

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.

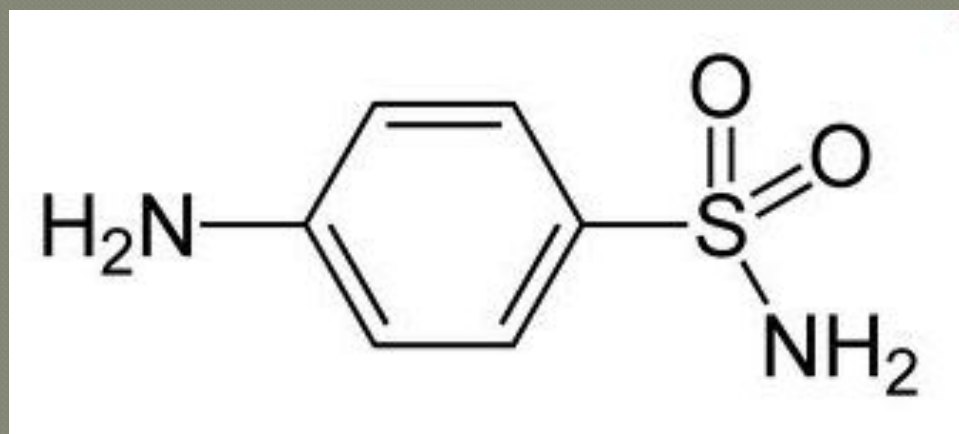
Він не був запатентований “Фарбеніндустрі”, його могли використовувати всі.

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 сульфаніламідиди 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:

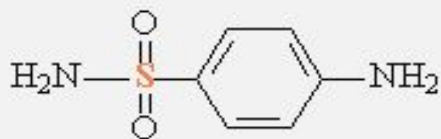
- 1. Препарати **діють лише у високих концентраціях** (в місці дії концентрація препарату повинна перевищувати ПАБК у десятки чи сотні разів)
- 2. СА **малотоксичні для тваринних клітин** (в тому числі для клітин людини) із-за того, що у них не проходить синтез дигідрофолієвої кислоти (*вона використовується 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:

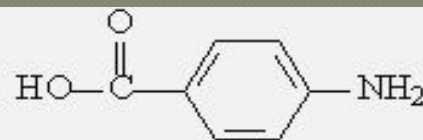
- 1. посилюють *захисну реакцію* організму, забезпечуючи синтез *глікокортикостероїдів*, які активізують міграцію лейкоцитів у вогнище запалення та підвищують їхню фагоцитарну активність
- 2. діють *жарознижуюче* та *протизапально*
- 3. не порушують життєдіяльності тканин тваринного організму, які не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

Препарати групи:

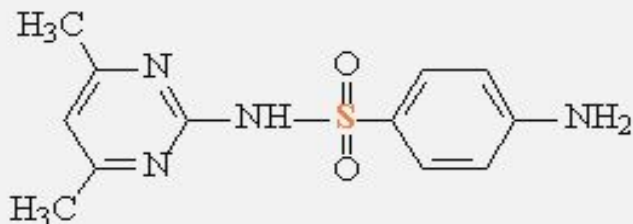
Більшість *SA* отримують на основі молекули стрептоциду, шляхом введення аліфатичних, ароматичних і гетероциклічних радикалів



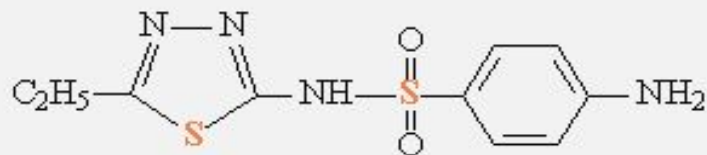
стрептоцид



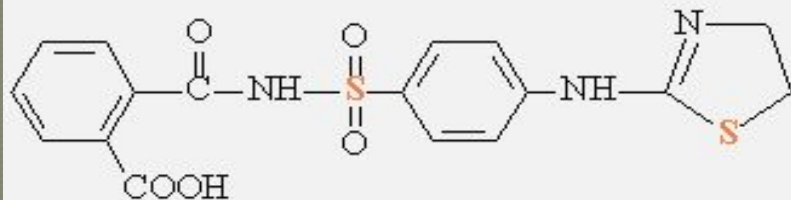
m-аминобензойная
кислота



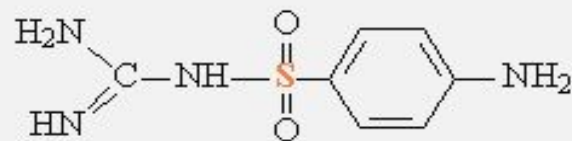
норсульфазол



этазол



фталазол



сульгин

КЛАСИФІКАЦІЯ

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

- 1. Речовини **антимікробної** дії — **сульфаніламідні** препарати (СА)
- 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 СА:**

- 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, сульфанірідазин, 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, пасту, 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** сульфаніламід *и* (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 **нерациональним 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. Характеризуються *висипами, ерітемою, 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 канальцях 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.

- **Протипоказання:** 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 (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 МАО*

● **До нітрофуранових препаратів належать:**

Фурацилін

Фуракрилін

Фуразолідон

Фуроспласт

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!

