

Лекция

Химиотерапия, сульфаниламидные и противотуберкулезные препараты

Д.м.н., профессор

Л.П.Ларионов

План к лекции

- Особенности фармакотерапии и химиотерапии
- Основные положения (требования) химиотерапии
- Сульфаниламидные препараты
- Противотуберкулезные препараты

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ И ХИМИОТЕРАПИИ

- ФАРМАКОТЕРАПИЯ ВКЛЮЧАЕТ ДВА ФАКТОРА:
 - МАКРООРГАНИЗМ,
 - ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ВЕЩЕСТВО.
- ХИМИОТЕРАПИЯ ВКЛЮЧАЕТ ТРИ ФАКТОРА:
 - МАКРООРГАНИЗМ,
 - МИКРООРГАНИЗМ В МАКРООРГАНИЗМЕ (ИЛИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ КЛЕТКА),
 - ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ВЕЩЕСТВО.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ (ТРЕБОВАНИЯ) ХИМИОТЕРАПИИ:

- ДИАГНОСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА;
- РАННЕЕ НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ;
- ПОДБОР ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ;
- ВЫБОР ПУТЕЙ ВВЕДЕНИЯ;
- ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МАКРО- И МИКРООРГАНИЗМОВ К ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ;
- ДОСТАТОЧНО ВЫСОКИЕ ДОЗЫ ХИМИОПРЕПАРАТОВ (УДАРНЫЕ ДОЗЫ ДЛЯ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ВЕЩЕСТВ);
- РИТМИЧНАЯ ЧАСТОТА ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ В ОРГАНИЗМ В ТЕЧЕНИЕ СУТОК;
- ЛЕЧЕНИЕ КУРСОВОЕ;
- МОЖЕТ НАБЛЮДАТЬСЯ ИНТОКСИКАЦИЯ ЭНДОТОКСИНАМИ;
- КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВНУТРИ ГРУПП ХИМИОПРЕПАРАТОВ И МЕЖГРУППОВОЕ;
- КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ;
- СОЗДАНИЕ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ХИМИОПРЕПАРАТА В МАКРООРГАНИЗМЕ;
- НЕ СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИХ ПРАВИЛ МОЖЕТ РАЗВИТЬСЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ.

ВИДЫ УСТОЙЧИВОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ВЕЩЕСТВАМ И ЗНАЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ БАРЬЕРОВ:

- ПЕРВИЧНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ,
- ВТОРИЧНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ ПРИ НЕПРАВИЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ,
- БИОЛОГИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ.

Виды действия сульфаниламидных соединений на микроорганизмы:

- бактериостатическое,
- бактерицидное.

Жизненноважные функции для микробной клетки:

- дыхание,
- питание,
- деление,
- рост и размножение.

ТРЕБОВАНИЯ К ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ:

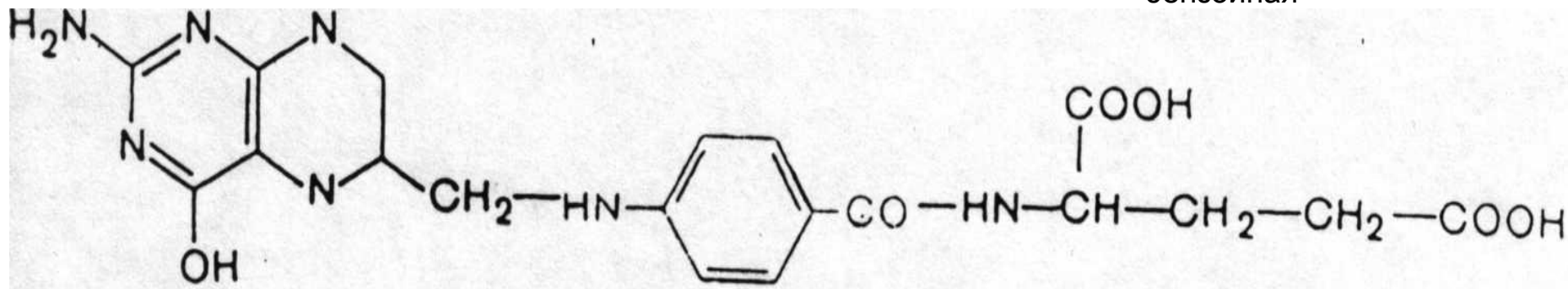
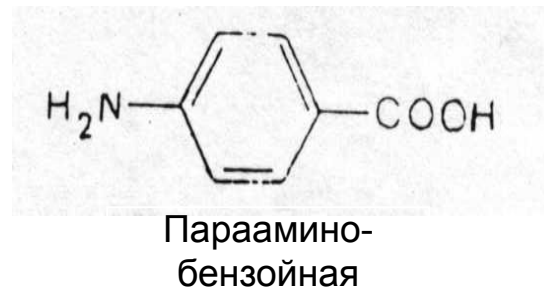
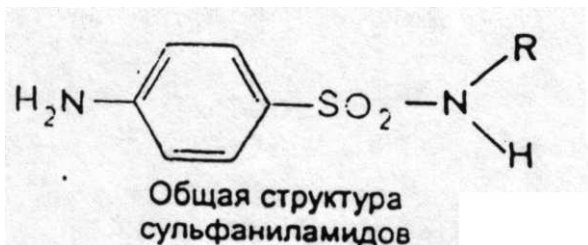
- СПЕЦИФИЧНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ НА ПАТОГЕННУЮ МИКРОФЛОРУ;
- НЕОБХОДИМО, ЧТОБЫ ХИМИОПРЕПАРАТ НЕ ТОЛЬКО ОКАЗЫВАЛ АНТИМИКРОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ, НО И СТИМУЛИРОВАЛ ЗАЩИТНЫЕ РЕАКЦИИ МАКРООРГАНИЗМА;
- ПРИ ГИБЕЛИ МИКРООРГАНИЗМОВ ХИМИОПРЕПАРАТ ДОЛЖЕН БЫТЬ НЕЙТРАЛИЗАТОРОМ ТОКСИНОВ.

ТЕРМИНОЛОГИЯ:

- **СУЛЬФАНИЛАМИДЫ,**
- **СУЛЬФАМИДЫ,**
- **СУЛЬФОНАМИДЫ.**

СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ХИМИЧЕСКИ ЯВЛЯЮТСЯ ПРОИЗВОДНЫМИ СУЛЬФАНИЛАМИДА (АМИДА СУЛЬФАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ).

Химическая структура дигидрофолиевой кислоты



Дигидроптери-
динил

Параамино-
бензоил

Глутаминовая
кислота

Дигидрофолиевая кислота

- МЕТАБОЛИТ микробной клетки ПАБК. Она необходима для построения фолиевой и дигидрофолиевой к-ты.
- Дигидрофолиевая к-та превращается под влиянием редуктазы в тетрагидрофолиевую к-ту. А эта тетрагидрофолиевая к-та выполняет роль кофермента. Данный кофермент участвует в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований. И как вам известно из биохимии эти основания являются предшественниками нуклеиновых кислот (ДНК и РНК).
- Бактериальная клетка осуществляет синтез дигидрофолиевой к-ты из ПАБК, глутаминовой кислоты и производного дигидроптерина (2-амино-4-окса-6-оксиметил-ди-гидроптерина).
- Таким образом, фолиевая к-та состоит из остатков ПАБК, глутаминовой к-ты и птеридина.

- Под влиянием сульфаниламидных препаратов нарушается синтез фолиевой к-ты и как следствие этого нарушается образование пуриновых и пиримидиновых оснований, необходимых для построения нуклеиновых к-т, без которых рост и размножение микроорганизмов невозможен.
- Однако для вытеснения одной части ПАБК необходимо 1600 частей стрептоцида, 100 частей сульфазина и сульгина, 26 частей норсульфазола.
- Эти высокие концентрации являются свидетельством того, что чувствительность микробной клетки выше к ПАБК, чем к сульфаниламидам. Однако так, или иначе бактерия получает камень вместо хлеба.
- Окончательная гибель микробной клетки происходит за счет активизации иммунной системы макроорганизма.

Показания к назначению

сульфаниламидных препаратов

- Бактериальные инфекции уха – отиты, горла, носа, верхних дыхательных путей, легких, фарингиты, трахеиты, бронхиты, бронхопневмонии, пневмонии.
- Бактериальные инфекции шлаковыводящих и мочевыводящих путей (холециститы, холангиты, циститы, простатиты, пиелиты, пиелонефриты).
- Дизентерия, бактериальные колиты и энтероколиты, сальмонеллезы, брюшной тиф.
- Различные формы гнойной бактериальной инфекции.
- Гнойные менингиты, в первую очередь менингококковые.
- Скарлатина.
- Рожистое воспаление.
- Трахома.
- Токсоплазмоз.
- Лепра.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО СКОРОСТИ ВСАСЫВАНИЯ И ВЫДЕЛЕНИЯ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

1. СУЛЬФАНИЛАМИДЫ, БЫСТРО ВСАСЫВАЮЩИЕСЯ И БЫСТРО ВЫВОДЯЩИЕСЯ ИЗ ОРГАНИЗМА: УРОСУЛЬФАН, СУЛЬФАЦИЛ-НАТРИЙ, СТРЕПТОЦИД, НОРСУЛЬФАЗОЛ, ЭТАЗОЛ, СУЛЬФАЗИН.
2. ОТНОСИТЕЛЬНО БЫСТРО ВСАСЫВАЮЩИЕСЯ И МЕДЛЕННО ВЫВОДЯЩИЕСЯ: СУЛЬФАДИМЕЗИН, СУЛЬФАЗИН, ЭТАЗОЛ.
3. МЕДЛЕННО И НЕПОЛНО ВСАСЫВАЮЩИЕСЯ: СУЛЬГИН, ФТАЛАЗОЛ, ФТАЗИН.

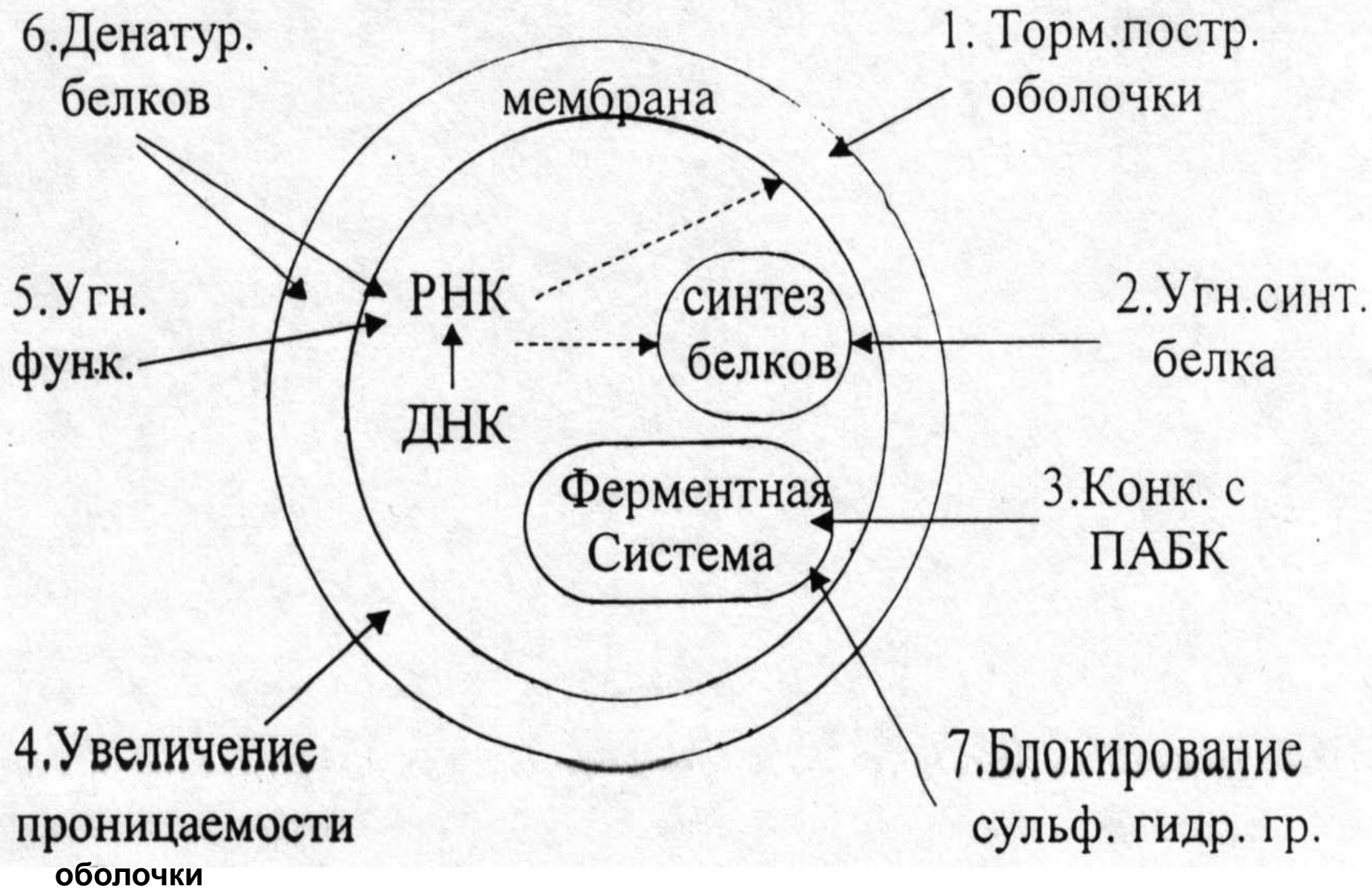
КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ

Короткого действия (4-6 ч)	Средней продолжительности (6-8 ч)	Длительного действия (24-48 ч)	Сверхдлительного действия (7-10 дн.)
Стрептоцид Сульфацил-натрий Норсульфазол Этазол Сульфадимезин Уросульфан	Сульфазин	Сульфапиридазин Сульфадиметоксин (Медрибон) Сульфамонетоксин	Сульфален (Келфизин)

КЛАССИФИКАЦИЯ по месту ЭФФЕКТА (ПРИЛОЖЕНИЯ)

Резорбтив-ного действия	Действующие на ЖКТ	Действующие на слизистые глаза	Действующие на уровне мочевыделительной системы
Стрептоцид Норсульфазол Сульфадимезин Сульфазин Сульфапирида- зин Сульфален и др.	Сульгин Фталазол Фтазин Салазосульфа- пиридин Салазосульфа- диметоксин Салазопирида- зин	Сульфацил- натрий Сульфапирида- зин -натрий	Уросульфан Сульфадиме- токсин Сульфален

Комбинированные препараты: Сульфатон, Бактрим (бисептол, Ко-ТРИмексазол) содержит сульфаметоксазол и триметоприм; Гросептолл, Потесептил.



ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ИНДЕКС

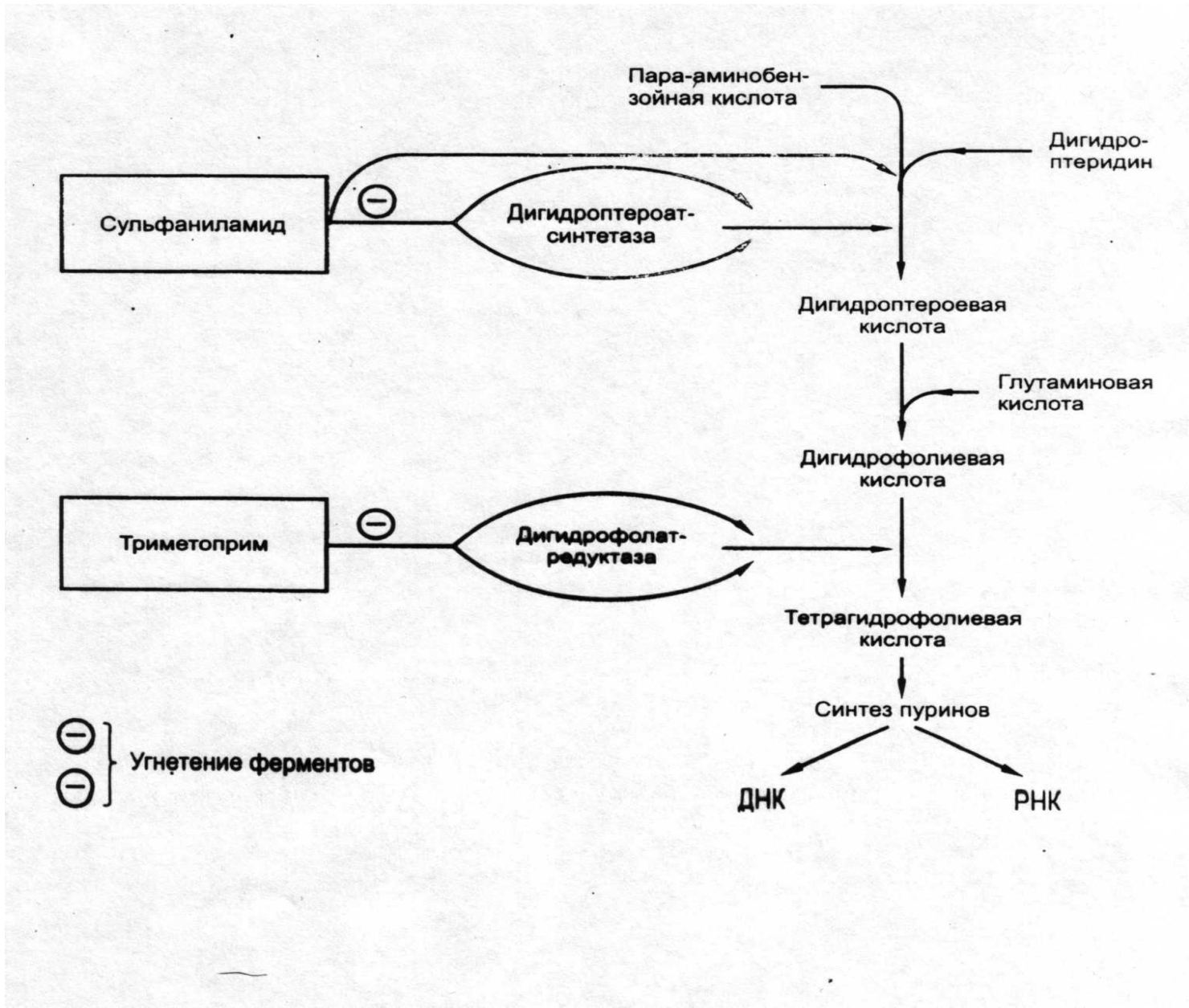
ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ ОТНОШЕНИЕ
МИНИМАЛЬНОЙ ЛЕЧЕБНОЙ
(БАКТЕРИОСТАТИЧЕСКОЙ) ДОЗЫ К
МАКСИМАЛЬНОЙ ПЕРЕНОСИМОЙ,
ГРАНИЧАЩЕЙ С ТОКСИЧЕСКОЙ:

ДМС (dosis minima curativa)

$ХИ = \frac{ДМС}{ДМТ}$ (dosis maxima tolerantika)

ПРИ ЭТОМ, ЧЕМ НИЖЕ
ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ИНДЕКС, ТЕМ
ВЫШЕ ЛЕЧЕБНЫЙ ЭФФЕКТ И МЕНЬШЕ РИСК
ОСЛОЖНЕНИЙ ОТ ПРИМЕНЕНИЯ
ПРЕПАРАТОВ.

Локализация действия сульфаниламидов и триметоприма



Проницаемость ч/з биологические барьеры:

- в церебральную жидкость лучше остальных препаратов проникает

Сульфапиридазин,

- практически не проникает сульфадиметоксин,
-плацентарный барьер.

В молоке матери концентрация сульфаниламидов равна таковой в её плазме крови, и грудной ребенок может получить сульфаниламид в количестве, достаточном для проявления у него нежелательных эффектов.

Пример схемы назначения норсульфазола

- Прием внутрь при пневмонии: 1-й прием 2г; затем по 1г через каждые 4-6ч до снижения температуры тела; в дальнейшем принимают по 1г через 6-8ч.
- Всего на курс лечения больной принимает 20-30г препарата.
- Побочные эффекты: ЖКТ, мочевыделительная система (ацинтирование, кристаллоурия).
- Диспепсия, аллергическая реакция, лихорадка с повышением T до 38-40 С, токсические воздействия на кровь, фотосенсибилизация, угнетение функции щитовидной железы.
- ПАБК, гнойная среда, новокаин приводят к осложнению или полному торможению бактериостатического эффекта.
- Не следует назначать сульфаниламиды новорожденным детям с гипербилирубинемией, т.к. они могут препятствовать связыванию билирубина с белками плазмы крови, этим самым повышают опасность билиребиновой энцефалопатии.

- Иногда у новорожденных и грудных детей сульфаниламиды приводят к окислению иона железа фетального гемоглобина, что вызывает появление метгемоглобина, нарушение транспорта кислорода, гипоксию и ацидоз.
- Для профилактики этого осложнения одновременно необходимо назначать препараты, обладающие антиоксидантными свойствами, например, аскорбиновую кислоту с глюкозой, вит. Е.
- Комбинированные препараты, содержащие триметоприм, у детей с дефицитом фолиевой кислоты могут нарушать превращение фолиевой кислоты в ее активный метаболит – тетрагидрофолиевую кислоту, что ведет к недостатку фолиевой кислоты и сопровождается нейтро- и (или) тромбоцитопенией, нарушениями функции ЖКТ. Иногда наблюдают глоссит, стоматит. При этом можно применять препараты фолиевой кислоты.

Характеристика сульфаниламидных препаратов

Сульфаниламид	Связывание с белками плазмы %	Ацетилирование, %	Период полувыведения, (ч)	Кол-во приемов в сутки	Первая суточная доза, (мг/кг)	Поддерживающая суточная доза (мг/кг)
Стрептоцид Streptocidum	12-24	25-50	9-10	4-6	100-150	*
Норсульфазол Norsulfazolum	55	20-25	4-6	4-6	100-150	*
Сульфадимезин Sulfadimezinum	80-85	40-80	7	4-6	100-150	*
Этазол Aethazolum	95	5-15	5-10	4-6	100-150	*

Сульфаниламид	Связывание с белками плазмы %	Ацетилирование, %	Период полувыведения, (ч)	Кол-во приемов в сутки	Первая суточная доза, (мг/кг)	Поддерживающая суточная доза (мг/кг)
Сульфазин Sulfazinum	17-56	15-45	17	2-3	100-150	*
Сульфапиридазин Sulfapiridazinum	73-90	20-75	35	1	25	12,5
Сульфамонетоксин Sulfamonomethoxinum	65-92	40-50	30	1	25	12,5
Сульфадиметоксин Sulfadimethoxinum	90-99	10-30	40	1	25	12,5
Сульфален Sulfalenum	33-47	40-75	65	1		12,5

- Примечание. * - Для препаратов короткого действия и средней длительности действия поддерживающие дозы соответствуют первой суточной дозе.

Противотуберкулезные препараты

- Общая характеристика заболевания.
- Значение внешних факторов и среды (социальные факторы).
- Профилактика.
- Показания к применению.

- Химиотерапевтические и противотуберкулезные средства подразделяются на синтетические средства и антибиотики.
- Синтетические:
- Изониазид (тубазид, ГИНК)
- Фотивазид
- Салюзид
- Метозид
- На пара-аминосалициловая кислота
- Бепаск

- Эти препараты относятся к препаратам I ряда.
- Синтетические препараты, относящиеся к группе II-го ряда: этионамид, этамбутол, тиацетазон (тибон), протиономид.
- Антибиотики, относящиеся к основной стрептомицина сульфат; ко 2-й группе (резервной) – канамицина моносульфат; флориалицина сульфат; циклосерин, рифампицин.
- По химической структуре синтетические противотуберкулезные средства могут быть подразделены на 3 гр.:
- Производные изоникотиновой кислоты (препараты изониазида, фтивазид, салюзид и др.)
- Производные парааминосолициловой кислоты (Na ПАСК, бепаск)
- Соединения различной химической структуры.

Общие требования к применению противотуберкулезных препаратов:

- Ранняя диагностика;
- Выбор препарата по чувствительности;
- Ритм назначения;
- Курс лечения (длительность);
- Комбинированное применение.

- Изониазид (тубазид, ГИНК) основной представитель производных изоникотиновой кислоты.

А) бактеростатичность

Б) фармакокинетика

- Макс. конц. в крови 1-4 часа; находится в крови 6-24ч. ГЭБ хорошо проникает. Выводится в основном почками.
- Показан при различных формах и локализациях активного туберкулеза. Наиболее эффективен при свежих остропротекающих процессах. Применяют внутрь после еды в/м, в/в, ректально и для промывания свищей.

Механизм действия

Несколько гипотез

- Являются конкурентами никотиновой к-ты в процессе образования ферментной системы НАД-НАД*Н₂.
- Полагают, что после проникновения целой молекулы препарата внутрь микр. клетки из нее освобождается под влиянием пероксидазы и перекиси водорода изоникотиновая кислота, которая конкурирует с никотиновой к-ой. Обр. ложный кофермент – изоникотинамид-аденин-динуклеотид (ИНАД), который неспособен участвовать в переносе водорода (электрона).
- Нарушают пиридоксиновый обмен микобактерий.

Фтивазид

- Побочные эффекты: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, боль в области сердца, аллергические реакции. Возможна эйфория, ухудшение сна. У больных эпилепсией могут учащаться припадки.
- Производные пара-аминосалициловой к-ты: На-я ПАСК.
- Фармакокинетика, механизм действия заключается в конкуренции с ПАСК.

Показания

- Дозирование: взрослым 9-12 г в сутки (3-4 р 3 раза в день)
- Детям 0,2 г суточная доза не более 10 г.
- Препарат назначать ч/з 30-60 мин после еды, запивать молоком или щелочными минеральными напитками, водяным (0,5-2%) раствором пищевой соды.

- В третью группу объединены производные тиосемикарбазона (тиоацетазон, тибон), производные тиомочевины (этоксид) и бутанола (этамбутол).
- Механизм действия полагают, что препараты связывают металлы, необходимые для активации ферментов микобактерий.
- Осложнения чаще этамбутола заключается в нарушении синтеза нуклеиновых кислот, особенно РНК.

ЭТАНБУТОЛ

- Активен до 8 ч. Депо - эритроциты.

Антибиотики

- Стрептомицина сульфат.
- Стрептомицин хлоркальциевой комплекс.
- Циклосерин действует более 12 ч.
- Выделение почками в неизмененном виде.
- Необходимы витамины группы В + АТФ и глютаминовую кислоту.
- Гепатотоксическое действие, и кроме того, вызывают тромбоцитопению.