**Методична розробка з теми “Сульфаніламідні засоби”**

**Тип заняття: лекція**

**Навчальний предмет: Фармакологія**

**Спеціальність: Фармація**

**Курс ІІІ**

**1. Підготовчий етап лекції**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№ п/п** | **Порядок дій** | **Час**  **хвилин** | **Зміст** |
| 1.1 | Проведення організаційного моменту | 1 | Відмітити відсутніх, проконтролювати зовнішній вигляд студентів і готовність аудиторії для проведення заняття |
| 1.2 | Викладання актуальності теми | 3 | Сульфаніламідні препарати стали широко використовуватися з 1935р. Вони відкрили новий етап в лікуванні багатьох інфекційних захворювань, успішно використовуються і в останні десятиріччя, не дивлячись на наявність антибіотиків. При застосуванні антибіотиків часто спостерігається розвиток резистентності бактерій до них та ін. З цим пов’язана необхідність розширення знань про сульфаніламідні препарати.  Сульфаніламіди мають широкий спектр антимікробної дії, відносно рідко розвивається вторинна інфекція.  Значення сульфаніламідних засобів збільшилась в медичній практиці в зв’язку з використанням сульфаніламідів тривалої дії, комбінованих препаратів їх із саліциловою кислотою, триметоприлом (бісептол), що забезпечує антимікробний ефект подібний до дії антибіотиків. |
| 1.3 | Постановка навчальної мети | 1 | Знати механізм дії, спектр дії, класифікацію, фармакотерапію і побічну дію сульфаніламідів. Вміти дати рекомендацію щодо застосування сульфаніламідних препаратів. |

**2. Головний етап лекції.**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № п/п | Порядок дій | Час  хвилин | Ступінь викладан-ня | Рівень засвоєння | Перелік методів та засобів активізації студентів | Перелік наочного приладдя |
| 2.1 | Викладання матеріалу згідно плану | 50 |  |  | Запитання поміж предметним зв’язкам з: |  |
| 2.2 | Історія відкриття сульфаніламідів |  |  |  | - фармацевтичною і органічною хімією. Історія відкриття сульфаніламідів. | Таблиці:   * Механізм дії сульфаніламідів. |
| 2.3 | Механізм дії сульфаніламідів |  |  |  | Який лікарський засіб був родоначальником всіх сульфаніламідів. Механізм дії. | Будова сульфаніламідів. |
| 2.4 | Спектр дії |  |  |  | * мікробіологією.   Види патогенних мікроорганізмів. | Аннотації на лікарські засоби |
| 2.5 | Класифікація лікарських засобів |  |  |  | - ТЛФ.  Що являє собою сульфацил-натрій.  Які лікарські форми готують? |  |
| 2.6 | Комбіновані препарати |  |  |  | * ОЕФ.   Правила відпуску сульфаніламідів. |  |
| 2.7 | Покази до застосування і побічна дія |  |  |  |  |  |
| 2.2 | Самостійна робота | 10+10 |  |  |  |  |
| 2.3 | Підведення підсумку заняття | 3 |  |  |  |  |
| 2.4 | Домашнє завдання | 2 |  |  |  |  |

**ПЛАН**

1. Історія відкриття сульфаніламідів
2. Сульфаніламідні засоби:

а) механізм дії;

б) спектр дії;

в) класифікація;

г) комбіновані препарати;

д) покази до застосування;

е) побічна дія.

Одним з найбільших досягнень медичної науки ХХ ст. є хіміотерапія, яка відкрила можливість для лікування інфекційних хвороб за допомогою хімічних засобів. І основоположником хіміотерапії є П.Ерліх

Новий етап у розвитку хіміотерапії був пов’язаний з пошуком речовин, ефективних проти кокової флори мікробів, що спричиняють такі захворювання, як ангіна, сепсис, менінгіт, пневмонія тощо. І такими речовинами були сульфаніламіди.

Відкриття сульфаніламідних засобів було випадковим і пов’язаним з текстильною промисловістю, коли в пошуках барвників у 1908 р. студент випускник Віденського університету Гельмо синтезував n-амінобензолсульфаніламід, названий згодом білим стрептоцидом.

У 1932 р. німецький хімік Дамагк дослідив протимікробні властивості одержаного пронтолізу (азобарвника).

Висока активність сульфаніламідних засобів викликала великий інтерес до цих сполук вчених багатьох країн світу – хіміків, біохіміків, мікробіологів.

Так, російськими хіміками В.Ю.Магідсоном і М.В.Рубцовим був одержаний червоний стрептоцид, близький по хімічній структурі до пронтозилу. Але пронтозил і червоний стрептоцид розщеплюється в організмі до сульфаніламіду і другої токсичної речовини 1,2,4 – триамінбензолу.

H2N - -N = N - -SO2 NH2

пронтозим

H2NO2S - - N = N – NH2 HCl

NH2

червоний стрептоцид

H2N - - SO2NH2

сульфаніламід

H2N - - NH2

NH2

1,2,4 – триашнобензол

Тому більшу увагу стали приділяти до n-амінобензолсульфаніламід. І “білий стрептоцид” був введений в медичну практику. Тепер його фармакологічна назва – стрептоцид. Він являється родоначальником всієї групи сульфаніламідів, на основі якого шляхом заміни на радикали водню в сульфамідній групі (положення 1) і ароматичне аміно групи (положення 4) було одержано багато сульфаніламідних препаратів.

H H

R1 – N - - SO2N - R

Майже одночасно у Швейцарії, СРСР, Данії, Угорщині систематизували норсульфазол (сульфадіазол, амідотіазол, цибазол). Пізніше було одержано багато інших сульфаніламідів. Так почалась нова сторінка в боротьбі з інфекційними хворобами сульфаніламідотерапія.

Сульфаніламіди є розповсюдженими хіміотерапевтичними засобами. З них, як правило, починається лікування різних інфекційних захворювань, хоча вони і поступаються по протимікробній активності антибіотикам, але проявляють меншу побічну дію.

Сульфаніламідні засоби – це синтетичні лікарські засоби, похідні сульфанілової кислоти.

Їх використовують для лікування інфекційних захворювань, викликаних грампозитивними і грамнегативними мікроорганізмами, але не діють на віруси, грибки, сульфаніламіди можна назвати препаратами широкого спектру дії. Вони діють на менінго-, стрепто-, гоно-, стафіло-, пневмококи, кишечну паличку, збудника холери та інше, але ефективність цих препаратів не дуже висока, тому сульфаніламіди застосовуються лише в початкових стадіях захворювання або при легкопротікаючих інфекціях.

Чому ж сульфаніламіди затримують ріст і розвиток мікроорганізмів (бактеріостатична дія)

Подивимось на будову ПАБК і сульфаніламідів.

H2N - - COOH

ПАБК

H2N - - SO2NH2

сульфаніламід

Вони по будові подібні. А для нормальної життєдіяльності і росту мікроорганізмів необхідна ПАБК для дальшого синтезу фолієвої і фолінієвої кислот в мікробних клітинах. Фолінієва кислота бере участь у синтезі нуклеїнових кислот, білків. Так як сульфаніламіди близькі по структурі з ПАБК, то мікроорганізми захоплюють замість ПАБК сульфаніламіди. Не маючи ПАБК в мікробній клітині, не синтезується білок і ріст мікроорганізмів зупиняється.

А чи діють сульфаніламіди на клітини організму? Клітини людини не можуть синтезувати із ПАБК фолієву кислоту, тому що не мають ферментної системи, і поступає в організм фолієва кислота з їжею. Тому сульфаніламіди не діють на клітини організму.

*З якої дози починають лікування сульфаніламідами і чому, враховуючи механізм дії?*

Лікування сульфаніламідами починають з ударної дози (2 г/л), а потім підтримують необхідну концентрацію в крові відповідними дозами, щоб не було пристосування мікроорганізмів до препаратів.

*Виходячи з механізму дії, що необхідно врахувати при комбінованому прийомі засобів із сульфаніламідами?*

Фармакологічну несумісність. В середовищі з високим вмістом ПАБК хіміотератпевтична активність сульфаніламідів знижується. Тут також спрацьовує механізм конкурентного антагонізму між ПАБК і сульфаніламідами. Це спостерігається у випадку, коли поряд із СА хворим призначають лікарські препарати, які в організмі розпадаються з утворенням ПАБК.

*Які ви знаєте похідні ПАБК (ефіри)?*

Новокаін, новокаінамід.

Сульфаніламіди відрізняються один від одного розчинністю у воді і тривалістю дії в нашому організмі. Тому їх класифікують:

І. По всмоктуванню із ШКТ:

1. сульфаніламіди, які всмоктуються в ШКТ: стрептоцид, етазол, норсульфазол, сульфацилнатрій, уросульфан, сульфадімезин, сульфаніридазин, сульфамонометаксин, сульфадиметоксин.
2. погано всмоктуються в ШКТ: фталазол, фтазин, сульгін.

ІІ. По тривалості дії:

1. препарати швидкої дії (до 8 годин): стрептоцид, етазол, норсульфазол, сульфадимезин, сульфацилнатрій, уросульфан.
2. середньої тривалості дії (8-16 годин): сульфазин.
3. тривалої дії (24-48 годин): сульфапіридазин, сульфамонометоксин, сульфадиметоксин.
4. зверхтривалої дії (на протязі 7 днів): сульфален.

Для чого потрібно знати тривалість дії і всмоктування засобів? На що це впливає?

Тривалість дії і всмоктування впливають на дозу і частоту введення.

Лікування сульфаніламідами починають з ударної дози (2 грами). Потім призначають підтримуючі дози (0,5 – 1 грам), при цьому враховують тривалість дії препаратів. Препарати швидкої дії призначають через 4-6 год. (приблизно 4 рази на день) середньої тривалості 3 рази; тривалої – 1 раз на день. При призначенні доз враховується також важкість хвороби.

Значно розширює спектр протимікробної дії поєднання СА з триметопримом.

Як може змінюватися дія при комбінації лікарських засобів у даному випадку?

Спостерігається синергізм.

*Що таке синергізм?*

Найбільш широко використовується препарат бісептол. У різних країнах випускається під різними торговими назвами (ко-тримаксозол, бактрим, септрим, лідатрим, сульфатон та інші).

В склад бісептолу входить сульфаніламід, сульфаметоксазил (СА середньої тривалості дії) і триметоприм. В чому полягає синергізм? Ці речовини пригнічують синтез фолієвих кислот на різних стадіях і тому активність препарату збільшується на відміну від інших сульфаніламідів він проявляє бактироцидну дію, що забезпечує антимікробний ефект подібний до антибіотиків.

Загальними показниками до застосування сульфамідних засобів, що добре всмоктуються в ШКП, незалежно від тривалості дії, є такі інфекційні хвороби, як пневмонія, сепшис, менінгіт, гонорея, ангіни, отити, тощо. Лікування інфекцій сечовидільної системи ефективніше тим препаратам, які виділяються з сечею в незмінному вигляді, зокрема дросульфан, бісептол.

Засоби, які не всмоктуються в ШКТ (фталазія, фтазин) застосовуються при кишечник інфекціях.

Сульфаніламіди використовуються місцево у вигляді присипок (стрептоцид), мазей, при інфекціях шкіри і слизових оболонок, ранах і виразках.

Існують також сульфаніламіди для інгаляційного застосування, зокрема “Інгаліпт”, до складу якого входять стрептоцид і нарсольфазол. Застосовують при фарингіті, стоматитах.

Комбіновані препарати (бісептолу) використовують при лікуванні багатьох інфекційних захворюваннях і ускладненнях як гострих, так і хронічних. (органів дихання, ШКТ, сечовидільної системи).

Тріумф, що супроводив клінічне застосування сульфаніламідів у перші після відкриття їхніх лікувальних властивостей був затьмарений в 1937рг. Появою повідомлень про ускладнення лікування хворих білим стрептоцидом. Згодом у міру відкриття нових сульфаніламідів і розширення сфери клінічного застосування їх, було описано багато випадків ускладнення лікування тим чи іншим препаратом.

Яка ж побічна дія їх? З чим вона пов’язана? Що таке біотрансформація? За рахунок чого вона здійснюється? Яких реакцій?

1. Сульфаніламіди перетворюються в печінці за рахунок реакцій ацетилювання. Ацетильні форми зв’язуються з білками сильніше, погано проникають в тканини і не дають протимікробної дії, але добре виводяться нирками і не піддаються реапсорбії. Ацетильні форми погано розчинні у воді, особливо у кислому середовищі сечі і випадають у вигляді кристалів, приводить до ускладнень. Кристали, що випадають в осад, подразнюють нирки і спостерігається біль у попереку, різь при сечовипусканні.

Для профілактики цього ускладнення під час лікування сульфаніламідами необхідно їх запивати великою кількістю рідини лужної реакції (боржомі, розчин натрію гідрокарбонату – понад 2 ч. на добу зверх звичайного раціону).

1. Тривалий прийом сульфаніламідів у великих дозах може привести до недостатності вітамінів, в основному групи В, тому що подавляють нормальну мікрофлору кишечника, порушується всмоктування вітамінів. Тому при тривалому лікуванні (7-14 днів) для профілактики потрібно призначити вітаміни групи В, в першу чергу тіамін, кислоту нікотинову.
2. Не дивлячись на високу вибіркову дію, сульфаніламіди можуть проявляти токсичну дію на кровотворення, нервову систему і інші органи. Пригнічуюча дія на кровотворення пояснюється з порушення всмоктування і зменшенням фолієвої кислоти. Тому введення в організм фолієвої кислоти можна рахувати профілактичним заходом. При тривалому лікуванні СА необхідно систематично проводити аналіз крові. При значному зменшенні кількості форменних елементів крові – сульфаніламіди необхідно відмінити.
3. Наслідком токсичної дії СА на ЦЖ може бути нудота, блювота, головний біль, головокружіння (це пов’язано з метоболізмом СА). А також причиною можуть бути шлунково-кишкові розлади.
4. При прийомі СА можуть виникати алергічні реакції.

Сульфаніламідні препарати короткої дії викликають негативні реакції частіше, ніж препарати тривалої дії, тому що вони призначаються в більших дозах. Поряд з цим побічні ефекти сульфаніламідів тривалої дії можуть бути більш стійкими, довготривалими, тому що з організму виділяються повільно.

Для забезпечення успіху в лікуванні хворого потрібно враховувати всі фактори. Старе правило “Лікувати не хворобу а хворого”, а саме потрібно раціональне застосування хіміотерапевтичних засобів.

Повільніше розвивається стійкість (розистентність) мікроорганізмів до комбінованих препаратів.

Головним заходом, який знижує виникнення резистентних станів організму є раціональна хіміотерапія антимікробними засобами. Особливо небезпечне неправильне дозування і необгрунтована відміна хіміотерапевтичних засобів, що частіше спостерігається при самолікуванні. (Засоби повинні відпускатися тільки по рецептах, пояснити хворому про правильне споживання СА).

При лікуванні хіміотрерапевтичними засобами важливу роль відіграють захисні сили організму, тому при прийомі цих засобів необхідно вживати стимулюючі засоби, які підвищують захисні сили організму.

На прикладі сульфаніламідних засобів можна прослідкувати як вирішується основне завдання фармакології.

*А яке основне завдання фармакології?*

Це вивчення взаємозв’язку між будовою лікарських засобів і їх дією на організм, з метою одержання більш ефективних засобів.

*Що включає в себе поняття ефективність засобу?*

Це збільшення активності препарату і зменшення його побічної дії..

В зв’язку з тим, що перші одержані СА діють не тривало, швидко виводяться з організму (стрептоцид, норсульфазол, етазол та ін.), і тому потрібно використовувати великі дози (по 0,5 через 4-6 год); крім того у деяких мікроорганізмах швидко виробляється сульфаніламідостійкість, а ще збільшування доз приводять до більшої токсичності. В зв’язку з цим почалася робота по створенню сульфаніламідів пролонгованої дії. Ці засоби, зберігаючи структуру n-амінобензолсульфааміду відрізняються характером радикалів. Так були створені сульфопіридазин, сульфамонометоксин, сульфадиметоксин – препарати продовженої дії.

H2N - - SO2N - - OCH3

сульфапіридазин

H2N - - SO2N - - OCH3

сульфамонометксин

H2N - - SO2N - - OCH3

сульфадиметоксин

Ці засоби, на відміну від сульфаніламідів нетрилової дії мають ту перевагу, що створюють високі концентрації в крові довго затримуються в організмі, що дозволяє знизити дози їх прийому. Це в свою чергу значно зменшує можливість небажаних явищ. Як видно з формули, що всі препарати тривалої дії мають метоксильну групу (ОСН3) в гетероциклічному ядрі. Вважають, що метоксигрупа збільшує зв’язування з білками плазми, що і обумовлює тривалу дію препарату.

Отже, підводячи підсумок заняття, ми бачимо, що сульфаніламіди не втратили значення у лікуванні різних інфекційних хвороб. Кожний раз при одержанні нових сполук відкриваються все нові і нові закономірності зв’язку хімічної структури з фармакологічною дією, відкриваються нові шляхи цілеспрямованого синтезу. І цим самим ми змінюємо властивості препаратів у бажаному напрямку, одержуючи більш ефективніші лікувальні засоби.

***3. Заключний етап лекції***

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № п/п | Завдання | Час, год. | Література | | Вказівки до завдання |
| Основна | Додаткова |
| 3.1 | З лекції | 2 | М.Д.Гаєвий. Фармакологія. С.231-232, 244-246  В.В.Ряженов Фармакологія С.286-287, 308-314  М.П.Скакун, К.А.Посохова Основи фармакології з рецептурою  С.382-388 | Г.А.Мелентьева, Л.А.Антонова Фармацевтическая химия  С.241-247  М.Д.Машковский Лекарственные средства | Почитайте текст лекції і відтворіть її зміст з кожного пункту плану. Ознайомтесь з текстом основної і додаткової літератури, запам’ятайте матеріал, якого немає в лекції |
| 3.2 | З самостійної роботи по темі: “Похідні нітрофура-ну і 8-окси-хіноліну” | 1 | В.В.Ряженов Фармакологія С.314-318  М.Д.Гаєвий. Фармакологія.  С. 246-248 |  |  |