

## Глава 19. Сульфаниламиды

Сульфаниламиды — один из старейших классов антимикробных 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, псевдомембранный колит.
- ◆ Нефротоксичность — кристаллурия, гематурия, интерстициальный нефрит, некроз канальцев.
- ◆ Нарушение функции щитовидной железы, зоб.
- ◆ Фотодерматиты.

### **Лекарственные взаимодействия**

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

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

При сочетании с сульфаниламидами возможно ослабление эффекта эстроген-содержащих контрацептивных средств и возрастание частоты маточных кровотечений.

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

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

### **Показания**

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

### **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

был наиболее популярным сульфаниламидом в России, известным под торговым наименованием *Сульфадимезин*.

#### **Дозировка**

##### *Взрослые*

Внутрь — 1-я доза 2,0 г, затем по 1,0 г каждые 4–6 ч за 1 ч до еды.

##### *Дети старше 2 мес.*

Внутрь — 1-я доза 100 мг/кг массы тела, затем по 25 мг/кг массы тела каждые 4–6 ч за 1 ч до еды.

### **СУЛЬФАДИАЗИН**

Сульфаниламид средней длительности действия ( $T_{1/2}$  — 10 ч). Более активен, чем другие сульфаниламиды, так как меньше связывается с белками плазмы (38–48%) и вследствие этого создает более высокие концентрации в крови. Лучше, чем другие сульфаниламиды, проникает через ГЭБ (концентрация в СМЖ — 32–65% от сывороточного уровня), поэтому предпочтителен при токсоплазмозе.

#### **Дозировка**

##### *Взрослые*

Внутрь — 1-я доза — 2,0 г, затем по 1,0 г каждые 6 ч за 1 ч до еды. При нокардиозе до 8–12 г/сут.

##### *Дети старше 2 мес.*

Внутрь — 1-я доза 75 мг/кг массы тела, затем по 37,5 мг/кг массы тела каждые 6 ч или по 25 мг/кг массы тела каждые 4 ч (не более 6,0 г/сут) за 1 ч до еды.

### **СУЛЬФАДИАЗИН СЕРЕБРА**

Препарат для местного использования. При его применении в результате диссоциации медленно высвобождаются ионы серебра, оказывающие антимикробное действие, которое не зависит от содержания ПАБК в месте применения. Поэтому он сохраняет активность при проникновении в гнойные экссудаты и некротизированные ткани. Системная абсорбция через поврежденную (раневую, ожоговую) поверхность кожи сульфаниламидов может достигать 10%, серебра — 1%.

Активен против многих возбудителей раневых инфекций — стафилококков, синегнойной палочки, кишечной палочки, протея, клебсиелл, грибов *Candida*.

#### **Нежелательные реакции**

- ♦ Жжение кожи и зуд в месте применения (обычно кратковременные).
- ♦ При длительном применении на больших поверхностях — аллергические реакции, сыпь, гиперемия кожи, ринит, бронхоспазм, лейкопения.

#### **Показания**

- ♦ Ожоги.
- ♦ Трофические язвы.
- ♦ Пролежни.

#### **Дозировка**

Препарат наносится тонким слоем на пораженную поверхность 1–2 раза в день.

### **СУЛЬФАДОКСИН**

Сульфаниламид сверхдлительного действия ( $T_{1/2}$  около 80 ч). В самостоятельном виде не применяется. Входит в состав комбинированного препарата *Фанси-дап*, который используется для лечения малярии (см. соотв. раздел).

**СУЛЬФАЦЕТАМИД**

Сульфаниламид для местного применения в виде глазных капель. Оказывает преимущественно местное действие, но часть препарата способна всасываться через воспаленную конъюнктиву и попадать в системный кровоток, что может приводить к сенибилизации и развитию нежелательных реакций, свойственных сульфаниламидам.

**Показания**

Конъюнктивиты, вызванные микрофлорой, чувствительной к сульфацитамиду (используется как альтернативный препарат).

**Дозировка**

Закапывать по 1–2 капли в конъюнктивальный мешок пораженного глаза каждые 2–3 ч.

Таблица 49

**Препараты сульфаниламидов**

| МНН                   | Торговые наименования              | Формы выпуска                                      |
|-----------------------|------------------------------------|--|
| Сульфадимидин         | Сульфадимезин                      | Таблетки по 0,25 г и 0,5 г                         |
| Сульфадиазин          | Сульфазин                          | Таблетки по 0,5 г                                  |
| Сульфадиазин, серебра | Аргедин, Дермазин, Сульфаргин      | Мазь 1%; крем 1%; аэрозоль 1%                      |
| Сульфацетамид*        | Сульфацил натрий, Сульфацил натрия | Флаконы-капельницы по 5, 10 и 15 мл 10% и 20% р-ра |

\* Известен также под устаревшим неофициальным названием альбуцид.

### 19.3. КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ СУЛЬФАНИЛАМИДОВ С ТРИМЕТОПРИМОМ

Триметоприм является антиметаболитом фолиевой кислоты, блокируя ее превращение в более активную форму — тетрагидрофолиевую кислоту, и обладает медленным бактерицидным действием. По антимикробному спектру близок к сульфаниламидам, но активность в 20–100 раз выше. Таким образом, комбинации триметопrima с сульфаниламидаами препятствуют функционированию двух последовательных этапов метаболизма фолиевой кислоты, характеризуются бактерицидным эффектом и широким спектром активности, включая микрофлору, устойчивую ко многим антибиотикам и обычным сульфаниламидам. Следует отметить, что наблюдаемый *in vitro* синергизм компонентов в клинических условиях не подтвердился, и действие комбинированных препаратов обусловлено главным образом наличием триметопrima.

Наиболее известным и изученным препаратом данной группы является ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол) (табл. 50). Основными проблемами при его использовании является сохранение высокого потенциала к развитию тяжелых аллергических реакций, свойственных сульфаниламидам (синдромы Стивенса–Джонсона и Лайелла), и широкое распространение устойчивости у клинически значимых микроорганизмов (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. coli* и др.).

## КО-ТРИМОКСАЗОЛ

Представляет собой сочетание пяти частей сульфаметоксазола (сульфаниламид средней продолжительности действия) и одной части триметопrima. Активность ко-тимоксазола определяется главным образом наличием триметопrima. Сульфаниламидный компонент имеет значение только при пневмоцистной пневмонии, токсоплазмозе и нокардиизме.

### Спектр активности

Грам(+) кокки: стафилококки, включая PRSA и некоторые штаммы MRSA; стрептококки (кроме БГСА); большинство *S. pneumoniae* устойчивы.

Грам(−) кокки: менингококки, *M. catarrhalis*.

Грам(−) палочки: энтеробактерии — *E. coli*, сальмонеллы, клебсиеллы и др. (многие штаммы устойчивы); бруцеллы; *H. influenzae* (многие штаммы устойчивы), *H. ducreyi*; неферментирующие бактерии — *B. cepacia*, *S. maltophilia*.

Нокардииз.

Токсоплазмы.

Пневмоцисты.

Природная резистентность характерна для энтерококков, синегнойной палочки, многих гонококков и анаэробов.

### Фармакокинетика

После приема внутрь хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность — 90–100%. Проникает через ГЭБ, особенно при воспалении оболочек. Компоненты ко-тимоксазола (триметопrim и сульфаметоксазол) связываются с белками плазмы крови на 45 и 60% соответственно. Частично метаболизируются в печени, экскретируются преимущественно почками в неизмененном виде, в небольшом количестве — через ЖКТ.  $T_{1/2}$  сульфаметоксазола — 10–12 ч, триметопrima — 8–10 ч. При почечной недостаточности возможна их кумуляция в организме.

### Нежелательные реакции

- ♦ ЖКТ — боль в животе, тошнота, рвота, диарея.
- ♦ Аллергические реакции — сыпь, синдром Стивенса–Джонсона, синдром Лайелла.
- ♦ Гематотоксичность — нейтропения, тромбоцитопения, анемия, метгемоглобинемия.
- ♦ Печень — холестатический гепатит.
- ♦ ЦНС — головная боль, психические нарушения, асептический менингит (последний особенно у пациентов с коллагенозами).
- ♦ Нефротоксичность — кристаллурия, гематурия, интерстициальный нефрит, некроз почечных канальцев.
- ♦ Метаболические нарушения — нарушение функции щитовидной железы, зоб, гипогликемия, гиперкалиемия.
- ♦ Тромбофлебит (при в/в введении).
- ♦ Фотодерматиты.

### Показания

- ♦ Инфекции ЖКТ: 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).
- ◆ Стафиллококковые инфекции (препарат второго ряда).
- ◆ Инфекции, вызванные *S. maltophilia* и *B. cereus*.
- ◆ Нокардиоз.
- ◆ Токсоплазмоз.
- ◆ Бруцеллез.
- ◆ Пневмоцистная пневмония (лечение и профилактика).

#### **Противопоказания**

- ◆ Возраст до 2 мес. (кроме детей, родившихся у ВИЧ-инфицированных матерей).
- ◆ Беременность.
- ◆ Тяжелая почечная недостаточность.
- ◆ Тяжелые нарушения функции печени.
- ◆ Мегалобластная фолиеводефицитная анемия.

#### **Дозировка**

##### *Взрослые*

Внутрь — при инфекциях легкой/средней степени тяжести по 0,96 г каждые 12 ч; для профилактики пневмоцистной пневмонии 0,96 г один раз в день.

В/в капельно (в течение 1,5–2 ч) — при тяжелых инфекциях (включая вызванные *S. aureus*, *S. maltophilia*, *B. cereus*) 10 мг/кг массы тела/сут (по триметоприму) в 2–3 введения; при пневмоцистной пневмонии 20 мг/кг массы тела/сут в течение 3 нед.

##### *Дети старше 2 мес.*

Внутрь — при инфекциях легкой/средней степени тяжести 6–8 мг/кг массы тела/сут (по триметоприму) в 2 приема; для профилактики пневмоцистной пневмонии 10 мг/кг массы тела/сут в 2 приема в течение 3 дней каждую неделю.

В/в капельно (в течение 1,5–2 ч) — при тяжелых инфекциях (включая пневмоцистную пневмонию) 15–20 мг/кг массы тела/сут в 3–4 введения.

Таблица 50

#### **Препараты комбинации сульфаметоксазол/триметоприм**

| МНН            | Торговые наименования   | Формы выпуска  |
|----------------|---|--|
| Ко-тримоксазол | <i>Бактром, Бактром форте, Бисептол, Бисептол 480, Ко-тримоксазол, Ко-тримоксазол-Акри, Ко-тримоксазол-СТИ, Метосульфабол</i> | Таблетки по 0,12 г, 0,48 г и 0,96 г; суспензия 0,24 г/5 мл и 0,48/5 мл; сироп 0,12 г/4 мл и 0,24 г/5 мл; р-р для инъекций 0,48 г |