

# *Сульфаніламідні препарати та нітрофурани*

---

## План

1. Визначення груп препаратів
2. Механізм дії
3. Класифікація
4. Позитивні та негативні прояви



# **Сульфаніламідні препарати – синтетичні похідні парааміно-бензолсульфонової кислоти**

У 1932р. Німецькі хіміки “Фарбеніндустрі” синтезували червону фарбу, протимікробні властивості якої дослідив *Г. Домагк*.

Було визначено що червона фарба (*пронтозил*) виявляє протимікробну дію проти **1000** кратної дози гемолітичного стрептококу.

За відкриття лікувальних властивостей *Г. Домагк* у 1938 р. отримав *Нобелівську премію*.

Працівники Пастерівського інституту в Парижі показали, що дієвим началом червоного стрептоциду (*пронтозилу*) є його біла фракція –

***пара-амінобензол-сульфамід***.

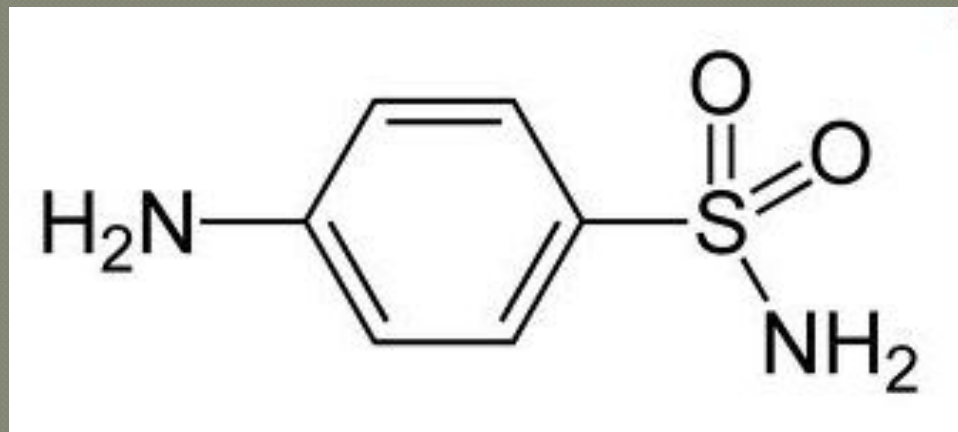
Він не був запатентований “Фарбеніндустрі”, його могли використовувати всі.

**СА** менш активні за антибіотики, але мають переваги:

1. **Мала токсичність** (можна використовувати в амбулаторній практиці)
2. Немає протипоказань **для молодняку**
3. Відносно **малі ціни**

- Препарати володіють бактеріостатичним протимікробним ефектом (в умовах імунодефіциту не активні), дієві лише проти штамів, що діляться.

## СА мають спільну формулу



- Продуктом для синтезу сульфаніламідів є сульфанілова кислота, яку отримують з ПАБК.

- Відкриття лікувальних властивостей стрептоциду та інших препаратів цієї групи започаткувало новий етап у лікуванні хворих на інфекційні захворювання - сульфаніламідну терапію.

# **СА** - це група препаратів широкого спектру бактеріостатичної дії

- **Механізм антимікробної дії** пов'язаний із **конкуренцією** між сульфаніламідом і ПАБК  
У чутливих до **СА** мікроорганізмах порушується утворення необхідних для розвитку ростових факторів — **фолієвої, дигідрофолієвої** та інших речовин, до складу молекули яких входить **ПАБК**.
- **СА** (пара-аміно-бензол-сульфонова кислота, **ПАБСК**) близькі за хімічною будовою до *пара-аміно-бензойної кислоти (ПАБК)* тому мікроорганізми можуть помиляться і замість необхідної ПАБК захоплювати ПАБСК

У бактеріальній клітині при цьому уповільнюється ріст, ділення та токсино-утворення.

Щоб така конкуренція була успішною **необхідно перевищити** кількість **СА** над **ПАБК** в зоні існування мікроорганізму не менш як у 300 разів (2000 – 5000).

**За гострого перебігу** хвороби сульфаніламідни діють сильніше, тому що у цей період для росту бактерій потрібна велика кількість **фолієвої кислоти**.

**Необхідно врахувати**, що деякі лікарські речовини, в молекулу яких входить залишок ПАБК (**новокаїн**), можуть виявляти виражену анти сульфаніламідну дію. Подібно впливають і окремі білкові речовини (**гній, мертві тканини, кров**).

## ○ Из механізму дії СА виходить:

- 1. Препарати **діють лише у високих концентраціях**  
(в місці дії концентрація препарату повинна перевищувати ПАБК у десятки чи сотні разів)
- 2. СА **малотоксичні для тваринних клітин** (в тому числі для клітин людини) із-за того, що у них не проходить синтез дигідрофолієвої кислоти (*вона використовується готовою*)
- 3. У середовищах з високими концентраціями ПАБК протимікробна активність препаратів знижується (*недоцільно використовувати у гнійному середовищі*)
- 4. **Мікроорганізми стають стійкими** до дії СА, якщо синтезують ПАБК у великій кількості.

## *Позитивні властивості СА:*

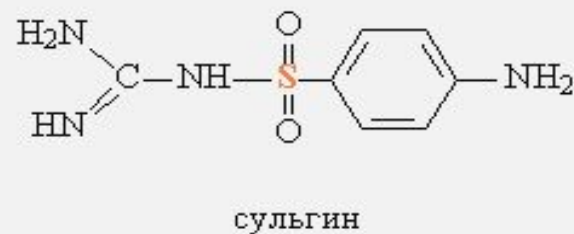
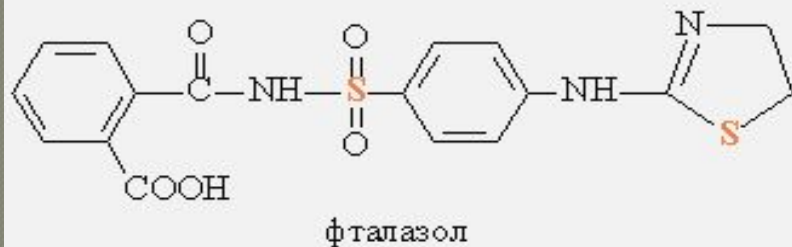
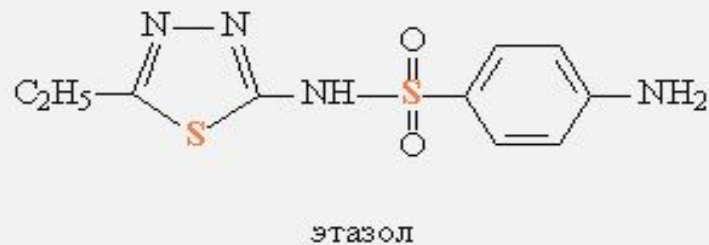
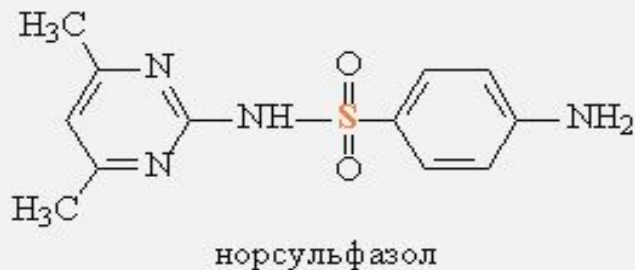
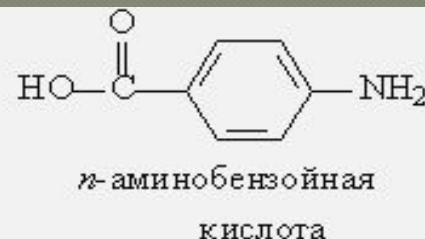
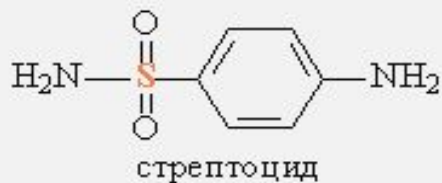
---

- 1. посилюють *захисну реакцію* організму, забезпечуючи синтез *глікокортикостероїдів*, які активізують міграцію лейкоцитів у вогнище запалення та підвищують їхню фагоцитарну активність
- 2. діють *жарознижуюче* та *протизапально*
- 3. не порушують життєдіяльності тканин тваринного організму, які не синтезують фолієвої кислоти, а засвоюють її в готовому вигляді із кормів



## Препарати групи:

Більшість *SA* отримують на основі молекули стрептоциду, шляхом введення аліфатичних, ароматичних і гетероциклічних радикалів



# КЛАСИФІКАЦІЯ

**Залежно від впливу на збудників захворювання та організм тварини препарати діляться на 3 групи:**

- 1. Речовини **антимікробної дії** — **сульфаніламідні препарати (SA)**
- 2. Речовини, що знижують рівень цукру в крові — **гіпоглікемічні сульфамідні препарати**
- 3. Речовини, які активізують функцію нирок — **діуретичні сульфамідні препарати**

**За фармакокінетичними параметрами  
(швидкість всмоктування, розподіл по тканинам )  
розрізняють 4 групи SA:**

- 1. Препарати **загальної дії**, які відносно легко всмоктуються при введенні всередину, швидко накопичуються в крові та в органах у бактеріостатичних концентраціях, проходять через гістогематичні бар'єри (гематоенцефалічний, плацентарний) та у порожнину суглобів – особливо при наявності інфекції:  
**стрептоцид, норсульфазол, сульфадимезин, етазол, сульфапіридазин, сульфадиметоксин.**

- 2. **SA** із **впливом на кишечник**, погано всмоктуються із шлунково-кишкового каналу, тривало знаходяться в кишечнику у високих концентраціях і виділяються переважно із калом : **фталазол, фтазин, сульгін**.
- 3. Препарати **місцевої дії** та для лікування гнійних ран: **сульфазину срібна сіль** та специфічні лікарські форми препаратів загальної дії (**мазі, пасти, лініменти, присипки**), речовини для лікування очних інфекцій: **розчини сульфацилу натрію (альбуцид) і сульфаніридазину натрію (очні плівки)**.

- 4. **Комбіновані SA з триметопримом (1970р)** у 3 – 25 разів сильніше пригнічують утворення фолієвої к-ти, забезпечують високу бактерицидну дію:

**Ко – тримоксазол (бактрим, бісептол, гросептол, дитрим), сульфатон, тримеразин, триметосул, триперім, ветрим, супермед ТС та інші.**

За класифікацією **SA**, яка враховує тривалість дії речовин, залежно від швидкості їх виділення із організму, **періоду напів-виведення** (часу, за який знижується максимальна концентрація препарату на 50%)

- 1. Препарати короткої дії (**6 – 8 год.**): *стрептоцид, норсульфазол, етазол, сульфадимезин, фталазол та інші*
- 2. Препарати середньої тривалості дії (**8 – 16 год.**): *сульфазин, фтазин*
- 3. Препарати тривалої дії (**16 – 24 год.**): *сульфаніридазин, сульфамонетоксин, сульфадиметоксин*
- 4. Препарати пролонгованої дії (**24 – 56 год.**): *сульфален, сульфадоксим*

- **Застосовують** сульфаніламідни (всередину, внутрішньом'язово, підшкірно і внутрішньовенно ) для лікування різної форми інфекційної та незаразної патології :
- при захворюваннях органів дихання (*трахеїти, бронхіти, плеврити, пневмонії*);
- при хворобах органів ШКТ, сечових і жовчних шляхів;
- у хірургічній практиці.

**При лікуванні SA** та іншими антимікробними засобами важливим етапом вважається фармакологічна регуляція імунологічного статусу організму.

- Підвищити специфічні і неспецифічні реакції імунітету можна за допомогою стимуляторів ЦНС, вітамінів та інших речовин.

○ **Небажані** явища при застосуванні **SA**, їх профілактика і лікування:

Негативні реакції можуть бути обумовлені їх **токсичним впливом** на тканини організму та **нераціональним застосуванням**, яке приводить до зміни фармакокінетики, і набутою **сенсibiliзацією** організму.

Виникнення **алергічних реакцій** не залежить від дози **SA**, але із збільшенням дози реакція підсилюється.

В інших випадках побічна дія **SA** зв'язана з дозою препарату і активізується при підвищенні концентрації в крові:



- Тривале використання **SA** у великих дозах приводить до небажаних явищ, що зв'язано із антимікробною дією. Пригнічуючи нормальну мікрофлору товстого кишечника **SA** можуть викликати недостатність вітамінів (*зокрема групи B*).
- **SA** можуть мати токсичний вплив на **кровотворну** тканину кісткового мозку, нервову систему та інші структури (*виникнення фагоцитозу, тромбоцитопенії, мегалобластичної і апластичної анемії*).
- Пригнічувальний вплив **SA** на кроветворення може бути наслідком порушення всмоктування і розщеплення *фолієвої* кислоти, тому при тривалому лікуванні **SA** виникає потреба введення *фолієвої, нікотинової кислот і тіаміну*.

- Нудота, блювота, головний біль, депресія, що спостерігається в процесі лікування, можуть бути наслідком їх токсичного впливу на ЦНС
- Процеси метаболізму **SA** можуть порушувати утворення в організмі *ацетилхоліну* і гальмують знезараження *гістаміну і серотоніну*.
- **Алергічні реакції** виникають у **5%** хворих при первинному використанні **SA** і у **11%**- при повторному. Характеризуютьс я *висипами, еритемою, набряками*, в окремих випадках можливі токсичні реакції: *епідермальний некроліз і анафілактичний шок*.
- **SA** можуть викликати **пошкодження нирок** і сечовидільних шляхів осадом ацетильованих сполук, можливе утворення каменів.
- Спостерігається **індивідуальна** чутливість, яка залежить від генетичних властивостей організму.

- **SA** не можна одночасно призначати з гексаметилентетраміном, тому що збільшується утворення осаду в сечі.
- Не можна поєднувати з *антидіабетичними* препаратами – похідними *сульфо-сечовини*, з *дифеніном*, *ати́коагулянтами* типу *неодикумарину*, тому що знижується їх з'єднання з білком крові, збільшується вільна фракція в крові і ефективність препаратів, що може привести до глибокої гіпоглікемії, порушення функції Ц.Н.С. і геморагіями.

○ Гіпоглікемічні *сульфамідні* препарати –  
— поєднання сульфамідної групи з  
карбамідом

- Бутамід (*толбутамід, діабетол*)
- Букарбан (*карбутамід*)
- Цикламід (*орадіан*)
- Хлорпропамід (*галірон*)
- Хлорцикламід (*орадіан*)

- *Механізм гіпоглікемічної дії* сульфамідних синтетичних препаратів пов'язаний із активацією ***β-клітин*** підшлункової залози. При цьому виникає гіперплазія клітин та утворюються нові клітини, в яких збільшується кількість ядер, апаратів Гольджі, мітохондрій, накопичується рибонуклеїнова кислота, що свідчить про підвищення функціональної активності цих структур та збільшується надходження в кров ендогенного *інсуліну*.
- Одночасно препарати цієї групи пригнічують функцію ***α-клітин*** інсулярного апарату підшлункової залози з гальмуванням секреції *глюкагону*.

## *Сульфаміди гіпоглікемічної дії посилюють вплив ендогенного інсуліну трьома шляхами:*

- 1. Гальмуванням активності інсуліну.
- 2. Уповільненням зв'язування інсуліну з антитілами.
- 3. Затримуючи комплексування інсуліну з білками плазми, тобто шляхом збереження вільного інсуліну.
- Призначають препарати** за цукрового діабету II типу без нахилу до кетоацидозу та при поєднання цукрового і нецукрового діабету.
- Побічна дія:** - алергічні реакції різного типу; диспепсичні явища; гіпоглікемічна реакція і кома; лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз.

## ● Сульфаміди діуретичної дії

- **Інгібітори ферменту карбоангідрази** на всьому протязі нефрону, але діють переважно у проксимальних та дистальних каналцях нирок на рівні базальної мембрани клітин.
- **Діакарб** (фонурит, ацетазоламід)
- **Дихлотіазид** (гіпотіазид, гідрохлоротіазид)
- **Циклометазид** (циклопентазид, салімід)
- **Фуросемід** (лазикс, салікс)

- *Механізм їх дії* пов'язаний із пригніченням активності ферменту *карбоангідрази* в ниркових каналцях, внаслідок чого порушується реабсорбція **Na** через апікальну мембрану за градієнтом концентрації, тому *натрій* у великих кількостях виділяється з сечею, виводячи за собою воду.

При цьому збільшується і виділення *калію* — розвивається гіпокаліємія, порушується утворення і виділення із організму іонів водню, що призводить до розвитку ацидозу.



- **Використання** – за набряків, внаслідок недостатності кровообігу II стадії;
- - при легенево-серцевій недостатності (*виводить натрій і вуглекислоту*);
- - при хворобах очей: *глаукома* на різних стадіях розвитку, *катаракта*;
- - при набряку мозку.

- **Противоказання:** ацидоз, гіпокаліємія, підвищення виділення іонів калію і натрію з сечею, гіпофункція наднирників, запалення печінки і нирок, діабет, уремія, тяжкі ушкодження нирок.
- **Не рекомендують** комбінувати *діакарб* з амонію і кальцію хлоридом та із сульфаніламідними препаратами із за утворення каменів в нирках.

**Нітрофурани** велика група похідних фурану (фурфуролу), атом водню яких у п'ятому положенні заміщений **нітро- групою ( $\text{NO}_2$ )**, яка **зумовлює антимікробну дію.**

- Залежно від концентрації та середовища – викликають бактеріостатичну чи бактерицидну дію.
- Мають широкий спектр протимікробної дії та повільно формується резистентність у бактерій
- До них чутлива кишкова та дизентерійна паличка, збудники паратифу, сальмонели, холерний вібріон, крупні віруси та збудники стійкі до сульфаніламідних препаратів та антибіотиків

## *Механізм дії:*

---

- *Нітрофурани* – є акцепторами водню, тому у мікроорганізмі порушують *поглинання кисню, окисно-відновні процеси*, незворотно змінюють активність основного донатора  $H^+$  у клітинах, припиняючи при цьому функцію дихального ланцюга, що призводить до гальмування циклу лимонної кислоти, ряду біохімічних процесів та *порушення структури клітинної оболонки*.
- *Пригнічують синтез і активність MAO*

○ До нітрофуранових препаратів належать:

*Фурацилін*

*Фуракрилін*

*Фуразолідон*

*Фуропласт*

*Фурадонін*

*Ніфуроксазид*

*Фурагін*

*Фурагін Na*

Препарати не мають місцево подразнювальної дії і, в цілому, малотоксичні, не знижують імунітет і дещо підвищують опірність організму до інфекції

## ● Показання до використання:

- - хвороби ШКК, за чутливої мікрофлори
- - для лікування інфікованих ран
- - хвороби нирок
- - акушерсько-гінекологічна патологія
- - офтальмологія

## ● Протипоказання

- - *продуктивним тваринам*
- - за індивідуальної чутливості (*ідіосинкразія*)
- - дегенеративні зміни нирок
- - захворювання крові

Дякую за увагу!

