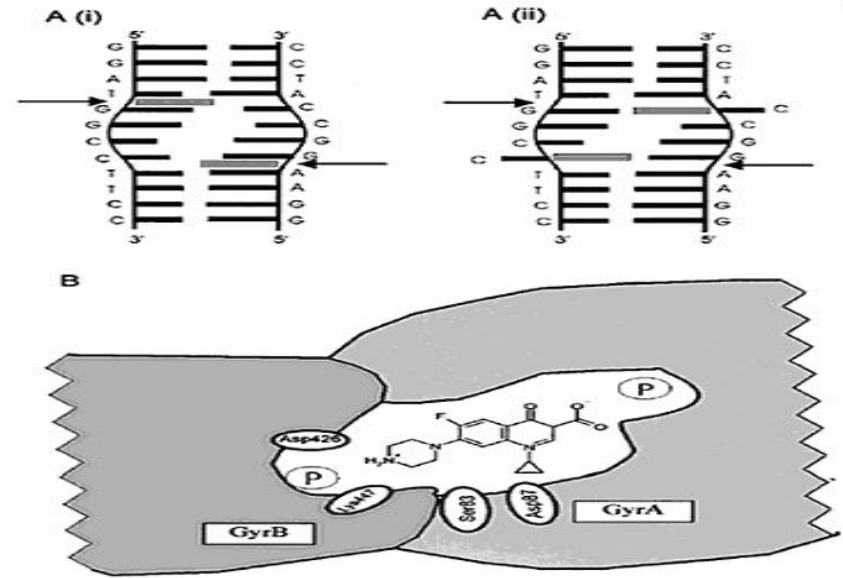


■ III поколение (трифторхинолоны):

- ❑ Моксифлоксацин
- ❑ Флероксацин
- ❑ Тровафлоксацин

Хинолоны. Фторхинолоны

- Механизм действия:
- Ингибируют ДНК-гиразу (бактерицидное действие)
- Влияют на РНК бактерий и синтез бактериальных белков, на стабильность мембран и на другие жизненные процессы бактериальных клеток
- Обладают постантибиотическим эффектом (2 часа)



А) Взаимодействие хинолонов с молекулой ДНК, находящейся в активном центре фермента. Участки разрыва двойной спирали отмечены стрелками. Препарат представлен в виде серых прямоугольников. Предполагаемые варианты: А(i) - встраивание молекулы хинолона между нуклеотидами; А(ii) - вытеснение цитозина.

В) Хинолоновый карман в молекуле ДНК-гиразы. Нити ДНК отмечены. Ось ДНК перпендикулярна к плану рисунка. Выделены аминокислотные остатки в субъединицах А и В, критичные для взаимодействия с молекулой хинолона

Хинолоны. Фторхинолоны

- *Антибактериальный спектр*
- Высоко активны в отношении аэробных Гр⁻ бактерий (E. coli, Shigella, Salmonella, Vibrio cholerae, Yersinia enterocolica, Legionella, Brucella, Listeria monocytogenes, Haemophilus, Neisseria gonorrhoeae, N. meningitidis, P. Aeruginosa и др.), ряда Гр⁺ бактерий (большинство стафилококков, стрептококки более устойчивы), хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, а также микобактерии туберкулеза, риккетсии, лейшмании, плазмодии и др.
- Активны в отношении бактерий, устойчивых к другим противомикробным препаратам!
- Появляются резистентные штаммы

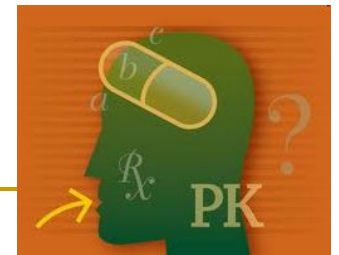


Хинолоны. Фторхинолоны

Поколение	Препараты	Спектр активности
Нефторированные хинолоны	Налидиксовая кислота	В основном Гр ⁻ флора (семейство Enterobacteriaceae)
1-е – «грам-отрицательные» фторхинолоны	Ломелоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Ципрофлоксацин	Гр ⁻ флора, S. aureus, низкая активность против Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma, Chlamydothila
2-е – «респираторные» фторхинолоны	Левифлоксацин Спарфлоксацин	Гр ⁻ флора, S. aureus + высокая активность Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydothila pneumoniae
3-е - «респираторные» + «антианаэробные» фторхинолоны	Моксифлоксацин	То же + анаэробы, атипичные возбудители

Хинолоны. Фторхинолоны

- **Фармакокинетика**
- Всасывание: ФХЛ хорошо всасываются при приеме внутрь ($T_{max}=1-3$ часа); пища, антациды замедляют всасывание
- Связь с белками: не более 30%
- Распределение: ФХЛ отличие от ХЛ создают высокие концентрации в органах и тканях (выше, чем в крови), проникают внутрь клеток. Ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин проникают через ГЭБ, плаценту и в грудное молоко
- Биотрансформация: ХЛ быстро метаболизируются, ФХЛ с разной степенью, некоторые метаболиты активны
- Выведение: почками, а также желчью; $T_{1/2}$ норфлоксацина – 3-4 часа, пефлоксацина – 13 часов.



Хинолоны. Фторхинолоны

- **Нежелательные реакции общие для всех ХЛ**
- *ЖКТ:* изжога, боль в эпигастральной области, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея.
- *ЦНС:* ототоксичность, сонливость, бессонница, головная боль, головокружение, нарушения зрения, парестезии, тремор, судороги.
- *Аллергические реакции:* сыпь, зуд, ангионевротический отек; фотосенсибилизация (наиболее характерна для ломефлоксацина и спарфлоксацина).
- **Нежелательные реакции характерные для ХЛ**
- *Гематологические реакции:* тромбоцитопения, лейкопения; при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы - гемолитическая анемия.
- *Печень:* холестатическая желтуха, гепатит.



Хинолоны. Фторхинолоны

- *Опорно-двигательный аппарат:* артропатия, артралгия, миалгия, тендинит, тендовагинит, разрыв сухожилий.
- *Почки:* кристаллурия, транзиторный нефрит.
- *Сердце:* удлинение интервала QT на электрокардиограмме.
- *Другие:* наиболее часто - кандидоз слизистой оболочки полости рта и/или вагинальный кандидоз, псевдомембранозный колит.



Показания к назначению Хинолоны I поколения

- Инфекции МВП: острый цистит, противорецидивная терапия при хронических формах инфекций.
Не следует применять при остром пиелонефрите.
- Кишечные инфекции: шигеллез, бактериальные энтероколиты (налидиксовая кислота).



Показания к назначению Фторхинолоны

- Инфекции ВДП: синусит, особенно вызванный полирезистентными штаммами, злокачественный наружный отит.
- Инфекции НДП: обострение хронического бронхита, внебольничная и нозокомиальная пневмония, легионеллез.
- Кишечные инфекции: шигеллез, брюшной тиф, генерализованный сальмонеллез, иерсиниоз, холера.
- Сибирская язва.
- Интраабдоминальные инфекции.
- Инфекции органов малого таза.
- Инфекции МВП (цистит, пиелонефрит).
- Простатит.
- Гонорея.
- Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.
- Инфекции глаз.
- Сепсис.
- Туберкулез (ципрофлоксацин, офлоксацин и ломефлоксацин в комбинированной терапии при лекарственноустойчивом туберкулезе).



Противопоказания к применению

Общие для ХЛ и ФХЛ

- Аллергическая реакция на препараты группы хинолонов.
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Беременность.

Дополнительно для ХЛ

- Тяжелые нарушения функции печени и почек.
- Тяжелый церебральный атеросклероз.

Дополнительно для всех фторхинолонов

- Детский возраст.
- Кормление грудью.



Группа нитрофуранов

- Нитрофураны являются вторым после сульфаниламидов классом синтетических антибактериальных препаратов, предложенным для широкого медицинского применения. Они уступают по клинической эффективности большинству антибиотиков и имеют значение главным образом при лечении острых неосложненных форм инфекции МВП (нитрофурантоин, фуразидин), кишечных инфекций (нифуроксазид) и некоторых протозойных инфекций - трихомониаза и лямблиоза (фуразолидон, нифурател).



Механизм нитрофуранов

- Являясь акцепторами кислорода, нитрофураны нарушают процесс клеточного дыхания бактерий, ингибируют биосинтез нуклеиновых кислот. В зависимости от концентрации оказывают бактериостатический или бактерицидный эффект. К нитрофуранам редко развивается лекарственная резистентность микроорганизмов.



Спектр активности нитрофуранов

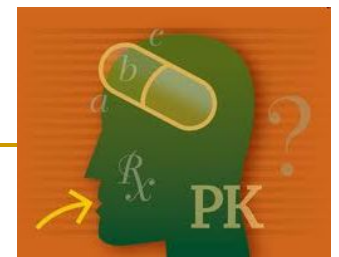
- Нитрофураны характеризуются достаточно широким спектром действия и активны в отношении многих *грамотрицательных бактерий (кишечная группа)* и *грамположительных кокков (стафилококков, в т.ч. метициллинрезистентных, стрептококков, энтерококков)*. Кроме того, фуразолидон и нифурател активны в отношении *некоторых простейших (лямблии, трихомонады)*.



Illustration: Don Smith

Фармакокинетика нитрофуранов

- Среди нитрофуранов лучше изучена фармакокинетика нитрофурантоина. При приеме внутрь нитрофураны хорошо и быстро всасываются. Не создают высоких концентраций в крови и тканях (включая почки), так как быстро выводятся из организма (период полувыведения в пределах 1 ч). Нитрофурантоин и фуразидин накапливаются в моче в высоких концентрациях, фуразолидон - только в количестве 5% принятой дозы (поскольку в значительной степени метаболизируется). Частично экскретируются с желчью и создают высокие концентрации в просвете кишечника. При почечной недостаточности выведение нитрофуранов значительно замедляется.



Нежелательные реакции при применении нитрофуранов

- *ЖКТ*: тошнота, рвота, диарея.
- *Печень*: транзиторное повышение активности трансаминаз, холестаза, гепатит.
- *Аллергические реакции*: сыпь, эозинофилия, лихорадка, артралгия, миалгия, волчаночноподобный синдром, редко - анафилактический шок.
- *Легкие*: пневмонит (при приеме нитрофурантоина), бронхоспазм, кашель, боль в грудной клетке.
- *Нервная система*: головокружение, головная боль, общая слабость, сонливость, периферические полинейропатии.
- *Гематологические реакции*: лейкопения, мегалобластная или гемолитическая анемия.



Показания к применению нитрофуранов

- Инфекции нижних отделов МВП: острый цистит, супрессивная терапия хронических инфекций (нитрофурантоин, фуразидин).
- Профилактика инфекционных осложнений при урологических операциях, цистоскопии, катетеризации мочевого пузыря (нитрофурантоин, фуразидин).
- Кишечные инфекции: острая инфекционная диарея, энтероколит (нифуроксазид, нифурател).
- Лямблиоз (фуразолидон, нифурател).
- Трихомониаз (нифурател, фуразолидон).
- Местно - промывание ран и полостей (фуразидин).



Противопоказания к применению нитрофуранов

- Аллергические реакции на нитрофураны.
- Почечная недостаточность (нитрофурантоин, фуразидин).
- Тяжелая патология печени (фуразолидон).
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Беременность - III триместр (нитрофурантоин).
- Новорожденным.



Группа нитроимидазолов

- Нитроимидазолы - синтетические АМП с высокой активностью в отношении анаэробных бактерий и возбудителей протозойных инфекций. Первый препарат группы - метронидазол - был разрешен для медицинского применения в 1960 г. В последующем были созданы тинидазол, орнидазол, секнидазол и др., в том числе препарат для местного применения тернидазол.



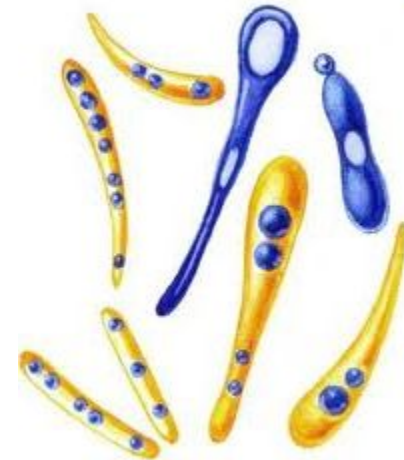
Механизм действия нитроимидазолов

- Нитроимидазолы оказывают избирательный бактерицидный эффект в отношении тех микроорганизмов, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Активные восстановленные формы препаратов нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке, ингибируют тканевое дыхание.



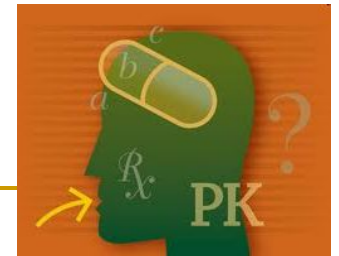
Спектр активности нитроимидазолов

- Анаэробные бактерии
- Трихомонады
- Лямблии
- Амебы
- Балантидии
- Хеликобактер
- Неэффективны в отношении грибов и аэробов



Фармакокинетика нитроимидазолов

- При приеме внутрь нитроимидазолы хорошо всасываются, биодоступность составляет более 80% и не зависит от пищи.
- Нитроимидазолы распределяются во многих тканях и биологических жидкостях, хорошо проходят через ГЭБ (создавая высокие концентрации в СМЖ и в ткани мозга) и плацентарный барьер, проникают в грудное молоко, активно секретируются со слюной и желудочным соком.
- Нитроимидазолы метаболизируются в печени с образованием активных и неактивных метаболитов. Медленно выводятся из организма, с мочой - 60-80% принятой дозы, примерно 20% в неизменном виде, с калом - до 15%. При повторных введениях возможна кумуляция. Период полувыведения в зависимости от препарата составляет от 6 ч (метронидазол) до 20 ч (секнидазол); у новорожденных может возрастать. При почечной недостаточности период полувыведения нитроимидазолов не изменяется.



Нежелательные реакции при применении нитроимидазолов

- *ЖКТ*: неприятный вкус во рту, боль в животе, тошнота, рвота, диарея.
- *ЦНС*: головная боль, головокружение, нарушение координации движений, нарушения сознания, судороги, в редких случаях - эпилептические припадки.
- *Аллергические реакции*: сыпь, зуд.
- *Гематологические реакции*: лейкопения, нейтропения.
- *Местные реакции*: флебит и тромбофлебит после в/в введения.
- *Кожа*: фотодерматит



Показания к применению нитроимидазолов

Системно

- Анаэробные или смешанные аэробно-анаэробные инфекции различной локализации:
 - инфекции НДП (аспирационная пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легкого);
 - инфекции ЦНС (менингит, абсцесс мозга);
 - интраабдоминальные, включая инфекции органов малого таза;
 - инфекции полости рта;
 - псевдомембранозный колит;
 - периоперационная профилактика при интраабдоминальных и гинекологических вмешательствах.
- Протозойные инфекции: трихомониаз, лямблиоз, балантидиаз, амёбная дизентерия и внекишечный амёбиаз (амёбный гепатит, абсцесс печени, абсцесс мозга).
- Эрадикация *H. pylori* при язвенной болезни (в сочетании с другими препаратами).

Местно

- Вагинит.
- Бактериальный вагиноз.
- Розовые угри.
- Себорейная экзема.
- Периоральный дерматит.



Противопоказания к применению нитроимидазолов

- Аллергическая реакция на нитроимидазолы.
- Органические заболевания ЦНС с выраженными клиническими проявлениями.
- Беременность (I триместр).
- Кормление грудью.



Производные 8-оксихинолина

- Нитроксолин (5-НОК), хлорхинальдон, интетрикс, кислота оксолиновая
- *Механизм действия:* бактерицидный – нарушают синтез белка, образуют хелаты, усиливающие окислительные процессы в цитоплазме
- *Антибактериальный спектр:* широкий – Гр⁺ и ГР⁻ бактерии (стафилококки, энтеробактерии и т.д.), простейшие (амебы, лямблии, балантидии), патогенные грибы



Производные 8-оксихинолина

- *Показания:* эффективны при стойкости микрофлоры к другим антибактериальным препаратам:
- Кишечные инфекции (хлорхинальдол, интетрикс)
- Инфекции мочевыводящих путей (нитроксалин)
- *Нежелательные эффекты:* периферические невро- и миопатии, поражение зрительного нерва, аллергические реакции, боли в животе и тошнота

