

## Статья преподавателя ГБПОУ « Армавирский медицинский колледж» Зайцевой О.П.

### Сульфаниламидные лекарственные препараты.

Сульфаниламиды - противомикробные средства, производные амида сульфаниловой кислоты (белый стрептоцид). Их открытие подтвердило предвидение П.Эрлиха о возможности селективного поражения микроорганизмов цитотоксическими веществами резорбтивного действия. Первый препарат этой группы прontosил (красный стрептоцид) предупреждал гибель мышей, зараженных десятикратной летальной дозой гемолитического стрептококка. На основе молекулы сульфаниламида во второй половине 30-х годов было синтезировано много других соединений (норсульфазол, этазол, сульфазин, сульфацил и др.). Появление антибиотиков снизило интерес к сульфаниламидам, однако клинического значения они не потеряли, в настоящее время широко используются "долгодействующие" (сульфапиридазин, сульфален и др.) и особенно комбинированные препараты (ко-тримоксазол и его аналоги, в состав которых помимо сульфаниламида входит триметоприм). Препараты имеют широкий спектр противомикробного действия (грамположительные и грамотрицательные бактерии, хламидии, некоторые простейшие - возбудители малярии и токсоплазмоза, патогенные грибы - актиномицеты и др.). Сульфаниламиды делятся на следующие группы: 1. Препараты, полностью всасывающиеся в желудочно-кишечном тракте и быстро выводящиеся почками: сульфатиазол (норсульфазол), сульфазидол (этазол), сульфадимидин (сульфадимезин), сульфакварбамид (уросульфамин). 2. Препараты, полностью всасывающиеся в желудочно-кишечном тракте, но медленно выводящиеся почками (долгодействующие): сульфаметоксипиридазин (сульфапиридазин), сульфамонетоксин, сульфадиметоксин, сульфален. 3. Препараты, плохо всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта и действующие в просвете кишечника: фталилсульфатиазол (фталазол), сульфагуанидин (сульгин), фталилсульфапиридазин (фтазин), а также сульфаниламиды,



конъюгированные с салициловой кислотой - салазосульфацилпиримидин, тесалазин (салазопиридазин), салазодиметоксин. 4. Препараты для местного применения: сульфаниламид (стрептоцид), сульфацилнатрий (сульфацилнатрий), сульфадиазин серебра (сульфаргин)- последний, растворяясь, высвобождает ионы серебра, обеспечивающие антисептический и противовоспалительный эффект. 5. Комбинированные препараты: котримоксазол (бактрим, бисептол), содержащий триметоприм с сульфаметоксазолом или сульфамонетоксин с триметопримом (сульфатон), являются также противомикробными средствами с широким спектром действия. Первая и вторая группы, хорошо всасывающиеся в желудочно-кишечном тракте, применяются для лечения системных инфекций; третья - для лечения кишечных заболеваний (препараты не всасываются и действуют в просвете пищеварительного тракта); четвертая - местно, а пятая (комбинированные препараты с триметопримом) эффективно действуют при инфекциях дыхательных и мочевыводящих путей, желудочно-кишечных заболеваниях. Механизм действия. Сульфаниламиды вызывают бактериостаз. Они являются конкурентными антагонистами парааминобензойной кислоты (ПАБК), необходимой микроорганизмам для синтеза фолиевой кислоты: последняя в коферментной форме (дигидрофолиевой, тетрагидрофолиевой кислот) участвует в образовании пуриновых и пиримидиновых оснований, обеспечивающих рост и развитие микроорганизмов. Сульфаниламиды близки по химическому строению к ПАБК и поэтому захватываются микробной клеткой вместо ПАБК. В результате останавливается синтез фолиевой кислоты. Клетки человека не способны синтезировать фолиевую кислоту (она поступает с пищей), чем и объясняется избирательность антимикробного действия этих препаратов. Сульфаниламиды не влияют на бактерии, сами образующие ПАБК. В присутствии гноя, крови, продуктов разрушения тканей, содержащих большое количество ПАБК, препараты не эффективны. Лекарственные средства, которые в результате биотрансформации образуют ПАБК



(новокаин, дикаин), являются антагонистами сульфаниламидов. Комбинированные препараты: ко-тримоксазол (бактрим, бисептол), сульфатон, в состав которых, кроме сульфаниламидных препаратов (сульфаметоксазол, сульфамонетоксин), входит триметоприм, являются высокоактивными антибактериальными средствами. Триметоприм, ингибируя редуктазу дигидрофолиевой кислоты, блокирует ее переход в активную тетрагидрофолиевую кислоту. Поэтому при введении комбинированных сульфаниламидных препаратов тормозится не только синтез фолиевой кислоты, но и ее превращение в активный кофермент (тетрагидрофолат). Препараты обладают бактерицидной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Основной путь введения сульфаниламидов - через рот. В тонком кишечнике они быстро и полно всасываются (кроме утяжеленных препаратов - фталазол, фтазин, салазосульфаниламиды, назначаемых при кишечной инфекции), в крови связываются с белками плазмы, а затем, постепенно освобождаясь из связи, начинают проявлять противомикробное действие, антимикробной активностью обладает только свободная фракция. Почти все сульфаниламиды хорошо проходят тканевые барьеры, в том числе гепатогематический, гематоэнцефалический, плацентарный. В печени биотрансформируются, часть выделяется в желчь (особенно долгодействующие, с успехом поэтому применяемые при инфекциях желчевыводящих путей. Основной путь биотрансформации сульфаниламидов - ацетилирование. Ацетилированные метаболиты теряют антибактериальную активность, плохо растворимы, в кислой среде мочи могут образовывать кристаллы, которые повреждают или закупоривают почечные каналы. При инфекции мочевых путей назначают сульфаниламиды, малоацетилирующиеся и выделяющиеся с мочой в свободной форме (уросульфам, этазол). Другой путь биотрансформации - глюкуронидация. Большинство долгодействующих препаратов (сульфадиметоксин, сульфален) теряют активность, связываясь с

глюкуроновой кислотой. Образующиеся глюкурониды хорошо растворимы (отсутствует опасность кристаллурии). Однако их назначение в раннем возрасте весьма опасно, так как функциональная незрелость глюкуронилтрансферазы (катализатор глюкуронидации) приводит к накоплению сульфаниламида в крови и интоксикации. Выделяются сульфаниламиды и продукты их биотрансформации главным образом с мочой. При заболевании почек экскреция замедляется - могут возникнуть токсические эффекты. Несмотря на выраженную избирательность действия, сульфаниламидные препараты дают многочисленные осложнения: аллергические реакции, поражение паренхиматозных органов (почек, печени), нервной системы, крови и кроветворных органов. Частое осложнение - кристаллурия как результат кристаллизации сульфаниламидов и их ацетилированных метаболитов в почках, мочеточниках, мочевом пузыре. Выпадая в осадок, они образуют песок, камни, раздражающие почечную ткань, закупоривающие мочевые пути и приводящие к почечным коликам. Для профилактики назначают обильное питье, снижают кислотность мочи (для подщелачивания мочи назначают цитраты или гидрокарбонат натрия). Очень эффективно использование комбинаций, состоящих из 2-3 сульфаниламидов (вероятность кристаллурии снижается в 2-3 раза). Осложнения со стороны крови проявляются цианозом, метгемоглобинемией, гемолитической анемией, лейкопенией, агранулоцитозом. Цианоз развивается вследствие блокады карбоангидразы эритроцитов, это затрудняет отдачу углекислоты и окисгенирование гемоглобина. Угнетение активности пероксидаз и каталаз способствует накоплению в эритроцитах перекисей и последующему окислению железа гемоглобина (метгемоглобин). Эритроциты, содержащие сульфгемоглобин, теряют осмотическую стойкость и лизируются (гемолитическая анемия). В костном мозге под влиянием сульфаниламидов может наблюдаться повреждение кроветворящих клеток, что приводит к развитию агранулоцитоза, анемии апластического характера. Образование клеточных



элементов крови происходит при обязательном участии фолиевой кислоты, которую организм получает с пищей, либо в качестве продукта жизнедеятельности сапрофитной микробной флоры кишечника: сульфаниламиды при длительном применении угнетают сапрофитные микроорганизмы кишечника, а если при этом имеет место недостаточное поступление фолиевой кислоты с пищей, то может возникнуть апластическая анемия. Возникновение лейкопении объясняется блокадой цинксодержащих ферментов, которые в большом количестве содержатся в лейкоцитах. Имеет значение и непосредственное токсическое влияние сульфаниламидов на лейкоциты, как производных анилина. Действие сульфаниламидов на центральную нервную систему проявляется в виде головокружений, головных болей, замедления реакций, депрессии. Возможны поражения периферической нервной системы в виде невритов, полиневритов (гиповитаминоз В1, нарушение ацетилирования холина). Сульфаниламиды, особенно бактрим, нельзя назначать беременным женщинам, так как эти препараты обладают тератогенным действием, создают опасность для внутриутробного развития плода. Кормящие женщины не должны принимать сульфаниламиды, так как они выводятся с молоком. Хотя значение сульфаниламидов для клинической практики в последнее время снизилось из-за большого количества устойчивых штаммов, комбинированные препараты по-прежнему широко применяются: высокая антибактериальная активность, медленно развивается устойчивость, низкий процент осложнений. Используются они при мочевых и кишечных инфекциях, заболеваниях дыхательных путей (бронхиты, отиты, синуситы), котримоксазол назначают больным СПИДом при пневмоцистной пневмонии, которая является основной причиной смерти таких пациентов. При местном применении надо помнить; что препараты действуют только в чистой ране, так как присутствие гноя, некротических тканей, крови содержит большое количество ПАБК, что тормозит антибактериальную активность сульфаниламидов. Поэтому надо предварительно обработать рану, промыть

перекисью водорода и другими антисептиками, а затем наносить препарат. Кроме того, сульфаниламиды тормозят образование грануляций, поэтому в период заживления раны их надо заменить другими местными средствами