# Синтетические противомикробные средства

План

### Сульфаниламидные препараты

Производные хинолона

Синтетические антибактериальные средства разного химического строения: производные нитрофурана, нитроимидазола и 8 - оксихинолина

Литература

### Сульфаниламидные препараты

Сульфаниламиды были первыми химиотерапевтическими препаратами широкого спектра действия, которые нашли применение в практической медицине.

После открытия в 1935 г. противомикробных свойств стрептоцида к настоящему времени синтезировано и изучено около 6 000 сульфаниламидных веществ. Из них около 40 соединений используется в лечебной практике. Все они имеют общий механизм действия и мало отличаются друг от друга по спектру противомикробной активности. Различия между отдельными препаратами касаются силы и продолжительности действия.

Сульфаниламидные препараты подавляют жизнедеятельность различных кокков (стрептококка, пневмококка, менингококка, гонококка), некоторых палочек (дизентерийной, сибирской язвы, чумы), холерного вибриона, вируса трахомы. Менее чувствительны к сульфаниламидам стафилококки, кишечная палочка и др.

В химическом отношении сульфаниламидные препараты являются слабыми кислотами. Принятые внутрь, они всасываются в основном в желудок и ионизируются в щелочной среде крови и тканей.

Механизм химиотерапевтического действия сульфаниламидов состоит в том, что они препятствуют усвоению микроорганизмами необходимого для их жизнедеятельности вещества - парааминобензойной кислоты (ПАБК). С участием ПАБК в микробной клетке происходит синтез фолиевой кислоты и метионина, которые обеспечивают рост и развитие клеток (факторы роста). Сульфаниламиды имеют структурное сходство с ПАБК и способы задерживать синтез факторов роста, что приводит к нарушению развития микроорганизмов (бактериостатический эффект).

Между ПАБК и сульфаниламидным препаратом существует конкурентный антагонизм, и для проявления противомикробного действия необходимо, чтобы количество сульфаниламида в микробной среде значительно превышало концентрацию ПАБК. Если в среде, окружающей микроорганизмы содержится много ПАБК или фолиевой кислоты (присутствие гноя, продуктов распада тканей, новокаина), то противомикробная активность сульфаниламидов заметно снижается.

Для успешного лечения инфекционных заболеваний необходимо создать в крови больного высокие концентрации сульфаниламидных препаратов. Поэтому лечение назначают с первой повышенной дозы (ударная доза), после которой повторными введениями препарата поддерживают необходимую его концентрацию в течение всего периода лечения. Недостаточные концентрации препарата в крови могут привести к возникновению устойчивых штаммов микроорганизмов. Лечение сульфаниламидные препаратами целесообразно сочетать с некоторыми антибиотиками (пенициллин, эритромицин) и другими противомикробными средствами.

Побочные эффекты сульфаниламидов могут проявляться аллергическими реакциями (зуд, сыпь, крапивница) и лейкопенией.

При кислой реакции мочи некоторые сульфаниламиды выпадают в осадок и могут вызывать закупорку мочевыводящих путей. Назначение обильного питья (лучше щелочного) уменьшает или предупреждает осложнение со стороны почек.

По продолжительности действия сульфаниламидные препараты можно разделить на три группы:

1) препараты кратковременного действия (стрептоцид, норсульфазол, сульфацил, этазол, уросульфан, сульфадимезин; их назначают 4 - 6 раз в сутки);

2) средней продолжительности действия (сульфазин; его назначают 2 раза в сутки);

) длительного действия (сульфапиридазин, сульфадиметоксин и др.; их назначают 1 раз в сутки);

) препарат сверхдлительного действия (сульфален; около 1 нед.)

Препараты, хорошо всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта и обеспечивающие стойкие концентрации в крови (сульфадимезин, норсульфазол, препараты длительного действия), показаны для лечения пневмоний, менингита, гонореи, сепсиса и других заболеваний.

Сульфаниламиды, которые медленно и плохо всасываются и создают высокие концентрации в кишечнике (фталазол, фтазин, сульгин и др.) показаны для лечения кишечных инфекций: дизентерий, энтероколитов и др.

Препараты, которые быстро выделяются почками в неизмененном виде (уросульфан, этазол, сульфацил и др.) назначают при урологических заболеваниях.

Назначение сульфаниламидов противопоказано при тяжелых заболеваниях кроветворных органов, при аллергических заболеваниях, повышенной чувствительности к сульфаниламиду, при беременности (возможно тератогенное действие).

Сочетание некоторых сульфаниламидов с триметопримом в одной лекарственной форме позволило создать весьма эффективные противомикробные препараты: бактрим (бисептол), сульфатон, лидаприм и др. Бактрим выпускается в таблетках, содержащих сульфаметоксазол и триметоприм. Каждый из них в отдельности оказывает бактериостатическое действие, а в сочетании обеспечивают сильную бактерицидную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микробов, включая устойчивых к сульфаниламидным препаратам.

Бактрим наиболее эффективен при инфекциях органов дыхания, мочевых путей, желудочно-кишечного тракта, септицемии и других инфекционных заболеваниях.

При использовании этих препаратов возможны побочные явления: тошнота, рвота, диарея, аллергические реакции, лейкопения и агранулоцитоз. Противопоказания: повышенная чувствительность к сульфаниламидам, заболевания кроветворной системы, беременность, нарушения функции почек и печени.

Препараты:

Стрептоцид (Streptocidum)

Назначают внутрь по 0,5 - 1,0 г 4 - 6 раз в день.

Высшие дозы: разовая - 2,0 г, суточная - ?,0г.

Формы выпуска: порошок, таблетки по 0,3 и 0,5 г.

Хранение: список Б; в хорошо укупоренной таре.

Норсульфазол (Norsulfazolum)

Назначают внутрь по 0,5 - 10 г. 4 -6 раз в сутки. Внутривенно вводят раствор (5-10%) норсульфазола-натрия из расчета 0,5 -1,2 г на вливание.

Высшие дозы: разовая - 2,0 г., суточная - 7,0 г.

Хранение: список Б; в хорошо укупоренной таре.

Сульфадимезин (Sulfadimezinum)

Назначают внутрь по 1,0 г 3-4 раза в день.

Высшие дозы: разовая - 2,0 г, суточная 7,0 г.

Хранение: список Б; в защищеном от света месте.

Уросульфан (Urosulfanum)

Назначают внутрь по 0,5 - 1,0 г 3 - 5 раз в день.

Высшие дозы: разовая - 2 г, суточные - 7 г.

Хранение: список Б; в хорошо укупоренной таре.

Фталазол ( Phthalazolum)

Назначают внутрь по 1 - 2 г 3 - 4 раза в день.

Высшие дозы: разовая - 2,0 г, суточная - 7,0 г.

Формы выпуска: порошок. Таблетки по 0.5 г.

Хранение: список Б; в хорошо укупоренной таре.

Сульфацил - натрий (Sulfacylum - natrium)

Назначают внутрь по 0,5 - 1 г 3 - 5 раз в день. В глазной практике применяется в виде 10-2-3-% растворов или мазей.

Высшие дозы: разовая - 2 г, суточная - 7 г.

Формы выпуска: порошок.

Хранение: список Б.

Сульфадиметоксин (Sulfadimethoxinum)

Назначают внутрь по 1 - 2 г 1 раз в сутки.

Форма выпуска: порошок и таблетки по 0,2 и 0,5 г.

Хранение: список Б; в защищенном от света месте.

Бактрим (Dfctrim)

Синоним: бисептол.

Формы выпуска: таблетки.

Примеры рецептов. Tab. Streptocidi 0,5 N 10.S.Принимать по 2 таблетки 4 - 6 раз в день

.: Sol. Norsulfazoli - natrii 5% - 20 ml.S. Вводить внутривенно по 10 ьд 1 - 2 раза в сутки

.: Ung. Sulfacyli - natrii 30% - 10,0.S. Глазная мазь. Закладывать за нижнее веко 2 - 3 раза в день

.: Sol. Sulfacyli - natrii 20% - 5 ml.S. Глазные капли. Применять по 2 капли 3 раза в день.

.: Tab. Urosulfani 0,5 N 30.S. Принимать по 2 таблетки 3 раза в день

Производные хинолона

К производным хинолона относится кислота налидиксовая (невиграмон, неграм). Эффективна при инфекциях, вызванных грамотрицательными микроорганизмами. Применяют главным образом при инфекциях мочевых путей. Может применяться при энтероколитах, холециститах и других заболеваниях, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами. В том числе устойчивыми к другим антибактериальным препаратам. Назначают внутрь по 0,5 - 1 г 3 - 4 раза в день. При применении препарата возможны тошнота, рвота, понос, головные боли, аллергические реакции. Препарат противопоказан при нарушении функции печени, почек, в первые 3 мес. Беременности и детям в возрасте до 2 лет.

В последнее время большое внимание привлекли фторхинолоны - производные хинолона, содержащие в структуре атомы фтора. Синтезировано значительное количество таких препаратов: ципрофлоксацин, норфлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин, офлоксацин. Они являются высокоактивными антибактериальными средствами широкого спектра действия. Оказывают бактерицидное действие на грамотрицательные бактерии, в том числе на гонококки, кишечную палочку, шигеллы, сальмонеллы, клебсиеллы, энтеробактер, гемофильную палочку, синегнойную палочку, микоплазмы, хламидии. В отношении грамположительных бактерий менее активны. Они нарушают репликацию ДНК и образование РНК. Фторхинолоны хорошо всасываются из жкт. Проникают в большинство тканей. Применяются при инфекциях мочевыводящих, дыхательных путей, жкт. Привыкание к фторхинолонам развивается относительно медленно. Из побочных эффектов отмечаются диспептические нарушения, кожные высыпания, аллергические реакции, головная боль, бессонница, фотосенсибилизация. Противопоказаны беременным и кормящим, а также пациентам в возрасте до 18 лет.

Одно из важных направлений в создании новых фторхинолонов - повышение противомикробного действия на грамположительные бактерии, в частности на пневмококки. К числу таких препаратов относится моксифлоксацин, левофлоксацин. Кроме того, эти препараты активны против хламидий, микоплазм, уреаплазм, анаэробов. Препараты назначают 1 раз в сутки, они эффективны при энтеральном введении. Весьма эффективны в отношении возбудителей инфекций ВДП, активны даже в отношении микобактерий туберкулеза.

Офлоксацин (Ofloxacinum)

Назначают внутрь по 0,2 г 2 раза в день.

Формы выпуска: таблетки по 0,2 г.

Хранение: список Б; в защищенном от света месте.

Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin)

Внутрь и в/в 0,125-0,75 г.

Формы выпуска: таблетки по 0,25; 0,5 и 0,75г; 0,2% р-р для инфузий по 50 и 100 мл; 1% р-р в ампулах по 10 мл (для разведения).

Моксифлоксацин (Moxifloxacin)

Внутрь 0,4 г.

Формы выпуска: таблетки по 0,4г

Синтетические антибактериальные средства: производные, нитрофурана, нитроимидазола и 8 - оксихинолина

К производным нитрофурана относятся фурацилин, фуразолидон и др.

Фурацилин оказывает действие на многие грамположительные и грамотрицательные микробы. Его применяют наружно в растворах (0,02%) и мазях (0,2%) для лечения и профилактики гнойно-воспалительных процессов: промывания ран, язв, при ожогах, в глазной практике и т.п. Внутрь назначают для лечения бактериальной дизентерии. Фурацилин при местном применении не вызывает раздражения тканей и способствует заживлению ран.

При приеме внутрь иногда отмечаются тошнота, рвота, головокружение, аллергические реакции. При нарушении функции почек фурацилин внутрь не назначают.

Для лечения инфекции мочевыводящих путей среди производных нитрофурана используются фурадонин и фурагин. Назначают их внутрь, всасываются довольно быстро и выделяются в значительном количестве почками, создавая необходимые концентрации для проявления бактериостатического и бактерицидного действия в мочевыводящих путях.

Фуразолидон в сравнении с фурацилином менее токсичен и более активен в отношении кишечной палочки, возбудителя бактериальной дизентерии, брюшного тифа, пищевых токсикоинфекций. Кроме того, фуразолидон активен в отношении лямблий и трихомонад. Применяют фуразолин внутрь для лечения инфекций желудочно-кишечного тракта, лямблиозных холециститов и трихомониаза. Из побочных эффектов иногда наблюдаются диспепсические расстройства и аллергические реакции.

К производным нитроимидазола относятся метронидазол и тинидазол.

Метронидазол (Трихопол) - широко применяют для лечения трихомоноза, лямблиоза, амебиоза и других заболеваниях, вызванных простейшими. В последнее время обнаружена высокая эффективность метронидазола в отношении Helicobacter pylori при язве желудка. Назначают внутрь, парентерально и в виде свечей.

Побочные явления: тошнота, рвота, понос, головная боль.

Противопоказания: беременность, кормление грудью, нарушение кроветворения. Несовместим с приемом алкогольных напитков.

Тинидазол (Tinidazole). По структуре, показаниям и противопоказаниям близок к метронидазолу. Оба препарата выпускаются в таблетках. Хранение: список Б.

К производным 8-оксихинолина относится целый ряд соединений, обладающих антибактериальной, антипаразитарной и противогрибковой активностью. Широкое применение получили такие препараты, как нитроксолин ( 5 - НОК), интестопан, хиниофон (ятрен), мексаформ и др

Нитроксолин (5 - НОК) оказывает антибактериальное действие на грамположительные, грамотрицательные микробы, а также в отношении некоторых грибов. В отличие от других производных 8-оксихинолина 5-НОК быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и выделяется в неизменном виде через почки. Применяется при инфекциях мочевыводящих путей.

Интестопан применяют при острых и хронических энтероколитах, амебной и бациллярной дизентерии.

Хиниофон (ятрен) применяют внутрь главным образом при амебной дизентерии. Иногда назначают его внутримышечно при ревматизме.

Препараты …

Фурацилин (Furacilinum)

Применяют наружно в виде 0,02 водного раствора, 0,066% спиртового раствора и 0,2% мази.

Внутрь назначают по 0,1 г 4-5 раз в сутки.

Высшие дозы внутрь: разовая - 0,1 г, суточная - 0,5 г.

Формы выпуска: порошок, таблетки по 0,1 г.

Хранение: список Б; в защищенном от света месте.

Фуразолидон

(Furazolidonum)

Применяют внутрь по 0,1 - 0,15 г 3-4 раза в день. Наружно применяют растворы 1:25 000.

Высшие дозы внутрь: разовая - 0,2 г, суточная - 0,8 г.

Формы выпуска: порошок и таблетки по 0,05 г.

Хранение: список Б; в защищенном отсвета месте.

Нитроксолин (Nitro[olinum)

Синоним: 5-НОК.

Применяют внутрь по 1 г 4 раза в день.

Формы выпуска: таблетки, покрытые оболочкой по 0,05 г.

Хранение: список Б; в сухом, защищенном от света месте.

Фурагин (Furaginum)

Применяют внутрь после еды по 0,1 - 0,2г 2-3 раза в день.

Формы выпуска: порошок, таблетки по 0,05 г.

Хранение: список Б; в сухом, защищенном от света месте.

Кислота налидиксовая ( Acidum nalidixicum)

Применяют внутрь по 0,5 - 1 г 3 раза в день.

Формы выпуска: капсулы и таблетки по 0,5 г.

Хранение: список Б.

Метронидазол (Metronidazolum),Трихопол

Формы выпуска: таблетки по 0,25; 0,4 и 0,5 г ;0,5%

раствор в ампулах по 10 и 20 мл и во флаконах по 100 мл

Хранение: список Б.

Несовместим с приемом алкоголя.

Примеры рецептов .: Sol. Furacilini 0,02% - 200ml.S. Для промывания ран

.: Ung. Furacilini 0,2% - 30,0.S. Смазывать пораженные участки кожи.

Rp.: Furazolidoni 0,05.t.t. n 20 in tab.

S. Принимать по 2 таблетки 3 раза в день.

сульфаниламидный химиотерапевтический антибактериальный хинолон

Литература:

1. Аничков С.В., Беленький М.Л. Учебник фармакологии. - МЕДГИЗ ленинградское объединение, 1955.

. Крылов Ю.Ф., Бобырев В.М. Фармакология. - М.: ВХНМЦ МЗ РФ, 1999. - 352 с.

. Кудрин А.Н., Скакун Н.П. Фармакогенетика и лекарства: серия "Медицина". - М.: Знание, 1975

. Прозоровский В.Б. Рассказы о лекарствах. - М.: Медицина, 1986. - 144 с. - (Науч.-попул. мед. лит.).