

## **Семінар: «Сульфаніламід. Характеристика, класифікація, зв'язок між структурою та фармакологічною активністю»**

**Сульфаніламід** — протимікробні лікарські засоби, похідні аміду сульфанілової кислоти (пара-амінобензолсульфоїкислоти). Сульфанілова кислота є вихідною речовиною для добування великої кількості лікарських препаратів, що об'єднані за хімічною будовою та фармакологічною дією в одну велику групу сульфаніламідних препаратів.

Поява сульфаніламідних препаратів відноситься до 30-х років ХХ сторіччя. Історія відкриття пов'язана з текстильною промисловістю. У пошуках кращих барвників для тканин Гельмо у 1908 році синтезував п-амінобензолсульфамід, який пізніше назвали білий стрептоцид. В 1909 році був отриманий барвник хризоїдин. У 1932 році німецький вчений синтезував азобарвник сульфамідохризоїдин і встановив, що він повністю виліковує білих мишей, що заражені смертельною дозою гемолітичного стрептококу. Цю речовину було названо *пронтозилом* (або *червоним стрептоцидом*), він мав високу терапевтичну активність при стрептококових інфекціях.

*Пронтозил* був першим синтетичним антибактеріальним препаратом.

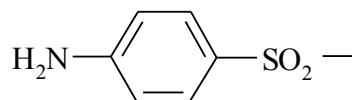
У 1934 році Домагк вперше опублікував свої дослідження, пов'язані з *пронтозилом*, а у 1939 році він став лауреатом Нобелівської премії по фізіології та медицині “...за відкриття антибактеріального ефекту *пронтозилу*”.

У 1935 році було встановлено, що антибактеріальну дію має саме сульфаніламідна частина молекули *пронтозилу*, а не структура, яка надає йому забарвлення. Діючим началом червоного стрептоциду є сульфаніламід, який утворювався при метаболізмі червоного стрептоциду. Таким чином на основі молекули стрептоциду було синтезовано велику кількість похідних, які широко застосовуються в медицині.

Сульфаніламідні були першими синтетичними хіміотерапевтичними сполуками, які знайшли широке застосування в практичній медицині, однак значення препарати цієї групи не втратили і сьогодні. І в ряді випадків успішно назначаються при різноманітних інфекційних захворюваннях.

## Зв'язок структури і фармакологічної дії.

1. Для того, щоб сполука мала активність необхідна наявність сульфанільного радикалу:



Ця частина молекули сульфаніламідів є основою для отримання фізіологічного ефекту.

2. Якщо аміногрупу в положенні 4 або її атоми водню замінити такими радикалами, при яких в організмі не зможе знову утворитися вільна ароматична аміногрупа, така сполука фізіологічно неактивна.

3. Переміщення аміногрупи з положення 4 в положення 2 або 3 бензольного ядра призводить до повної втрати активності.

4. Введення в бензольне ядро додаткових радикалів призводить до знищення або значного зменшення активності.

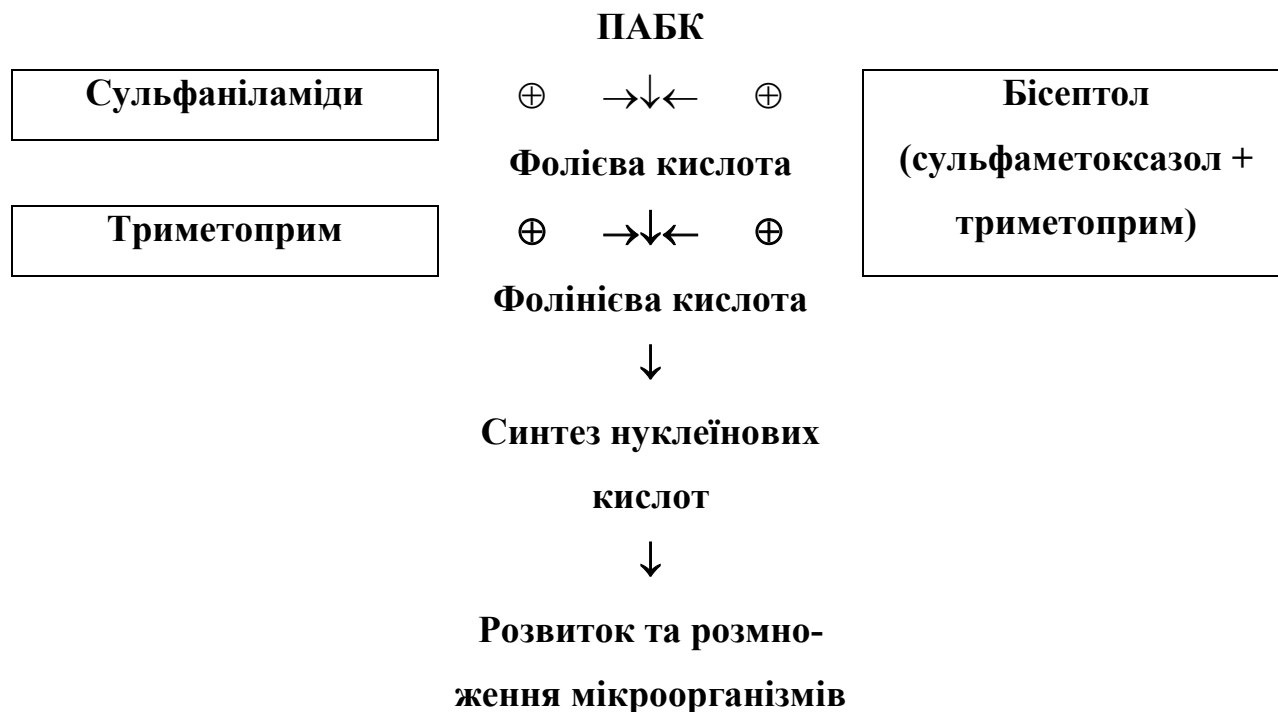
5. При заміщенні водню в сульфамідній групі різними радикалами призводить у залежності від радикалу до зменшення або до збільшення фізіологічної активності.

## Механізм дії.

Усі сучасні сульфаніламідні препарати схожі між собою за спектром та механізмом протимікробної дії. До них чутливі стрептококи, стафілококи, пневмококи, гонококи, менінгококи, кишкові, дизентерійні, дифтерійні палички, а також холерні вібріони та ін..

Сульфаніламідні препарати мають бактеріостатичну дію. В основі їх дії лежить теорія конкурентного антагонізму. Цей механізм пов'язаний головним чином з порушенням утворення мікроорганізмами необхідних для розвитку ростових факторів – фолієвої і дигідрофолієвої кислот та інших речовин, в синтезі яких приймає участь ПАБК. Фолієва та фолінієва кислоти необхідні мікроорганізмам для синтезу нуклеїнових кислот, які і є основним фактором, що забезпечує ріст та розмноження мікроорганізмів. За будовою сульфаніламідні лікарські засоби дуже схожі з ПАБК, використовуються мікробною кліткою замість ПАБК. Заміщуючи ПАБК в процесі

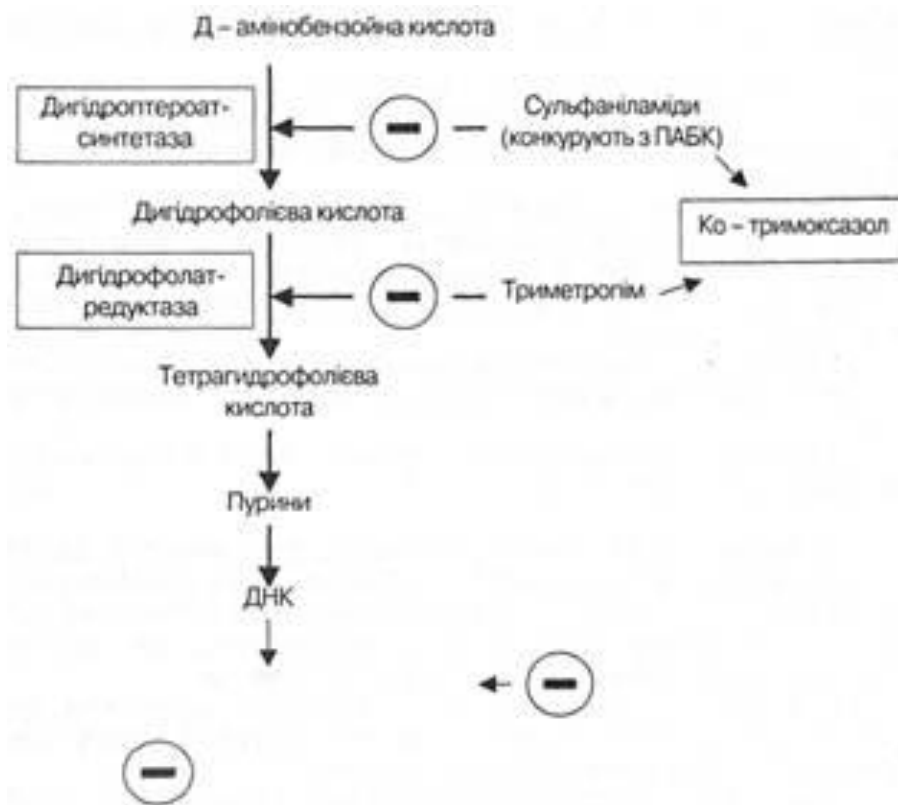
синтезу фолієвої кислоти, сульфаніламіді порушують утворення цієї кислоти і перешкоджають утворенню нуклеїнових кислот, що супроводжується затриманням розвитку і розмноження мікроорганізмів.



⊕ - пригнічуюча дія

Схема участі ПАБК в синтезі нуклеїнових кислот та направленість дії сульфаніламідів та бісептолу.

Комбіновані сульфаніламіді з саліциловою кислотою і триметопримом блокують перехід ПАБК в дегідрофолієву кислоту, а триметоприм - перехід дегідрофолієвої в тетрагідрофолієву кислоту, порушують синтез пуринів, а після ДНК та РНК.



### Механізм дії сульфаніламідних препаратів

Для розвитку клітин організму людини також необхідна кислота фолієва. Однак на відміну від мікроорганізмів клітини людини самі не синтезують кислоту фолієву, а поглинають її з крові, в яку ця кислота всмоктується із кишківника. Цим пояснюється той факт, що клітини людини практично не чутливі до дії сульфаніламідів.

Особливістю механізму дії сульфаніламідів пояснюється також і те, що у середовищах з високим вмістом ПАБК (кров, гній) антибактеріальна активність сульфаніламідів значно знижується. Аналогічне явище спостерігається у випадку застосування сульфаніламідів разом з лікарськими речовинами, при розпаді яких утворюється ПАБК (наприклад, прокаїну гідрохлорид та ін..)

Дія сульфаніламідів також послаблюється при сумісному застосуванні з кислотою фолієвою або з іншими речовинами, які приймають участь в її синтезі (наприклад, з метіоніном).

Сульфаніламідів мають однаковий спектр та механізм дії але відрізняються різною здатністю всмоктуватися з шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

За цією ознакою сульфаніламідів можна розділити на дві групи:

1. препарати, які добре всмоктуються з шлунково-кишкового тракту ( стрептоцид, сульфадимезин, етазол, сульфацил натрію, сульфазин, уросульфан та ін.);
2. препарати, які погано всмоктуються з ШКТ (фталазол, сульгін, фтазин).

Сульфаніламідні лікарські засоби, які добре всмоктуються з ШКТ , інактивуються та виводяться з організму з різною швидкістю від чого залежить неоднакова тривалість їх дії:

Найбільшу концентрацію в крові створюють препарати короткої та середньої тривалості дії. Метаболізуються в печінці. Виводяться з сечею та жовчю.

<b>Коротка дія ( &lt; 10 год.)</b>	<b>Середня тривалість дії (10 – 24 год.)</b>	<b>Тривала дія (24-48 год.)</b>	<b>Надтривала дія ( &gt; 48 год)</b>
Сульфаніламід Сульфадимезин Уросульфан Етазол Сульфацетамід натрію	Сульфазин Сульфаметоксазол	Сульфадиметоксин Сульфапиридазин	Сульфален Сульфаметоксипиридазин

В перший день лікування сульфаніламідни назначають в високих (ударних) дозах і потім переходять до лікування підтримуючими дозами. Величину доз та частоту прийому встановлюють у залежності від тривалості дії препаратів.

Сульфаніламідни, які погано всмоктуються з ШКТ (фталазол, фтазин, сульгін), не накопичуються в крові і тканинах в бактеріостатичних концентраціях. Після прийому вони в найбільших концентраціях містяться в кишківнику. Тому їх і використовують для терапії шлунково-кишківних інфекцій.

Сульфаніламідні лікарські засоби відрізняються від антибіотиків механізмом протимікробної дії і можуть бути ефективними при лікуванні інфекцій, які викликані стійкою до антибіотиків мікрофлорою.

Велике значення мають лікарські засоби, що містять сульфаніламідни у комбінації з триметопримом (наприклад, бісептол). Триметоприм перешкоджає утворенню фолінієвої кислоти з фолієвої. Крім того, при одночасному застосуванні сульфаніламідів з триметопримом уповільнюється розвиток стійкості мікроорганізмів до сульфаніламідів.

Триметоприм інгібує редуктазу дигідрофолієвої кислоти, блокує її перехід в активну тетрагідрофолієву кислоту. Тому при введенні комбінованих сульфаніламідних препаратів гальмується не тільки синтез фолієвої кислоти, але й її перетворення в активний кофермент (тетрагідрофолат). Препарати мають бактерицидну активність по відношенню до грампозитивних та грамнегативних бактерій.

Основний шлях введення сульфаніламідів - через рот. У тонкому кишечнику вони швидко і повністю всмоктуються (крім препаратів - фталазол, фтазин, салазо-сульфаніламід, які назначають при кишкова інфекції), у крові вони зв'язуються з білками плазми, а потім, поступово вивільнюючись з, починають проявляти протимікробну дію, антимікробну активність має тільки вільна фракція. Майже усі сульфаніламідні препарати добре проходять тканинні бар'єри, у тому числі гепатогематичний, гематоенцефалітичний, плацентарний. У печінці біотрансформуються, частина виділяється у жовч (особливо довгодіючі), і тому з успіхом застосовуються при інфекціях жовчовивідних шляхів.

Основний шлях біотрансформації сульфаніламідів - ацетилювання. Ацетильовані метаболіти втрачають антибактеріальну активність, погано розчиняються, у кислому середовищі сечі можуть утворювати кристали, які пошкоджують або закупорюють ниркові канали. При інфекції сечових шляхів назначають сульфаніламідні препарати, які мало ацетилюються і виділяються із сечею у вільній формі (уросульфан, етазол).

Інший шлях біотрансформації - глюкуронидація. Більшість препаратів тривалої дії (або надтривалої) (сульфадиметоксин, сульфален) втрачають активність при зв'язуванні з глюкуроновою кислотою. Глюкуроніди, що утворюються добре розчинні (відсутня небезпека кристалоурії).

Незважаючи на виражену вибірковість дії, сульфаніламідні препарати дають численні ускладнення: алергічні реакції, ураження паренхіматозних органів (нирок, печінки), нервової системи, крові і кровотворних органів. Часті ускладнення - кристалоурія як результат кристалізації сульфаніламідів та їх ацетильованих метаболітів в нирках, сечоводах, сечовому міхурі. Випадаючи в осад, вони утворюють пісок, камені, подразнюючи ниркову тканину, закупорюють сечові шляхи і призво-

дять до ниркових кольок. Для профілактики назначають рясне пиття, знижують кислотність сечі (для підлучення сечі назначають цитрати або гідрокарбонат натрію). Лужне середовище сприяє переходу сульфаніламідів в іонний стан, що полегшує захват і засвоєння препаратів мікробною клітиною. Дуже ефективно використання комбінацій, які складаються з 2-3 сульфаніламідів (верогідність кристалоурії знижується у 2-3 рази).

### **Порівняльна характеристика препаратів**

**Сульфаніламід (стрептоцид)** - еталонний сульфаніламідний препарат, більшість сульфаніламідних препаратів отримані на основі його молекули. Активний у відношенні до пневмококів, стрептококів, стафілококів, гонококів та ін.. Швидко та повністю всмоктується із ШКТ.  $C_{max}$  в крові створюється через 1-2 год., рівномірно розподіляється по тканинах. В печінці ацетилюється з втратою антибактеріальних властивостей. Виділяється переважно нирками (90-95%).

**Сульфатіазол (норсульфазол)** легко всмоктується із ШКТ і виділяється з організму із сечею, головним чином, в неацетильованому вигляді.

**Сульфадимезин (сульфадимідин)** швидко всмоктується, високоефективний і малотоксичний. на 75-86% зв'язується з білками плазми. Легко проникає у тканини, швидко виводиться з організму. В печінці біотрансформується (ацетилювання), ацетильовані метаболіти в кислій сечі можуть випадати у вигляді осаду. Розчинність метаболітів покращується при підлученні сечі.

**Сульфаєтидол (етазол)** мало ацетилюється. Не змінює картину крові. Використовується внутрішньо і зовнішньо. Легко розчинним препаратом є етазолнатрій, який може використовуватися парентерально.

**Уросульфан (сульфакарбамід)** проявляє високу ефективність по відношенню до стафілококів і кишкової палички. Малотоксичний, не ацетилюється, не викликає кристалоурії. Накопичується в сечі у високій концентрації, назначають при інфекціях сечових шляхів.

**Сульфазин (сульфадіазин)** менше зв'язується з білками плазми, повільніше, ніж норсульфазол, виводиться з організму, забезпечує достатню концентрацію в тканинах і крові. Часто назначається разом з протималярійними засобами.

**Сульфадіазин срібла** –срібна сіль сульфазину. Препарат для місцевого застосування. При його використанні у результаті дисоціації повільно утворюються іони срібла, які мають антимікробну дію, що не залежить від вмісту ПАБК. Концентрація іонів срібла токсична для мікроорганізмів але не руйнує тканини людини.

**Сульфален** має "надтривалий ефект", період полувиведення з крові становить 65 год. 60% введеної дози виводиться протягом 9 днів. У високій концентрації знаходиться у жовчі. у меншому ступені, ніж інші сульфаніламідів, зв'язується з білками, що забезпечує високу концентрацію в крові у вільній активній формі. Тривалий час циркулює в крові. Ефективний для лікування хронічних захворювань органів дихання, сечовивідних і жовчовивідних шляхів, остеомієліту. маститу.

**Фталілсульфатіазол (фталазол)** повільно всмоктується, проявляє високу ефективність при кишкових інфекціях. Малотоксичний, має антибактеріальну активність після утворення аміногрупи, що відбувається у кишечнику. Під дією амінопептидази поступово утворюється сульфатіазол (норсульфазол), який не встигає адсорбуватися і забезпечує високу антимікробну дію. Виводиться головним чином з калом і лише 5-10% рівномірно розподіляється в організмі, ацетилюється в печінці і виводиться з сечею.

**Сульгін (сульфагуанідин)** є також ефективним засобом для лікування кишкових захворювань. Дуже повільно всмоктується і основна кількість залишається у кишечнику.

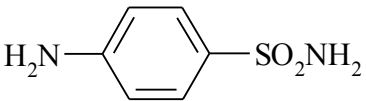
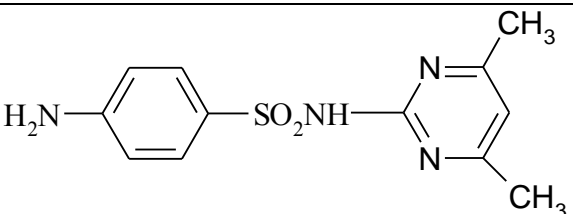
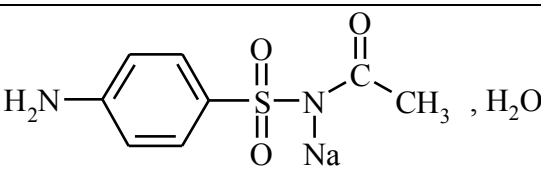
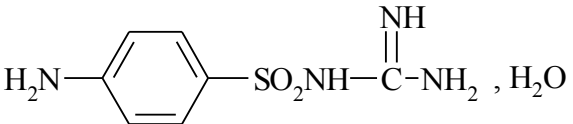
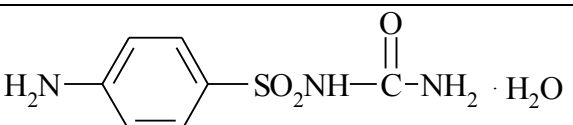
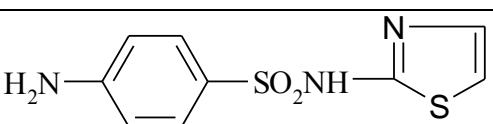
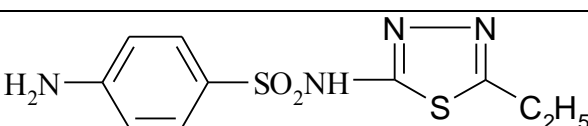
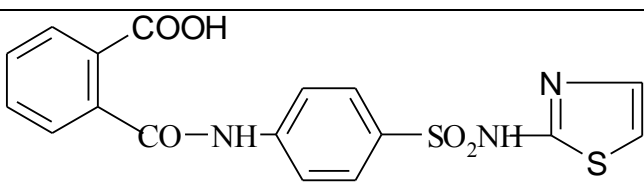
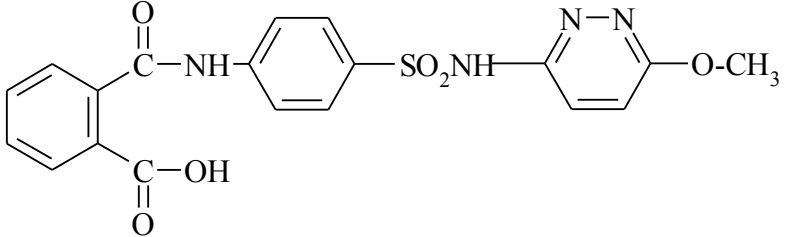
**Сульфадиметоксин** відноситься до сульфаніламідів тривалої дії, відносно повільно всмоктується, в крові виявляється через 30 хв.,  $C_{max}$  досягається через 8-12 год. У порівнянні з іншими сульфаніламідів тривалої дії гірше проходить крізь гематоцефалітичний бар'єр.

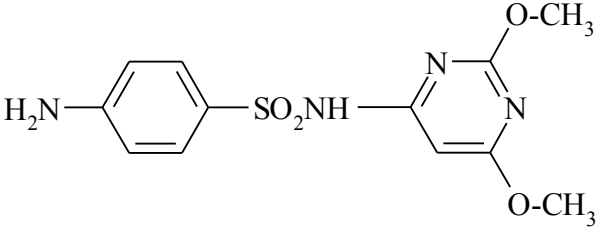
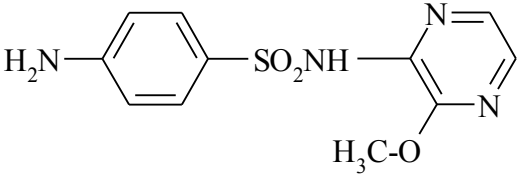
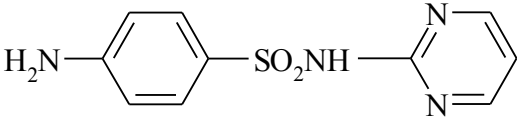
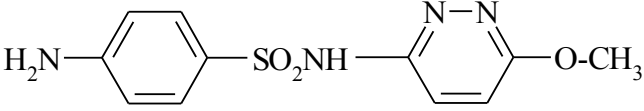
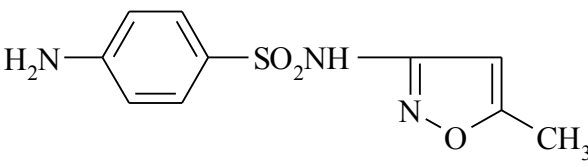
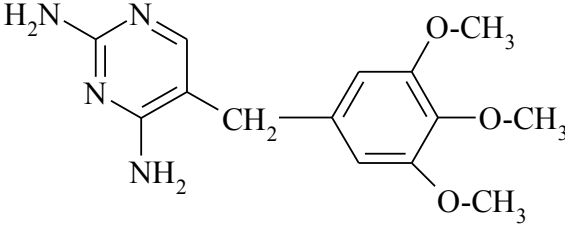
**Фтазин** краще ніж фталілсульфатіазол всмоктується з кишечнику і більш ефективний для лікування кишкових інфекцій. Сульфапіридазин відщеплюється від молекули фтазину дуже повільно і тривалий час зберігається у кишечнику.

**Салазопіридазин** в організмі розкладається до сульфапіридазину і 5-аміносаліцилової кислоти, має антибактеріальну та протизапальну дію.



### Формули сульфаніламідних лікарських засобів

Сульфаніламід	
Сульфадимезин	
Сульфацетамід натрію	
Сульгін	
Уросульфан	
Норсульфазол	
Етазол	
Фталілсульфатіазол	
Фтазин	

Сульфадиметоксин	
Сульфален	
Сульфазин	
Сульфапіридазин	
Бісептол – сульфаметоксазол і триметоприм	
	
Салазопіридазин	