

Глава 19. Сульфаниламиды

Сульфаниламиды — один из старейших классов antimicrobных препаратов. Первый из сульфаниламидов (пронтозил, «красный стрептоцид»), созданный в начале 30-х гг. прошлого столетия, вошел в историю как первое эффективное ЛС для лечения системных бактериальных инфекций. В настоящее время показания к назначению сульфаниламидных препаратов (табл. 49) ограничены лишь несколькими инфекциями, так как по активности они значительно уступают современным антибиотикам и обладают высокой токсичностью. Существенно также и то, что большинство клинически значимых микроорганизмов выработали резистентность к сульфаниламидам. Более широкое применение имеют комбинированные препараты сульфаниламидов с триметопримом (см. ниже).

Сульфаниламиды обладают бактериостатическим эффектом. Имея структурное сходство с парааминобензойной кислотой (ПАБК), они конкурентно ингибируют бактериальный фермент, участвующий в синтезе дигидрофолиевой кислоты — предшественника фолиевой кислоты, которая необходима для жизнедеятельности микроорганизмов. В средах, где имеется много ПАБК (гной, очаг тканевого распада), сульфаниламиды малоэффективны. По этой же причине они слабо действуют в присутствии прокаина (новокаина) и бензокаина (анестезина), гидролизующихся с образованием ПАБК.

19.1. ОБЩИЕ СВОЙСТВА

Спектр активности

Изначально были чувствительны многие грамположительные и грамотрицательные кокки, грамотрицательные палочки (*E. coli*, *P. mirabilis* и др.), однако в настоящее время они приобрели устойчивость.

Клиническое значение имеет активность в отношении нокардий, токсоплазм, малярийных плазмодиев.

Природная устойчивость характерна для энтерококков, синегнойной палочки и анаэробов.

Фармакокинетика

Хорошо всасываются в ЖКТ (70–100%), особенно при приеме натощак в измельченном виде. Хорошо распределяются в организме, проникают через ГЭБ (лучше всех сульфадиазин). Наибольшую концентрацию в крови создают препараты короткой (сульфадимидин) и средней (сульфадиазин, сульфаметоксазол) продолжительности действия. Проходят через плаценту, проникают в грудное молоко. Метаболизируются в печени путем ацетилирования с образованием микробиологически неактивных, но токсичных метаболитов. Экскретируются почками примерно наполовину в активной форме, при щелочной реакции мочи выведение усиливается; небольшие количества выводятся с желчью. При почечной недостаточности возможна кумуляция сульфаниламидов и их метаболитов в организме, чреватая развитием токсического действия.

Нежелательные реакции

- ♦ Аллергические реакции — лихорадка, кожная сыпь, зуд, синдромы Стивенса-Джонсона и Лайелла (чаще при применении сульфаниламидов длительного и сверхдлительного действия).
- ♦ Гематотоксичность — лейкопения, агранулоцитоз, гипопластическая анемия, тромбоцитопения, панцитопения.
- ♦ Гепатотоксичность — гепатит, токсическая дистрофия.
- ♦ Нейротоксичность — головная боль, головокружение, спутанность сознания, дезориентация, эйфория, галлюцинации, депрессия.
- ♦ ЖКТ — боль в животе, анорексия, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит.
- ♦ Нефротоксичность — кристаллурия, гематурия, интерстициальный нефрит, некроз канальцев.
- ♦ Нарушение функции щитовидной железы, зоб.
- ♦ Фотодерматиты.

Лекарственные взаимодействия

Сульфаниламиды могут усиливать эффект и/или токсическое действие не прямых антикоагулянтов, противосудорожных ЛС (производных гидантоина), пероральных противодиабетических ЛС и метотрексата вследствие вытеснения их из связи с белками и/или ослабления их метаболизма.

При сочетании с ЛС, вызывающими угнетение костного мозга, гемолиз, гепатотоксическое действие, возрастает риск развития токсических эффектов.

При сочетании с сульфаниламидами возможно ослабление эффекта эстрогенсодержащих контрацептивных средств и возрастание частоты маточных кровотечений.

При сочетании с циклоспорином возможно усиление его метаболизма, сопровождающееся уменьшением сывороточных концентраций и эффективности. Одновременно повышается риск нефротоксичности.

Фенилбутазон, салицилаты и индометацин могут вытеснять сульфаниламиды из связи с белками плазмы, увеличивая их концентрацию в крови.

Показания

- ♦ Нокардиоз.
- ♦ Токсоплазмоз (чаще сульфадиазин в сочетании с пириметамином).
- ♦ Тропическая малярия, устойчивая к хлорохину (в сочетании с пириметамином).

Противопоказания

- ♦ Возраст до 2 мес., так как сульфаниламиды вытесняют билирубин из связи с белками плазмы и могут вызывать ядерную желтуху (исключение — врожденный токсоплазмоз).
- ♦ Тяжелые нарушения функции печени.
- ♦ Почечная недостаточность.

19.2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ**СУЛЬФАДИМИДИН**

Сульфаниламид короткого действия ($T_{1/2}$ — 3–5 ч), хорошо растворимый, связывание с белками плазмы — 75–86%. На протяжении многих десятилетий

