

# Антибактериальные препараты, производные сульфаниламидов, нитрофуранов и хиноксалина.

**составитель:**

**д.м.н., доцент**

*С.В. Дьяченко*

*Хабаровск, 2016*



**ЧТОБЫ ДОБИТЬСЯ УСПЕХА,  
ДАЖЕ ДЯТЛУ  
ПРИХОДИТСЯ  
ИСПОЛЬЗОВАТЬ  
ГОЛОВУ**

# СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

# СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Ø Сульфаниламидные препараты (синоним сульфаниамиды) — синтетические химиотерапевтические средства широкого спектра действия из группы производных амида сульфаниловой кислоты (сульфаниламида).

## История открытия

- Ø Химиотерапевтическая активность сульфаниламидных препаратов была обнаружена в начале 30-х годов XX в.
- Ø Сульфаниламидные препараты были открыты немецкой корпорацией «И.Г.Фарбениндустри» в ходе исследований азокрасителей – синтетических красителей, в структуру которых входит сульфаниламид.
- Ø Первым препаратом этой группы, получившим практическое применение в медицине, был пронтозил, или *красный стрептоцид*.
- Ø Вскоре было установлено, что "действующим началом" *красного стрептоцида* является образующийся при метаболизме сульфаниламид (*стрептоцид, белый стрептоцид*).

## История открытия

- ∅ В 1935 ученые Пастеровского института (Франция) установили, что антибактериальным действием обладает именно сульфаниламидная часть молекулы прontosила, а не структура, придающая ему окраску.
- ∅ За открытие прontosила (известного также как красный стрептоцид) и его лекарственных свойств Домагк в 1939 был награжден Нобелевской премией в области физиологии и медицины.

# Классификация сульфаниламидных препаратов

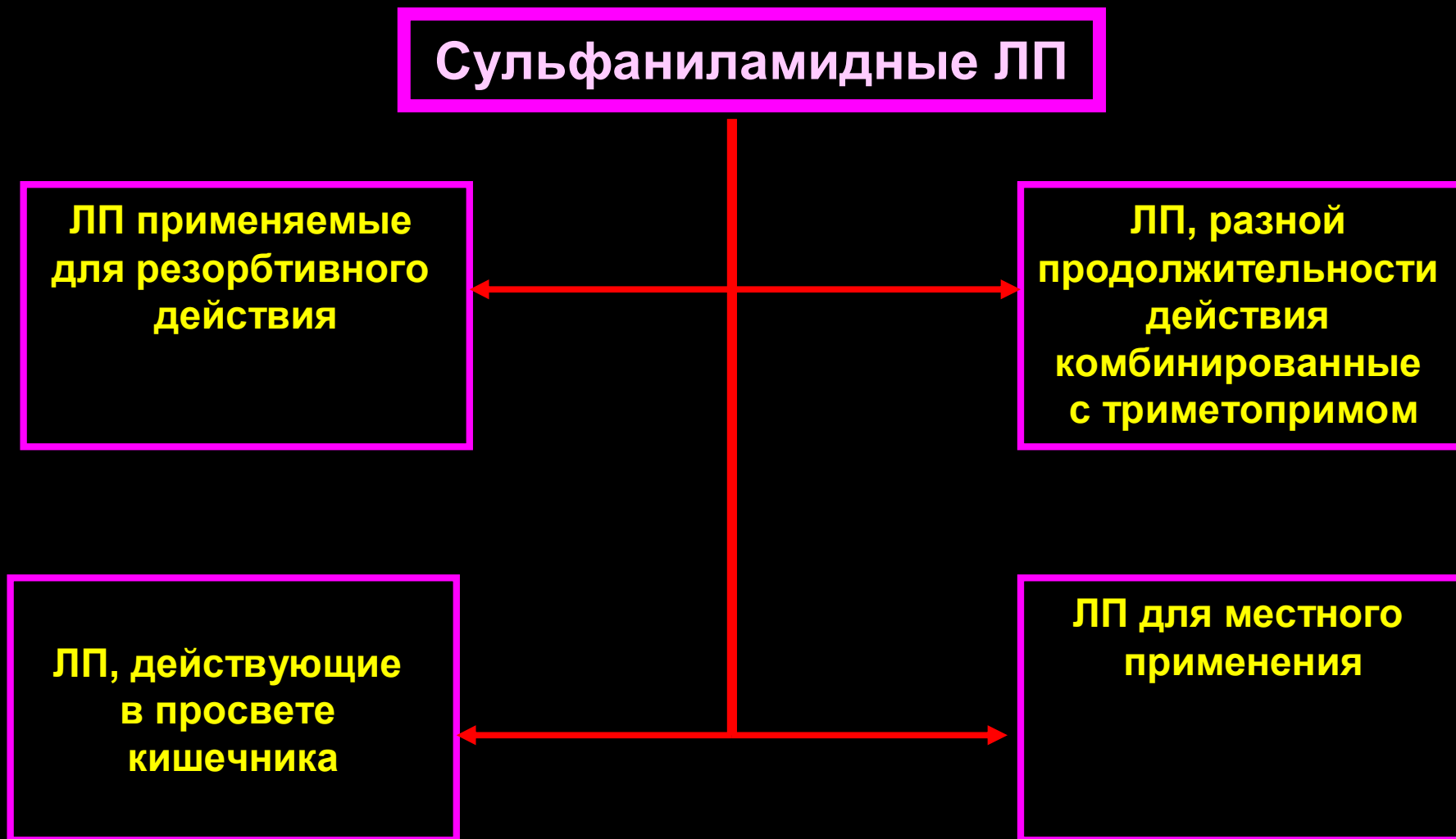
## Сульфаниламидные ЛП

ЛП применяемые для резорбтивного действия

ЛП, разной продолжительности действия комбинированные с триметопримом

ЛП, действующие в просвете кишечника

ЛП для местного применения



# Препараты, применяемые для резорбтивного действия (хорошо всасывающиеся из ЖКТ)

## -короткого действия ( $T_{1/2}$ - 8 ч.)

- Ø стрептоцид
- Ø норсульфазол
- Ø сульфадимезин
- Ø этазол
- Ø уросульфан
- Ø сульфазоксазол

## -средней длительности ( $T_{1/2}$ - 8 - 20ч.)

- Ø сульфамоксал
- Ø сульфаметоксазол

## -длительного действия ( $T_{1/2}$ - 24-48 ч.)

- Ø сульфапиридазин
- Ø сульфамонометоксин
- Ø сульфадиметоксин
- Ø сульфапиридазин

## -сверхдлительного действия ( $T_{1/2}$ - >65 ч.)

- Ø сульфален (келфизин, меглюмин)
- Ø сульфадоксин.



**Препараты, действующие в просвете кишечника (*плохо всасывающиеся из ЖКТ*)**

- Ø Сульгин, фталилсульфатиазол (фталазол), фтазин, сульфагуанидин.**
- Ø Препараты комбинированные с 5-аминосалициловой кислотой (салазосульфапиридин, салазопиридазин, салазодиметоксин).**

# Препараты для местного применения

Ø Сульфацил натрия

Ø Сульфази́на серебра́ная соль

Ø Сульфати́азол серебра.

Ø Препараты серебра, медленно высвобождаясь, оказывают бактерицидное действие (за счет связывания с ДНК), не зависящее от концентрации ПАБК в области применения. Они активны против многих возбудителей раневых инфекций – *Staphylococcus* spp., *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Proteus* spp., грибов *Candida*.

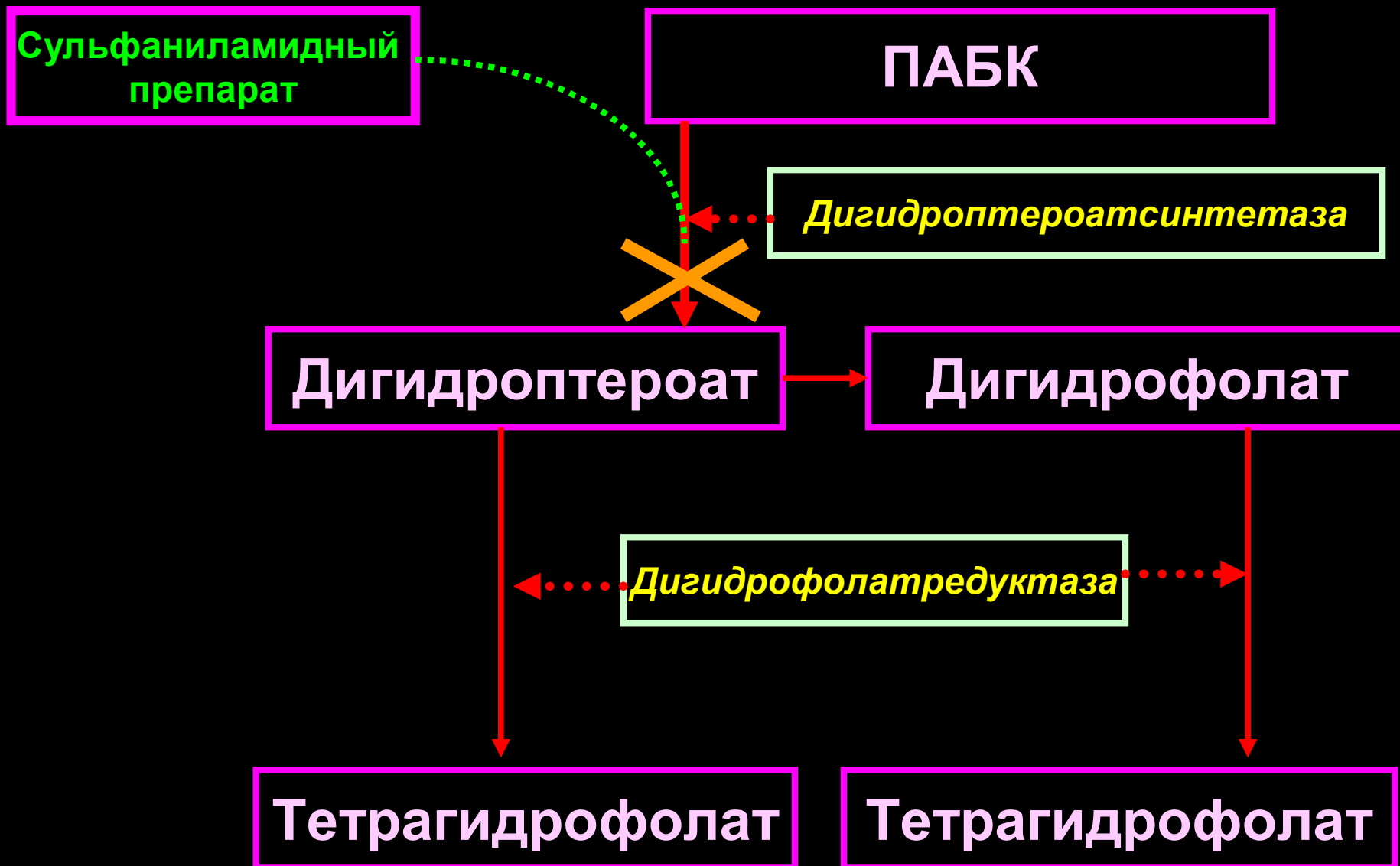
## Препараты, разной продолжительности действия комбинированные с триметопримом

- ∅ Потесептил (сульфадимезин + триметоприм)
- ∅ Гросептол (сульфамеразин + триметоприм)
- ∅ Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм)
- ∅ Сульфатон (сульфамонотоксин + триметоприм)
- ∅ Лидаприм (сульфаметрол + триметоприм).

# Механизм действия сульфаниламидных препаратов

- ∅ Обусловлен тем, что они блокируют процесс синтеза дигидрофолиевой кислоты на стадии образования из дигидроптеридина и парааминобензойной кислоты (ПАБК) с участием фермента дигидроптероатсинтетазы (дигидрофолатсинтетазы).
- ∅ Нарушение синтеза дигидрофолиевой кислоты происходит, прежде всего, в результате включения СА вместо ПАБК, т.к. по химической структуре СА обладают сходством с ПАБК.
- ∅ В результате этого происходит образование аналогов дигидрофолиевой кислоты, не обладающих свойственной ей биологической активностью.
- ∅ В конечном итоге нарушение образования дигидрофолиевой кислоты под влиянием СА приводит к снижению образования тетрагидрофолиевой кислоты и обусловленному этим угнетению биосинтеза нуклеотидов и задержке развития и размножения микроорганизмов.
- ∅ Сульфаниламиды обладают бактериостатическим эффектом.

# Механизм действия сульфаниламидных препаратов



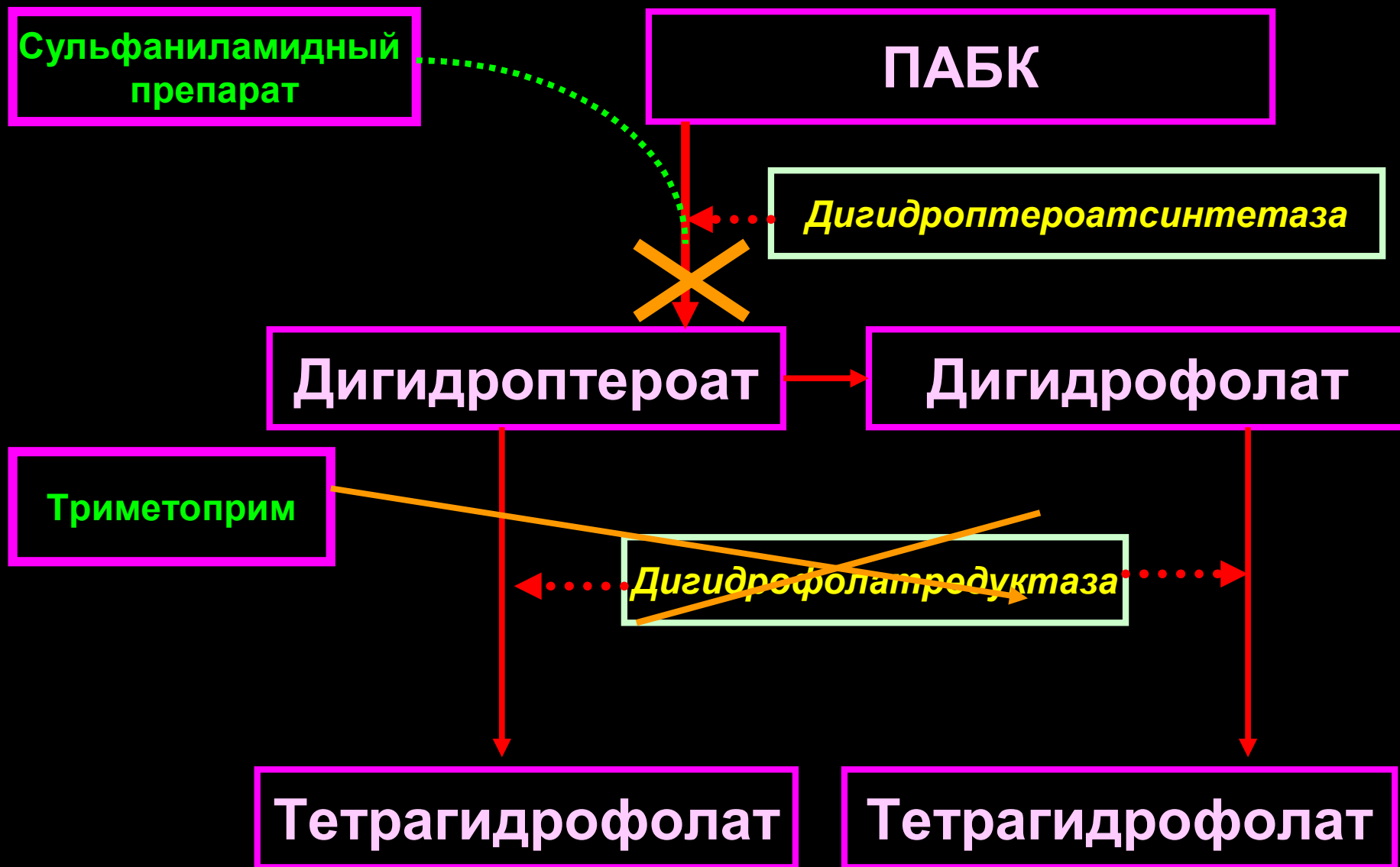
# Механизм действия сульфаниламидных препаратов

- Ø Этими особенностями механизма действия объясняется тот факт, что к СА проявляют чувствительность только те микроорганизмы, в которых происходит процесс синтеза дигидрофолиевой кислоты. Микроорганизмы и клетки макроорганизма, утилизирующие готовую дигидрофолиевую кислоту из внешней среды, к действию СА не чувствительны.
- Ø При избытке в среде ПАБК и ее производных, например, прокаина, бензокаина и др., а также метионина, фолиевой кислоты, пуриновых и пиримидиновых оснований антимикробная активность СА снижается. Уменьшение активности в присутствии гноя и раневого отделяемого связано с высоким содержанием в этих субстратах ПАБК и других антагонистов сульфаниламидных препаратов.

## Механизм действия сульфаниламидных препаратов комбинированных с триметопримом

- ∅ Антимикробный эффект СА усиливают препараты (например, триметоприм), угнетающие превращение дигидрофолиевой кислоты в фолиевую (тетрагидрофолиевую) кислоту за счет ингибирования фермента дигидрофолатредуктазы.
- ∅ При одновременном применении СА с триметопримом синтез тетрагидрофолиевой кислоты нарушается на двух последовательных стадиях — на стадии образования дигидрофолиевой кислоты (под влиянием СА) и на стадии превращения последней в тетрагидрофолиевую (под влиянием триметоприма), в результате чего развивается бактерицидный эффект.

# Механизм действия сульфаниламидных препаратов





## "СУЛЬФАНИЛАМИД" (*Стрептоцид*)

- Ø Один из первых антимикробных препаратов сульфаниламидной структуры, от которого произошло название всего данного класса.
- Ø Сейчас не используется ввиду низкой эффективности и токсичности?!!!

## Спектр активности

- Ø Изначально сульфаниламиды были активны в отношении широкого спектра грамположительных (*S.aureus*, *S.pneumoniae* и др.) и грамотрицательных (гонококки, менингококки, *H.influenzae*, *E.coli*, *Proteus spp.*, сальмонеллы, шигеллы и др.) бактерий.
- Ø В настоящее время многие штаммы стафилококков, стрептококков, пневмококков, гонококков, менингококков, энтеробактерий характеризуются высоким уровнем приобретенной резистентности.
- Ø Природной устойчивостью обладают энтерококки, синегнойная палочка и большинство анаэробов.

# СУЛЬФАЛЕН

- Ø Сульфаниламид сверхдлительного действия ( $T_{1/2}$  - 80 ч).
- Ø Так же, как и препараты длительного действия, часто вызывает синдромы Стивенса-Джонсона или Лайелла. У детей не применяется.

## Дозировка

- Ø Внутрь - в 1-й день 1,0 г, в последующие по 0,2 г в один прием, либо 2,0 г один раз в неделю за 1 ч до еды.

## Форма выпуска

- Ø Таблетки по 0,2 г.
- Ø *В настоящее время не рекомендуется к использованию.*

## ФТАЛИЛСУЛЬФАТИАЗОЛ (Фталазол)

∅ Практически не всасывается в ЖКТ.

∅ Создает высокие концентрации в просвете кишечника.

∅ Раньше широко использовался при кишечных инфекциях, в том числе при шигеллезе.

∅ *В настоящее время большинство штаммов шигелл и других возбудителей кишечных инфекций устойчивы.*

## СУЛЬФАКАРБАМИД (Уросульфан)

- ∅ По активности близок к сульфадимизину.
- ∅ Наиболее высокие концентрации препарата создаются в моче.
- ∅ Ранее применялся при инфекциях МВП, сейчас не используется.

## СА, содержащие серебро.

- ∅ При местном применении СА, содержащих серебро, создаются высокие локальные концентрации активных компонентов.
- ∅ Системная абсорбция через поврежденную (раневую, ожоговую) поверхность кожи СА может достигать 10%, серебра – 1%.
- ∅ Применяются при ожогах, трофических язвах, пролежнях.

## КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ СУЛЬФАНИАМИДОВ С ТРИМЕТОПРИМОМ

- ∅ На фоне сокращения использования сульфаниламидов широкое распространение получили комбинированные препараты, содержащие сульфаниламид в сочетании с триметопримом.
- ∅ Последний является антиметаболитом фолиевой кислоты и обладает медленным бактерицидным действием.
- ∅ По антимикробному спектру близок к сульфаниламидам, но активность в 20-100 раз выше.

# КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ СУЛЬФАНИАМИДОВ С ТРИМЕТОПРИМОМ

*Выбор сочетаний предусматривает:*

- ∅ **потенцирование активности по сравнению с действием одного препарата в монотерапии;**
- ∅ **расширение спектра действия, включая активность и в отношении резистентных штаммов к тому или другому компоненту в сочетании;**
- ∅ **возможность снижения частоты развития лекарственной устойчивости к определенной группе антимикробных препаратов;**
- ∅ **улучшение переносимости лекарств, уменьшение частоты и тяжести побочных реакций, в первую очередь за счет снижения лечебных доз препаратов.**



## КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ СУЛЬФАНИАМИДОВ С ТРИМЕТОПРИМОМ

Ø В 2013 г. исполнилось 46 лет с тех пор, как в клинической практике начал применяться препарат ко-тримоксазол, который представляет собой сочетание сульфаниламида - сульфаметоксазола с производным диаминопиримидина –триметопримом.

# Ко-тримоксазол спектр активности

Грам(+) кокки:	<ul style="list-style-type: none"><li>ØСтрептококки, кроме БГСА;</li><li>ØСтафилококки, включая PRSA.</li></ul>
Грам(-) кокки:	<ul style="list-style-type: none"><li>ØМенингококки, <i>M. catarrhalis</i>.</li></ul>
Грам(-) палочки:	<ul style="list-style-type: none"><li>ØЭнтеробактерии - <i>E. coli</i>, сальмонеллы, клебсиеллы и др.;</li><li>Øшигеллы, как правило, устойчивы;</li><li>Øбруцеллы;</li><li>Ø<i>H. influenzae</i>, <i>H. ducreyi</i>;</li><li>ØНеферментирующие бактерии - <i>B. cereacia</i>, <i>S. maltophilia</i>.</li></ul>
Нокардии. Токсоплазмы. Пневмоцисты.	
<p><i>Не действует на энтерококки, синегнойную палочку, гонококки и анаэробы.</i></p>	

# Ко-тримоксазол

## *Фармакокинетика*

- Ø Быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ,
- Ø Создает высокие концентрации в бронхиальном секрете, желчи, внутреннем ухе, моче, предстательной железе.
- Ø Проникает через ГЭБ, особенно при воспалении оболочек мозга.
- Ø Выводится преимущественно с мочой.
- Ø  $T_{1/2}$  сульфаметоксазола - 10-12 ч, триметоприма - 8-10 ч.

# Ко-тримоксазол

## *Нежелательные реакции*

- Ø Одним из наиболее частых проявлений аллергии на сульфаниламиды, является генерализованная макулопапулезная сыпь (1-4% пациентов).
- Ø В ряде случаев сыпь может служить начальным проявлением синдрома Стивенса-Джонсона.
- Ø Наиболее серьезные – многоформная эритема, синдромы Стивенса-Джонсона, Лайелла.

# Ко-тримоксазол

*Нежелательные  
реакции*

**Ø Крапивница.**



# Токсический эпидермальный некролизис (ТЭН) или синдром Лайелла

- ∅ ТЭН – острое заболевание, характеризующееся лихорадкой, образованием пузырей с отторжением эпидермиса более чем на 30% поверхности тела и поражением внутренних органов.
- ∅ При ТЭН отмечается наиболее высокая летальность – 30-40%.

# ТОКСИЧЕСКИЙ ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ НЕКРОЛИЗИС (СИНДРОМ ЛАЙЕЛЛА)





# Нежелательные побочные реакции



Токсический  
эпидермальный  
некролизис



# Нежелательные побочные реакции



Токсический  
эпидермальный  
некролизис

## Синдром Стивенса-Джонсона (ССД)

- Ø Характерно поражение слизистых оболочек (до 90%), конъюнктивы (85%), развитие полостных элементов (пузырьков, реже пузырей).
- Ø Однако для ССД, в отличие от ТЭН, характерно отторжение эпидермиса не более чем на 10% поверхности тела.
- Ø Лихорадка и гриппоподобные симптомы часто на 1-3 суток предшествуют поражению кожи и слизистых.
- Ø Вовлечение внутренних органов прогностически неблагоприятно, летальность составляет 5-6%.

# СИНДРОМ СТИВЕНСА-ДЖОНСОНА





С-м Стивенса-Джонсона



## Относительный риск развития синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, при использовании антибактериальных препаратов

Препарат	Относительный риск
Сульфаниламиды	172
Ко-тримоксазол	160
Цефалоспорины	14
Фторхинолоны	10
Тетрациклины	8,1
Аминопенициллины	6,7
Макролиды	1,6

# Ко-тримоксазол

## *Нежелательные реакции*

### **Ø Гематологические реакции:**

лейкопения, агранулоцитоз,  
гипопластическая анемия,  
тромбоцитопения, панцитопения.

**Ø ЦНС:** головная боль, головокружение,  
вялость, спутанность сознания,  
дезориентация, эйфория,  
галлюцинации, депрессия.

## Ко-тримоксазол

### *Нежелательные реакции*

Ø **Почки:** кристаллурия, гематурия, интерстициальный нефрит, некроз канальцев.

Ø **Гиперкалиемия.**

Ø **Асептический менингит** (чаще у пациентов с коллагенозами).

Ø **Диспептические явления** (тошнота, рвота), диарея.

# Ко-тримоксазол

## Показания

- Ø Пневмоцистная пневмония (лечение и профилактика при СПИДе).
- Ø Внебольничные инфекции МВП (при уровне резистентности *E. coli* в регионе менее 15%).?
- Ø Кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез) в регионах с низким уровнем резистентности.?
- Ø Стафилококковые инфекции (препарат второго ряда).
- Ø Инфекции, вызванные *S. maltophilia*, *B. ceracia*.
- Ø Нокардиоз.
- Ø Бруцеллез.
- Ø Токсоплазмоз.



# Ко-тримоксазол

## 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.
- ∅ Внутривенно капельно - при тяжелых инфекциях (включая вызванных *S. aureus*, *S. maltophilia*, *B. cereus*) 10 мг/кг/сут (по триметоприму) в 2-3 введения; при пневмоцистной пневмонии - 20 мг/кг/сут в течение 3 недель.

### Дети старше 2 месяцев

- ∅ Внутрь - при инфекциях легкой/средней степени тяжести 6-8 мг/кг/сут (по триметоприму) в 2 приема; для профилактики пневмоцистной пневмонии - 10 мг/кг/сут в 2 приема в течение 3 дней каждую неделю.
- ∅ Внутривенно капельно - при тяжелых инфекциях (включая пневмоцистную пневмонию) - 15-20 мг/кг/сут в 3-4 введения.

# Ко-тримоксазол

## *Формы выпуска*

- ∅ Таблетки по 0,12 г (0,1 г сульфаметоксазола, 0,02 г триметоприма), 0,48 г (0,4 г сульфаметоксазола, 0,08 г триметоприма) и 0,96 г (0,8 г сульфаметоксазола, 0,16 г триметоприма).
- ∅ Сироп 0,2 г сульфаметоксазола и 0,04 г триметоприма/5 мл.
- ∅ Раствор в ампулах: 0,4 г сульфаметоксазола и 0,08 г триметоприма/5 мл.

# Ко-тримоксазол

## *Противопоказания*

- ∅ Аллергические реакции на сульфаниламидные препараты, фуросемид, тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы и производные сульфонилмочевины.
- ∅ Не следует применять у детей до 2 мес. Исключение составляет врожденный токсоплазмоз, при котором сульфаниламиды применяются по жизненным показаниям.
- ∅ Почечная недостаточность.
- ∅ Тяжелые нарушения функции печени.
- ∅ Кроме этого - мегалобластная анемия, связанная с дефицитом фолиевой кислоты.

## Предупреждения

- ∅ **Аллергия.** Является перекрестной ко всем сульфаниламидным препаратам. Учитывая сходство химической структуры, сульфаниламиды нельзя применять у пациентов с аллергией на фуросемид, тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы и производные сульфонилмочевины.
- ∅ **Беременность.** Поскольку сульфаниламиды проходят через плаценту, а в исследованиях на животных выявлено их тератогенное действие на плод, применение при беременности не рекомендуется.
- ∅ **Кормление грудью.** Сульфаниламиды проникают в грудное молоко и могут вызвать ядерную желтуху у детей, находящихся на грудном вскармливании, а также гемолитическую анемию у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

## Лекарственные взаимодействия

- Ø Сульфаниламиды могут усиливать эффект и/или токсическое действие непрямых антикоагулянтов (производных кумарина или индандиона), противосудорожных средств (производных гидантоина), пероральных противодиабетических средств и метотрексата вследствие вытеснения их из связи с белками и/или ослабления их метаболизма.
- Ø При одновременном применении с другими препаратами, вызывающими угнетение костного мозга, гемолиз, гепатотоксическое действие, может возрасти риск развития токсических эффектов.
- Ø При сочетании с сульфаниламидами возможно ослабление эффекта эстрогенсодержащих контрацептивных средств и возрастание частоты маточных кровотечений.

## Лекарственные взаимодействия

- ∅ При одновременном применении циклоспорина возможно усиление его метаболизма, сопровождающееся уменьшением сывороточных концентраций и эффективности. В то же время повышается риск нефротоксического действия.
- ∅ Фенилбутазон (бутадион), салицилаты и индометацин могут вытеснять сульфаниламиды из связи с белками плазмы, увеличивая их концентрацию в крови.

## Информация для пациентов

- Ø Сульфаниламидные препараты необходимо принимать натоцак, запивая полным стаканом воды; количество потребляемой жидкости (предпочтительно щелочное питье) должно быть достаточным для поддержания диуреза на уровне не менее 1,2 л в сутки у взрослого.
- Ø При местном применении также необходимо обильное питье.
- Ø Не подвергаться воздействию прямых солнечных лучей и избегать ультрафиолетового облучения.

# Группа нитрофуранов



## Группа нитрофуранов

- ∅ Входят вещества, полученные из 2-замещенного фурана присоединением к нему нитрогруппы в пятое положение.
- ∅ По химическому строению нитрофураны — это 5-нитро-2-фурфулиденгидразоны или 5-нитро-2-фурил(бета-акрилиден)гидразоны (производные 5-нитрофурана)
- ∅ Являются вторым после сульфаниламидов классом синтетических антибактериальных препаратов, предложенным для широкого медицинского применения.
- ∅ Первые нитрофураны были синтезированы в конце XIX века, но их антибактериальные свойства впервые обнаружены и описаны M. Dodd в 1944 г.

# Нитрофураны



## Классификация

Ø К применяемым в медицинской практике нитрофуранам относятся:

- ü Нитрофурал (фурацилин),
- ü Нитрофурантоин (фурадонин),
- ü Фуразолидон,
- ü Нифуроксазид (энтерофурил),
- ü Фуразидин (фурамаг),
- ü Нифурантел.

# Нитрофураны



## Спектр активности

- Ø К антибактериальному действию нитрофуранов чувствительны грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Aerobacter faecalis*, *Aerobacter aerogenes*, *Vibrio cholerae*, *Haemophilus spp.*); грамположительные бактерии (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*); некоторые протозоа (*Trichomonas vaginalis*, *Lamblia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*).
- Ø Нитрофурановые лекарственные препараты неактивны или слабо активны в отношении псевдомонад, анаэробных бактерий.
- Ø Лекарственная устойчивость микроорганизмов развивается значительно медленнее, чем к антибиотикам. В отношении вирусов не активны.

# Нитрофураны

## *Спектр активности*

- Ø По спектру противомикробного действия и активности в отношении ряда возбудителей препараты несколько отличаются друг от друга.
- Ø Нитрофурал (фурацилин) действует в основном на грамположительные и грамотрицательные бактерии, фуразолидон наиболее активен в отношении грамотрицательных бактерий, трихомонад и лямблий.

# Нитрофураны

## Механизм действия

- ❌ **Нитрогруппа, расположенная в 5-м положении фуранового кольца, является ключевым структурным элементом, обеспечивающим антибактериальное действие нитрофуранов. Антибактериальная активность нитрофурановых препаратов проявляется после их взаимодействия с нитроредуктазами бактериальных агентов, которое сопровождается продукцией радикальных нитроанионов.**
- ❌ **Нитрофурановые лекарственные препараты конкурентно акцептируют ионы водорода при переносе электронов с флавиновых ферментов на цитохром, блокируя энергообразование в клетке бактериальных агентов.**
- ❌ **Они также ингибируют активность альдолаз, дегидрогеназ, транскетолаз и синтез определенных макробелковых комплексов. В результате их действия нарушаются процессы роста и деления клетки, репарации клеточной мембраны бактерий.**
- ❌ **Лекарственные препараты нитрофурановой группы ингибируют биосинтез как ДНК, так и РНК микроорганизмов.**
- ❌ **Большинство производных нитрофуранов, является мощным мутагеном бактерий, его мутагенная активность в 10 раз превосходит эффект бензопирена. Однако показано, что на клетки макроорганизма нифураны не оказывает существенного мутагенного действия.**
- ❌ **Препараты в терапевтических дозах оказывает бактериостатическое, а в высоких дозах — бактерицидное действие.**
- ❌ **Устойчивость микроорганизмов к нитрофуранам развивается медленно и зависит от вида возбудителя и свойств препарата.**

# Нитрофураны

## Фармакокинетика

- ∅ При приеме внутрь нитрофураны хорошо и быстро всасываются (кроме нифуроксазида).
- ∅ Не создают высоких концентраций в крови и тканях (включая почки), так как быстро выводятся из организма (период полувыведения в пределах 1 ч).
- ∅ Нитрофурантоин и фуразидин накапливаются в моче в высоких концентрациях, фуразолидон – 5% от дозы, так как в значительной степени метаболизируется.
- ∅ В организме в процессе биотрансформации нитрогруппа у фуранового кольца молекулы может восстанавливаться до аминогруппы, вследствие чего препараты теряют антимикробную активность.
- ∅ Дальнейший метаболизм происходит путем ацетилирования.
- ∅ Фуразидин незначительно биотрансформируется (около 10%).

# Нитрофураны

## Фармакокинетика

- ∅ По способности выделяться через почки в неизмененном виде отличаются друг от друга.
- ∅ Так, у человека с мочой в неизмененном виде выделяется:
  - 19,1-32,6% принятой внутрь дозы нитрофурантоина (фурадонина),
  - 9,6-20,9% — фурагина,
  - 6,2-9,9% — фуразолидона,
  - 1-3,1% — нитрофурала (фурацилина).
- ∅ Частично экскретируются с желчью и создают высокие концентрации в просвете кишечника.
- ∅ При почечной недостаточности выведение нитрофуранов значительно замедляется.
- ∅ Нифуроксазид не всасывается в пищеварительном тракте и полностью выводится с калом.

# Нитрофураны

## *Показания*

- ∅ Назначают в основном наружно и внутрь.
- ∅ Наружно нитрофура́л (фурацилин) применяют как антисептик для лечения гнойно-воспалительных поражений кожи и слизистых оболочек, промывание ран и полостей.
- ∅ Внутрь препараты данной группы назначают в качестве химиотерапевтических средств для лечения главным образом инфекций желудочно-кишечного тракта, лямблиоз, трихомонадоз (фуразолидон, нифурантел), кишечных инфекций (острая инфекционная диарея, энтероколит) – нифуроксазид и инфекций нижних отделов мочевых путей (острые циститы, уретриты), для профилактики инфекционных осложнений при урологических операциях, цистоскопии, катетеризации мочевого пузыря - нитрофурантоин (фурадонин), фуразидин (фурамаг).



# Нитрофураны

## *Нежелательные реакции*

- Ø **ЖКТ:** тошнота, рвота, диарея.
- Ø **Печень:** транзиторное повышение активности трансаминаз, холестааз, гепатит.
- Ø **Аллергические реакции:** сыпь, эозинофилия, лихорадка, артралгия, миалгия, волчаночноподобный синдром, редко - анафилактический шок.
- Ø **Нервная система:** головокружение, головная боль, общая слабость, сонливость, периферические полинейропатии (невралгии и невриты).
- Ø **Гематологические реакции:** лейкопения, мегалобластная или гемолитическая анемия.
- Ø **Нитрофурантоин** вызывает легочные реакции: пневмонит, бронхоспазм, кашель, боль за грудиной.
- Ø В случае возникновения побочных эффектов используют противогистаминные препараты и витамины группы В. При выраженных побочных явлениях уменьшают дозу или прекращают прием препарата.

# Нитрофураны

## *Противопоказания*

- ∅ Аллергические реакции на нитрофураны.
- ∅ Почечная недостаточность.
- ∅ Тяжелая патология печени (фуразолидон).
- ∅ Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- ∅ Беременность - III триместр.
- ∅ Новорожденным.

## *Предупреждения*

- ∅ **Аллергия.** Перекрестная ко всем производным нитрофурана.

# Нитрофураны

## *Лекарственные взаимодействия*

- ∅ Активность нитрофурантоина и фуразидина уменьшается под влиянием хинолонов.
- ∅ При сочетании с хлорамфениколом увеличивается риск угнетения кроветворения.
- ∅ При совместном применении с алкоголем фуразолидон может вызывать дисульфирамоподобную реакцию.
- ∅ При одновременном применении фуразолидона, являющегося ингибитором МАО, с другими ингибиторами МАО, симпатомиметиками, трициклическими антидепрессантами или пищевыми продуктами, содержащими тирамин, возникает риск развития гипертонического криза.

# Нитрофураны

## *Информация для пациентов*

- Ø Не употреблять алкогольные напитки во время терапии фуразолидоном и в течение 4 дней после ее отмены.
- Ø Во время терапии фуразолидоном не следует употреблять в большом количестве продукты и напитки, содержащие тирамин (сыр, пиво, вино, фасоль, копчености).
- Ø Во время лечения фуразолидоном не следует без назначения врача принимать препараты для лечения кашля и простуды.

## Фуразолидон (Furazolidonum)

- ∅ Используют как химиотерапевтическое средство при кишечных инфекциях (бактериальной дизентерии, паратифе, пищевых токсикоинфекциях), а также при трихомонозе и лямблиозе.
- ∅ При кишечных инфекциях препарат назначают внутрь (после еды) взрослым по 0,1—0,15 г 4 раза в день в течение 5—10 дней. Детям дозы уменьшают в соответствии с возрастом.
- ∅ При трихомонадном кольпите фуразолидон назначают внутрь по 0,1 г 3—4 раза в день в течение 3 дней и одновременно вводят во влагалище 5—6 г порошка, содержащего фуразолидон с молочным сахаром в отношении 1:400 или 1:500, а в прямую кишку — свечи, содержащие по 0,004—0,005 г фуразолидона. Интравагинально и ректально препарат вводят ежедневно в течение 1—2 недель. При трихомонадном уретрите у мужчин фуразолидон назначают внутрь по 0,1 г 4 раза в день в течение 3 дней.

## Фуразолидон (Furazolidonum)

- ∅ При лямблиозе препарат применяют внутрь взрослым по 0,1 г 4 раза в день, детям в суточной дозе из расчета 10 мг/кг (в 3—4 приема). Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 0,2 г, суточная 0,8 г.
- ∅ Форма выпуска: таблетки по 0,05 г. Хранение: список Б; в защищенном от света месте.



## Нитрофурантоин (Фурадонин) (Furadoninum)

- ∅ Применяют при инфекциях мочевых путей (пиелитах, циститах, уретритах) и для предупреждения инфекционных осложнений при урологических операциях и манипуляциях.
- ∅ Назначают внутрь взрослым по 0,1—0,15 г 3—4 раза в день. Продолжительность курса лечения 5—8 дней. Детям препарат назначают из расчета 5—8 мг/кг в сутки (в 3—4 приема).
- ∅ Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 0,3 г, суточная 0,6 г.
- ∅ Форма выпуска: таблетки по 0,05 г и таблетки, растворимые в кишечнике, по 0,03 (для детей) и 0,1 г.



## **Нитрофурал (Фурацилин) (Furacilinum)**

- ∅ Применяют в основном наружно в виде 0,02% (1:50 000) водного раствора для лечения гнойных ран, пролежней, язв, ожогов II и III степени, для промывания плевральной полости после отсасывания гноя при эмпиеме плевры, а также для промывания придаточных полостей носа.**
- ∅ Для лечения конъюнктивитов фурацилин используют в виде глазных капель. При блефаритах края век смазывают 0,2% фурацилиновой мазью. Спиртовой раствор фурацилина 0,066% (1:1500) применяют при хронических гнойных отитах.**
- ∅ Внутрь фурацилин назначают взрослым по 0,1 г 4—5 раз в день в течение 5—6 дней для лечения бактериальной дизентерии. При необходимости через 3—4 дня лечение повторяют, назначая по 0,1 г препарата 4 раза в сутки в течение 3—4 дней.**



## **Нитрофурал (Фурацилин) (Furacilinum)**

- ∅ Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 0,1 г, суточная 0,5 г.**
- ∅ Формы выпуска: порошок, таблетки по 0,02 для приготовления растворов для наружного употребления, таблетки по 0,1 г для внутреннего применения, мазь 0,2%.**
- ∅ Хранение: список Б; в хорошо закупоренных банках темного стекла, в защищенном от света месте; таблетки — в защищенном от света месте.**



## Фуразидина калиевая соль и карбонат магния (Фурамаг)

- ∅ Применяют при инфекциях, вызванных чувствительными к фуразидину микроорганизмами: урогенитальные инфекции (острые циститы, уретриты), инфекции кожи и мягких тканей, тяжелые инфицированные ожоги, гинекологические инфекции.
- ∅ Профилактически можно применять при урологических операциях, цистоскопии, катетеризации.
- ∅ Форма выпуска: капсулы по 25 и 50 мг.

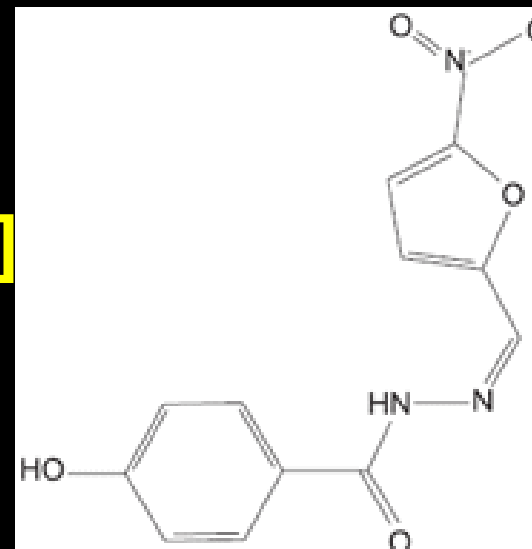


# Дозировочная карта Фурамага

<i>Спектр назначения</i>	<i>Схема применение</i>	<i>Длительность курса</i>
<b>Монотерапия</b> (острый, хронический цистит)	<b>1-2 капсулы (50-100 мг) 3 раза в день</b>	<b>5-7 дней. При необходимости после 10-15 дневного перерыва курс повторяют</b>
<b>Комплексная терапия</b> (острый и хронический пиелонефрит)	<b>1 капсула (50 мг) 3 раза в день</b>	<b>7-10 дней. При необходимости после 10-15 дневного перерыва курс повторяют</b>
<b>Противорецидивная терапия</b> (хронический цистит, хронический пиелонефрит)	<b>1 капсула (50 мг) на ночь</b>	<b>Включается в стандартные схемы противорецидивной терапии.</b>
<b>Профилактика инфекций при урологических операциях, цистоскопии, катетеризации и др.</b>	<b>1 капсула (50 мг)</b>	<b>Однократно за 30 мин до процедуры</b>
<i>Применение у детей от 3 лет (для данной лекарственной формы).</i>		
<b>Терапия</b> (острый и хронический цистит и пиелонефрит)	<b>1-2 капсулы (25-50 мг) 3 раза в день, но не более 5 мг/кг массы тела в сутки</b>	<b>7-10 дней.</b>
<b>Профилактика инфекций при урологических операциях, цистоскопии, катетеризации и др.</b>	<b>1 капсула (25 мг)</b>	<b>Однократно за 30 мин до процедуры</b>
<b>Профилактика</b> (хронический цистит, пиелонефрит)	<b>1,5 мг/кг веса на ночь</b>	<b>Включается в стандартные схемы противорецидивной терапии.</b>

## Нифуроксазид (Энтерофурил)

∅ Нифуроксазид — 4-гидроксибензойной кислоты [(5-нитро-2-фурантил)метилден] гидразид (C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>) — является кишечным антисептиком местного действия, который не всасывается из кишечника и не оказывает системного действия.



## Нифуроксазид (Энтерофурил)

∅ Нифуроксазид оказывает прямое антибактериальное действие на возбудителей кишечных инфекций и активные условно-патогенные микроорганизмы: *Camliylobacter jejuni*; *Citrobacter spp.*; *Clostridium difficile*; *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio cholera*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Haemophilus influenzae*.

# Нифуроксазид (Энтерофурил)

## Фармакокинетика

- ∅ После приема внутрь практически не абсорбируется из ЖКТ в систему кровообращения и не оказывает общего действия на организм. Выводится с калом.

## Показания

- ∅ Диарея (острая и хроническая), вызванная грамположительными (стафилококками и стрептококками), а также некоторыми грамотрицательными (*Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*) бактериями,
- ∅ Диарея при пищевых интоксикациях, хроническом аутоиммунном гастрите;
- ∅ Диарея, обусловленная антибиотикотерапией, изменениями естественной бактериальной флоры толстого кишечника различной этиологии, заболевания, сопровождающиеся диареей.
- ∅ Токсическая диарея, вызванная грамотрицательными бактериями (*Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*) у детей старше 2 мес.

# Нифуроксазид (Энтерофурил)

## *Противопоказания*

**∅ Гиперчувствительность (в т.ч. к производным 5-нитрофурана); у детей — недоношенность и возраст младше 2 месяцев.**

## *Применение при беременности и кормлении грудью*

**∅ С осторожностью.**

# Нифуроксазид (Энтерофурил)

## Состав и форма выпуска

∅ Таблетки, покрытые оболочкой  
1 таб. - 100 мг или  
200 мг. в блистере 24 шт.



∅ Суспензия для приема внутрь  
4 % - 5мл - 220 мл.





# Нифуроксазид (Энтерофурил)

## *Способ применения и дозы*

*Внутрь.*

- ❌ **Таблетки: взрослым и детям старше 6 лет — по 2 табл. (200 мг) - 4 раза в сутки каждые 6 ч. Курс — 6 дней.**
- ❌ **Суспензия: взрослым и детям старше 6 лет — по 5 мл (1 мерной ложке) 4 раза в сутки; детям 2–6 мес. — по 2,5 мл 2 раза в сутки или 5 мл 2 раза в сутки, от 6 мес. до 6 лет — по 5 мл 3 раза в день каждые 8 ч.**

# Нифуроксазид (Энтерофурил)

- ❌ **Нифуроксазид, антибактериальный препарат с недоказанной эффективностью, продается во Франции с 1964 г. (под названием «Эрцефурил», и позднее в виде генериков). В РФ препарат зарегистрирован под торговым названием «Энтерофурил» и продается в виде капсул и суспензии для приёма внутрь.**
- ❌ **Изначально нифуроксазид был одобрен во Франции для лечения детей (старше 1 месяца) с острой диареей предположительно бактериальной природы, при отсутствии признаков инвазивной инфекции.**
- ❌ **Со временем область применения препарата постепенно изменялась. В 1995 г. капсулы по 100 мг были оставлены для детей старше 6 лет, тогда как капсулы по 200 мг - только для взрослых. Оральная суспензия рекомендуется к применению у детей старше 1 месяца.**
- ❌ **В 2003 г. после переоценки соотношения польза/риск от применения нифуроксазида и длительных дискуссий между производителями и Французским медицинским агентством (FMA), использование оральной суспензии было ограничено и запрещено у детей младше двух лет. Это явилось долгожданной мерой, однако наилучшим подходом представляется прекращение назначения нифуроксазида вообще.**

Nifuroxazide. New restrictions in children.  
*Rev Prescrire 2003; 23(243): 663.*

# ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОКСАЛИНА

- ∅ **Хиноксидин** (таблетки),
- ∅ **Диоксидин** (внутривенно, внутрь полостей).
- ∅ Препараты обладают бактерицидным действием и применяются при тяжелых формах гнойно-некротических процессов.
- ∅ **Спектр действия - широкий:** протей, синегнойная палочка, палочка Фридлиндера, кишечная палочка, стафилококк, стрептококки, стафилококки, возбудители газовой гангрены и дизентерии. Действует на штаммы, устойчивые к антибиотикам и сульфаниламидам.

# ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОКСАЛИНА

## Применяются:

- ∅ Инфекций мочевыводящих путей
- ∅ Желчевыводящих путей
- ∅ Легких и плевры
- ∅ Сепсис
- ∅ Местное применение при ожогах и язвах.
- ∅ В детской практике не показаны.

## Побочное действие:

- ∅ Диспептические расстройства
- ∅ Аллергии
- ∅ Судороги икроножных мышц