

СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ
ПРЕПАРАТЫ И
СИНТЕТИЧЕСКИЕ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ
СРЕДСТВА

Кафедра общей фармакологии

Зав. кафедрой Погабало АВ

Выполнила студентка 6 курса Умпиерее Яньес ЭЭ

ГРУППА СУЛЬФАНИЛАМИДОВ И КО-ТРИМОКСАЗОЛ

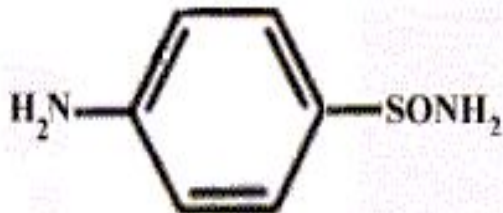
❖ **Сульфаниламиды** являются первым классом АМП для широкого применения. За последние годы использование сульфаниламидов в клинической практике значительно снизилось, поскольку по активности они значительно уступают современным антибиотикам и обладают высокой токсичностью. Существенным является и то, что в связи с многолетним использованием сульфаниламидов большинство микроорганизмов выработало к ним резистентность.



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

❖ Сульфаниламиды обладают бактериостатическим эффектом.

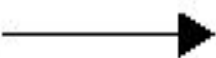
Являясь по химической структуре аналогами ПАБК, они конкурентно ингибируют бактериальный фермент, ответственный за синтез дигидрофолиевой кислоты - предшественника фолиевой кислоты, которая является важнейшим фактором жизнедеятельности микроорганизмов. В средах, содержащих большое количество ПАБК, таких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



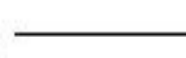
*Сульфаниламид -
конкурентный ингибитор*



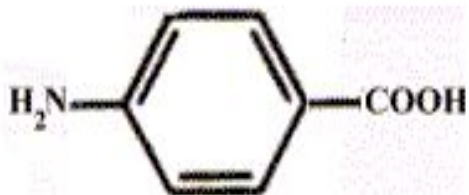
*Субстраты,
в том числе
п-аминобензойная
кислота*



*Фолиевая
кислота*



*H₄ - фолат
Кофермент*



Классификация сульфаниламидных препаратов

1. Препараты, применяемые для резорбтивного действия

(хорошо всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта)

А. Средней продолжительности действия

СУЛЬФАДИМЕЗИН ЭТАЗОЛ СУЛЬФАЗИН УРОСУЛЬФАН

Б. Длительного действия

СУЛЬФАДИПИРИДАЗИН СУЛЬФАДИМЕТОКСИН

В. Сверхдлительного действия СУЛЬФАЛЕН

Классификация сульфаниламидных препаратов

2. Препараты, действующие в просвете кишечника

(плохо всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта)

ФТАЛАЗОЛ

3. Препараты для местного применения

СУЛЬФАЦИЛ-НАТРИЙ СУЛЬФАЗИНА СЕРЕБРЯНАЯ
СОЛЬ

КО-ТРИМОКСАЗОЛ

Комбинированный антимикробный препарат, состоящий из 5 частей сульфаметоксазола (являющегося сульфаниламидом средней продолжительности действия) и 1 части триметоприма. По современным представлениям, активность ко-тримоксазола определяется главным образом наличием триметоприма

ПОКАЗАНИЯ

Кишечные инфекции: шигеллез, сальмонеллез, диарея путешественников (в регионах с низким уровнем резистентности).

Внебольничные инфекции МВП: острый цистит, хронический рецидивирующий цистит, пиелонефрит (в регионах с низким уровнем резистентности).

Стафилококковые инфекции. Инфекции, вызванные *S.maltophilia* и *B.ceracia*.

Нокардиоз.Токсоплазмоз.Бруцеллез.Пневмоцистная пневмония (лечение и профилактика).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

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.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

ЖКТ: боль в животе,
тошнота, рвота, диарея,
псевдомембранозный колит.

Метаболические
нарушения: зоб,
нарушение функции
щитовидной железы,
гипогликемия,
гиперкалиемия.

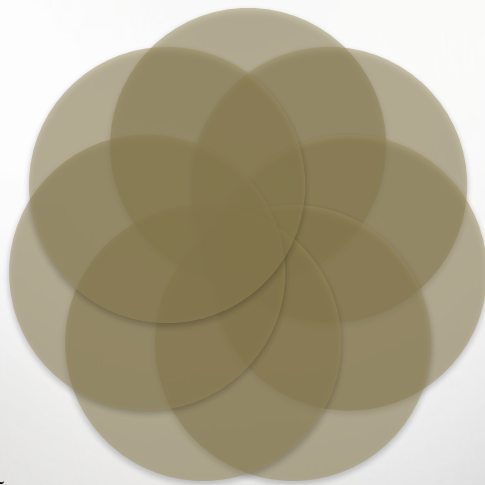
Почки: кристаллурия,
гематурия,
интерстициальный
нефрит, некроз почечных
канальцев.

ЦНС: головная боль,
психические нарушения,
асептический менингит
(последнее особенно у
пациентов с коллагенозами).

Аллергические реакции:
сыпь, синдром Стивенса-
Джонсона, синдром
Лайелла.

Гематологические
реакции: нейтропения,
тромбоцитопения,
анемия,
метгемоглобинемия.

Печень: холестатический
гепатит.



Классификация синтетических антибактериальных средств разного химического строения

Производные хинолона
Кислота налидиксовая (невиграмон,
неграм), Кислота оксолиниевая

Фторхинолоны
Ципрофлоксацин,
норфлоксацин, офлоксацин,
пефлоксацин, ломефлоксацин,
руфлоксацин, гатифлоксацин,
левофлоксацин

Производные 8-оксихинолина
Нитроксолин (5-НОК)

Производные нитрофураны
Фурацилин, фуразолидон,
фурадонин, фурагин

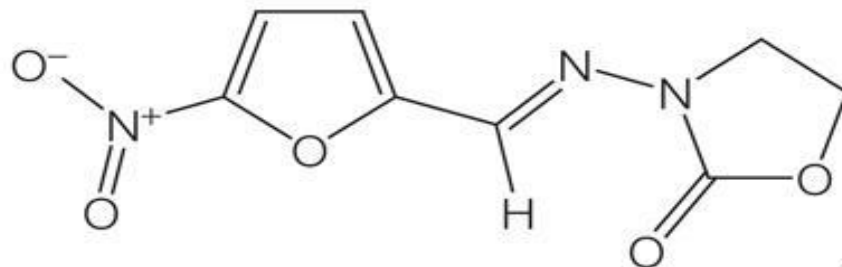
Производные хиноксалина
Хиноксидин, диоксидин

Оксазолидиноны
Линезолид
(зивокс)

Производные нитроимидазола
Метронидазол (трихопол, флагил,
клион), тинидазол (фасижин)

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).



© Hodder Arnold / Use of Antibiotics 6E

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

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

❖ Нитрофураны характеризуются достаточно широким спектром действия и в высоких концентрациях *in vitro* активны в отношении многих грамотрицательных (*E.coli*, *K.pneumoniae* и др.) и грамположительных бактерий, некоторых анаэробов, грибов рода *Candida*.

Малочувствительны энтерококки. Устойчивы *P.aeruginosa*, большинство штаммов протей, серрации, провиденции, ацинетобактера. Кроме того, фуразолидон и нифурател активны в отношении некоторых простейших (лямблии, трихомонады).

ПОКАЗАНИЯ

- ❖ 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

- ❖ Аллергические реакции на нитрофураны. Почечная недостаточность (нитрофурантоин, фуразидин). Тяжелая патология печени (фуразолидон). Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- ❖ Беременность - III триместр (нитрофурантоин). Новорожденным.
- ❖ Принимать внутрь после еды, запивать достаточным количеством воды (100-200 мл).
Не употреблять алкогольные напитки во время терапии фуразолидоном и в течение 4 дней после ее отмены. Во время терапии фуразолидоном не следует употреблять в большом количестве продукты и напитки, содержащие тирамин (сыр, пиво, вино, фасоль, копчености).
- ❖ Нитрофурантоин и фуразидин могут окрашивать мочу в ржаво-желтый или коричневатый цвет.

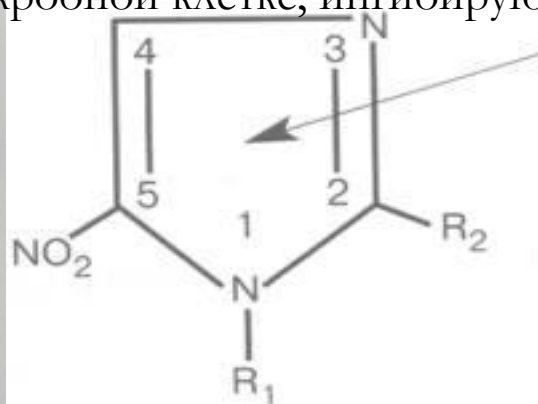
ГРУППА НИТРОИМИДАЗОЛОВ


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.

Активны в отношении большинства анаэробов - как грамотрицательных, так и грамположительных: бактероидов (включая *B.fragilis*), клостридий (включая *C.difficile*), *Fusobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *P.niger*, *G.vaginalis*. Устойчивым является *P.acnes*. К нитроимидазолам чувствительны простейшие (*T.vaginalis*, *E.histolytica*, *G.lamblia*, *L.intestinalis*, *E.coli*, *Leishmania spp.*), а также *H.pylori*.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

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.



	R ₁	R ₂
Метронидазол	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃
Тинидазол	CH ₂ CH ₂ SO ₂ C ₂ H ₅	CH ₃
Орнидазол	CH ₂ CH(OH) CH ₂ Cl	CH ₃
Секнидазол	CH ₂ CH(OH) CH ₃	CH ₃
Ниморазол	CH ₂ CH ₂ - N  O	H

ПОКАЗАНИЯ

❖ 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

❖ Аллергическая реакция на нитроимидазолы. Органические заболевания ЦНС с выраженными клиническими проявлениями.

❖ Беременность (I триместр). Кормление грудью.

❖ Метронидазол и тинидазол могут вызывать темное окрашивание мочи.

ДИОКСИДИН

Диоксидин - отечественный синтетический АМП широкого спектра действия. Разрешен для медицинского применения в 1976 г. В связи с особенностями токсикологии с целью системного действия (в/в) используется только по жизненным показаниям для лечения тяжелых форм анаэробной или смешанной аэробно-анаэробной инфекции, вызванной полирезистентными штаммами при неэффективности или непереносимости других АМП. При тяжелых формах гнойной инфекции может применяться в полости, эндобронхиально, местно.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Диоксидин оказывает бактерицидное действие, механизм которого до конца не изучен. Активность диоксидина усиливается в анаэробной среде за счет индукции образования активных форм кислорода.

Спектр активности.

Широкий спектр действия. К диоксидину чувствительны многие анаэробы, такие как *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp. (включая *B.fragilis*), *P.acnes*, *Lactobacterium* spp., *Bifidobacterium* spp., *Veilonella* spp., *Peptostreptococcus* spp., *P.niger*, а также актиномицеты. Препарат сохраняет активность в отношении штаммов, устойчивых к другим АМП. Перекрестной резистентности между диоксидином и другими АМП не установлено.

ПОКАЗАНИЯ

- ❖ Тяжелые формы гнойных бактериальных инфекций:
 - ❖ инфекции НДП (гнойный плеврит, эмпиема плевры, абсцесс легкого); интраабдоминальные инфекции; инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов (абсцесс, флегмона, гнойные посттравматические, послеоперационные и ожоговые раны).
 - ❖ инфекции ЦНС (абсцесс мозга, вторичный гнойный менингит).
- ❖ Используется с целью системного действия (в/в инфузионно) только в стационаре как препарат резерва при тяжелых формах инфекций или при неэффективности/непереносимости других АМП.
- ❖ Применяется местно и в полости в виде раствора или мази при различных формах гнойной инфекции в хирургической (нейрохирургической), урологической и стоматологической практике.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ❖ Аллергическая реакция на диоксидин.
- ❖ Недостаточность функции коры надпочечников.
- ❖ Беременность.
- ❖ Кормление грудью.
- ❖ Детский возраст.

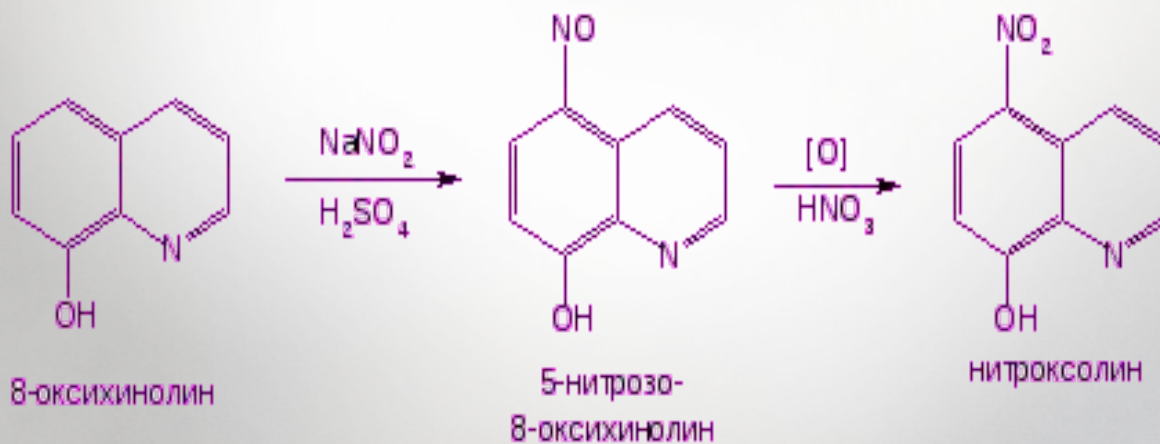
НИТРОКСОЛИН

Нитроксолин относится к группе производных 8-оксихинолина. В связи с описанными случаями развития тяжелых НР их применение в большинстве стран запрещено. Нитроксолин используется в качестве препарата II ряда при инфекциях МВП, однако контролируемых клинических исследований его эффективности не проводилось. В большинстве стран мира не используется.

Основное значение имеет активность в отношении грамотрицательных бактерий семейства Enterobacteriaceae (*E.coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Proteus* spp.) и грибов рода *Candida*.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Оказывает бактериостатическое действие за счет селективного ингибирования синтеза бактериальной ДНК.



ПОКАЗАНИЯ

- ❖ Острый неосложненный цистит - лечение, профилактика (как препарат II ряда).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ❖ Заболевания периферической нервной системы. Заболевания зрительного нерва.
- ❖ Тяжелые заболевания печени. Почечная недостаточность. Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- ❖ Беременность. Кормление грудью. Недоношенным и новорожденным детям.
- ❖ Во время лечения нитроксолином возможно окрашивание языка, мочи и кала в шафранно-желтый цвет.

ГРУППА

ХИНОЛОНОВ/ФТОРХИНОЛОНОВ

Препараты класса хинолонов, используемые в клинической практике с начала 60-х годов, по механизму действия принципиально отличаются от других АМП, что обеспечивает их активность в отношении устойчивых, в том числе полирезистентных, штаммов микроорганизмов. Класс хинолонов включает две основные группы препаратов, принципиально различающихся по структуре, активности, фармакокинетике и широте показаний к применению: нефторированные хинолоны и фторхинолоны. Нефторированные хинолоны действуют преимущественно на грамотрицательные бактерии. Фторхинолоны имеют значительно более широкий спектр.

Хинолоны классифицируют по времени введения в практику новых препаратов с улучшенными антимикробными свойствами. Согласно рабочей классификации, предложенной R. Quintiliani (1999), хинолоны разделяют на четыре поколения:

КЛАССИФИКАЦИЯ ХИНОЛОНОВ

I поколение:

Налидиксовая кислота Оксолиновая кислота Пипемидовая (пипемидиевая) кислота

II поколение:

Ломефлоксацин Норфлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин
Ципрофлоксацин

III поколение:

Левифлоксацин Спарфлоксацин

IV поколение:

Моксифлоксацин

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Хинолоны оказывают бактерицидный эффект. Ингибируя два жизненно важных фермента микробной клетки - ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, нарушают синтез ДНК.

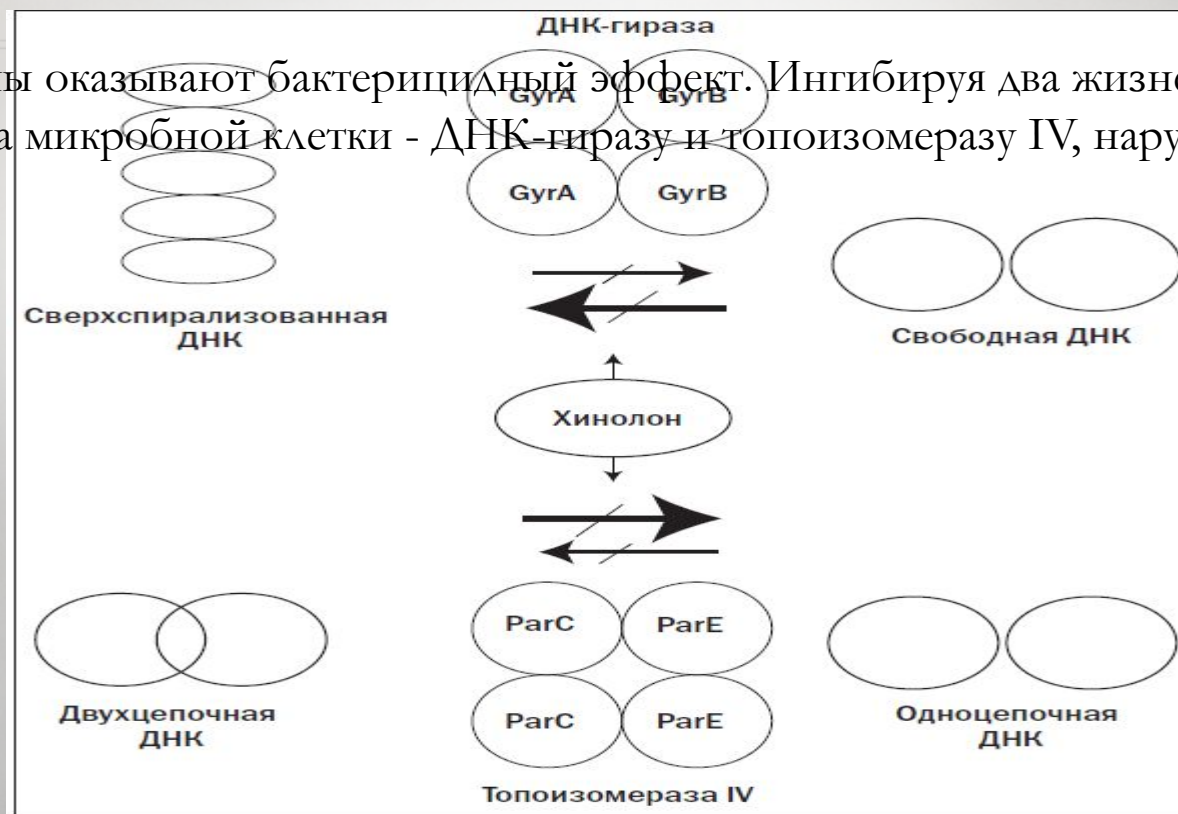


Рисунок 1. Механизм действия хинолонов/фторхинолонов (по Hooper D. Mechanisms of fluoroquinolone resistance // Drug resistance Updates. 1999; 2: 38-55)

ПОКАЗАНИЯ

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.

Менингит, вызванный грамотрицательной микрофлорой (ципрофлоксацин). Сепсис.

Бактериальные инфекции у пациентов с муковисцидозом.

Нейтропеническая лихорадка. Туберкулез (ципрофлоксацин, офлоксацин и ломефлоксацин в комбинированной терапии при лекарственноустойчивом туберкулезе).

Норфлоксацин, с учетом особенностей фармакокинетики, применяется только при кишечных инфекциях, инфекциях МВП и простатите.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

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

Беременность.

Дополнительно для хинолонов I поколения Тяжелые нарушения функции печени и почек. Тяжелый церебральный атеросклероз.

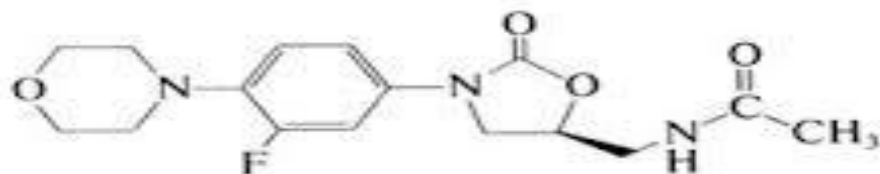
ГРУППА ОКСАЗОЛИДИНОВ

Из оксазолидинов, являющихся одной из новых групп синтетических АМП, в клинической практике применяется антибиотик линезолид. Основное значение он имеет как препарат для терапии инфекций, вызванных полирезистентными грамположительными кокками.

Активны в отношении подавляющего большинства как аэробных, так и анаэробных грамположительных микроорганизмов.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Линезолид оказывает преимущественно бактериостатическое действие за счет нарушения синтеза белка. В отношении пневмококка, *V. fragilis* и *S. perfringens* действует бактерицидно. Перекрестной резистентности с другими классами АМП не отмечено.



Линезолид

ПОКАЗАНИЯ

- ❖ Инфекции, вызванные полирезистентными грамположительными кокками (MRSA и MRSE; *Enterococcus* spp., включая ванкомицинорезистентные штаммы; *S. pneumoniae*, в том числе АРП); осложненные и неосложненные инфекции кожи и мягких тканей; внебольничная и нозокомиальная пневмония.
- ❖ При доказанной или предполагаемой сопутствующей грамотрицательной инфекции необходимо дополнительное назначение АМП, активных в отношении грамотрицательной флоры.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ❖ Аллергическая реакция на линезолид.



СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ