

Противовирусные и противогрибковые препараты

д.м.н., профессор

Ларионов Л.П.

- Создание противовирусных средств – одна из наиболее сложных задач химиотерапии инфекций. Это связано с тем, что РНК и ДНК содержащие вирусы являются облигатными внутриклеточными паразитами.
- В процессе размножения вирусы в основном используют аппарат биосинтеза клеток макроорганизма, определенным образом модифицируя его.

В связи с этим крайне трудно находить избирательно действующие средства, которые поражали бы вирусы, не повреждая клеток «хозяина». Однако некоторые вирусы (например, вирусы простого герпеса, вирус опоясывающего лишая и др.) после проникновения в клетки индуцируют образование своих ферментов, которые могут отличаться от аналогичных ферментов самой клетки.

- К числу таких ферментов относится, например, ДНК-полимераза. Так, ациклогуанозин (ацикловир), проникая в клетку, фосфорилируется и в виде трифосфата угнетает ДНК-полимеразу вируса простого герпеса (в большей степени, чем ДНК-полимеразу клетки). Кроме того, это соединение встраивается в ДНК вируса.
- Вирусы, как вы уже знаете – облигатные внутриклеточные паразиты, репликация полностью зависит от процессов синтеза ДНК, РНК и белков в клетке «хозяина».

Репликация (англ. replication – копирование, воспроизведение) – процесс образования реплики.

РЕПЛИКАЦИЯ ВИРУСОВ ВКЛЮЧАЕТ НЕСКОЛЬКО ЭТАПОВ:

-АДСОРБЦИЯ НА КЛЕТКЕ; -
ПРОНИКНОВЕНИЕ В КЛЕТКУ;

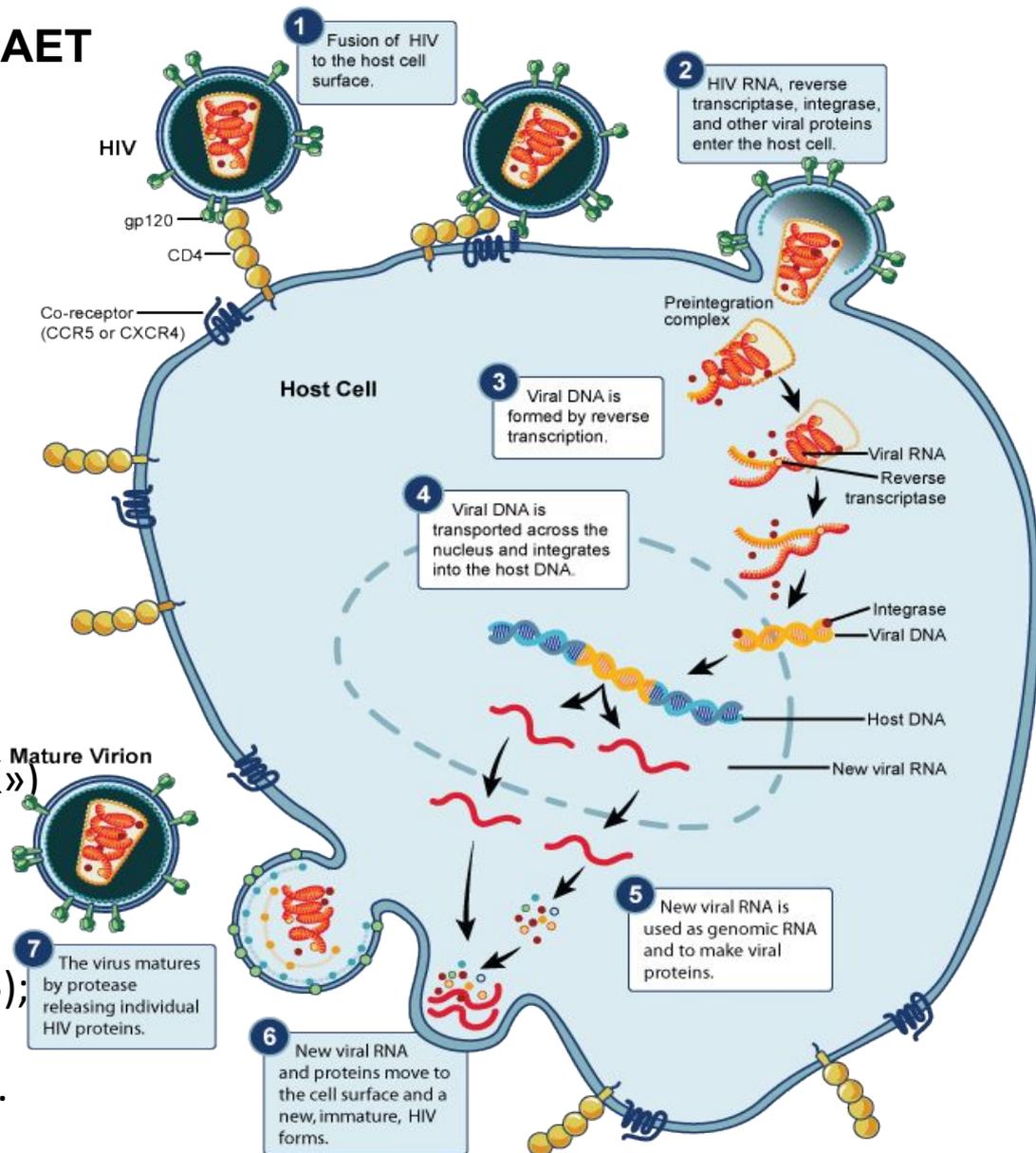
-СИНТЕЗ «РАННИХ»
НЕСТРУКТУРНЫХ БЕЛКОВ-
ферментов (НАПРИМЕР,
ПОЛИМЕРАЗ НУКЛЕИНОВЫХ
КИСЛОТ);

-СИНТЕЗ РНК ИЛИ ДНК;

-СИНТЕЗ КОНЕЧНЫХ («ПОЗДНИХ»)
СТРУКТУРНЫХ БЕЛКОВ;

-«СБОРКА» (СОЗРЕВАНИЕ)
ВИРУСНЫХ ЧАСТИЦ ВИРИОНОВ);

-ВЫХОД ПОСЛЕДНИХ ИЗ КЛЕТКИ.



- В связи с этим многие химические вещества (соединения), тормозящие репликацию вирусов, и так же угнетают некоторые функции клеток «хозяина» и вызывают выраженные токсические эффекты.
- Поэтому вещества, нарушающие репликацию вирусов, должны использоваться до начала заболевания в качестве мер химиопрофилактики.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

Классификация по спектру действия:

I. Действующие на ДНК-содержащие вирусы:

1. Действующие на герпесвирусы (ацикловир, идоксуридин, видарабин).
2. Действующие на гепаднавирусы (интерфероны).
3. Действующие на поксвирусы (метисазон).

II. Действующие на РНК-содержащие вирусы:

1. Действующие на ортомиксовирусы (мидантан, ремантадин, арбидол).
2. Действующие на ретровирусы (зидовудин).

III. Действующие как на РНК- так и на ДНК-содержащие вирусы (оксолин, интерферон).

Классификация по химическому строению:

- **I. Синтетические средства:**
 1. Производные нуклеозидов (ацикловир, видарабин, идоксуридин, зидовудин).
 2. Производные адамантана (мидантан).
 3. Производные тиосемикарбазона (метисазон).
- **II. Аналоги эндогенных противовирусных веществ (интерферон).**

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

1. Аналоги нуклеозидов - зидовудин, ацикловир, видарабин, ганцикловир, трифлуридин, идоксуридин;
2. Производные пептидов - саквинавир;
3. Производные адамантана - мидантан, ремантадин;
4. Производные индолкарбоновой кислоты - арбидол;
5. Производные фосфомуравьиной кислоты - фоскарнет;
6. Производные тиосемикарбазона - метисазон.

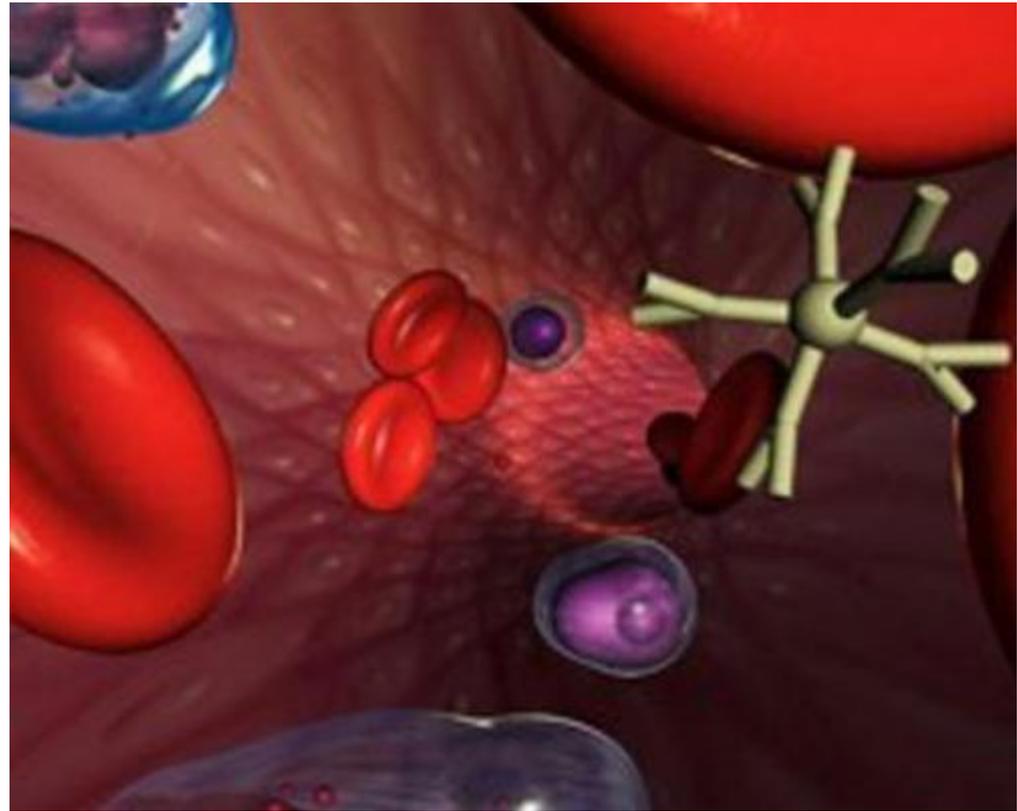
БИОЛОГИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА, ПРОДУЦИРУЕМЫЕ КЛЕТКАМИ МАКРООРГАНИЗМА - интерфероны.

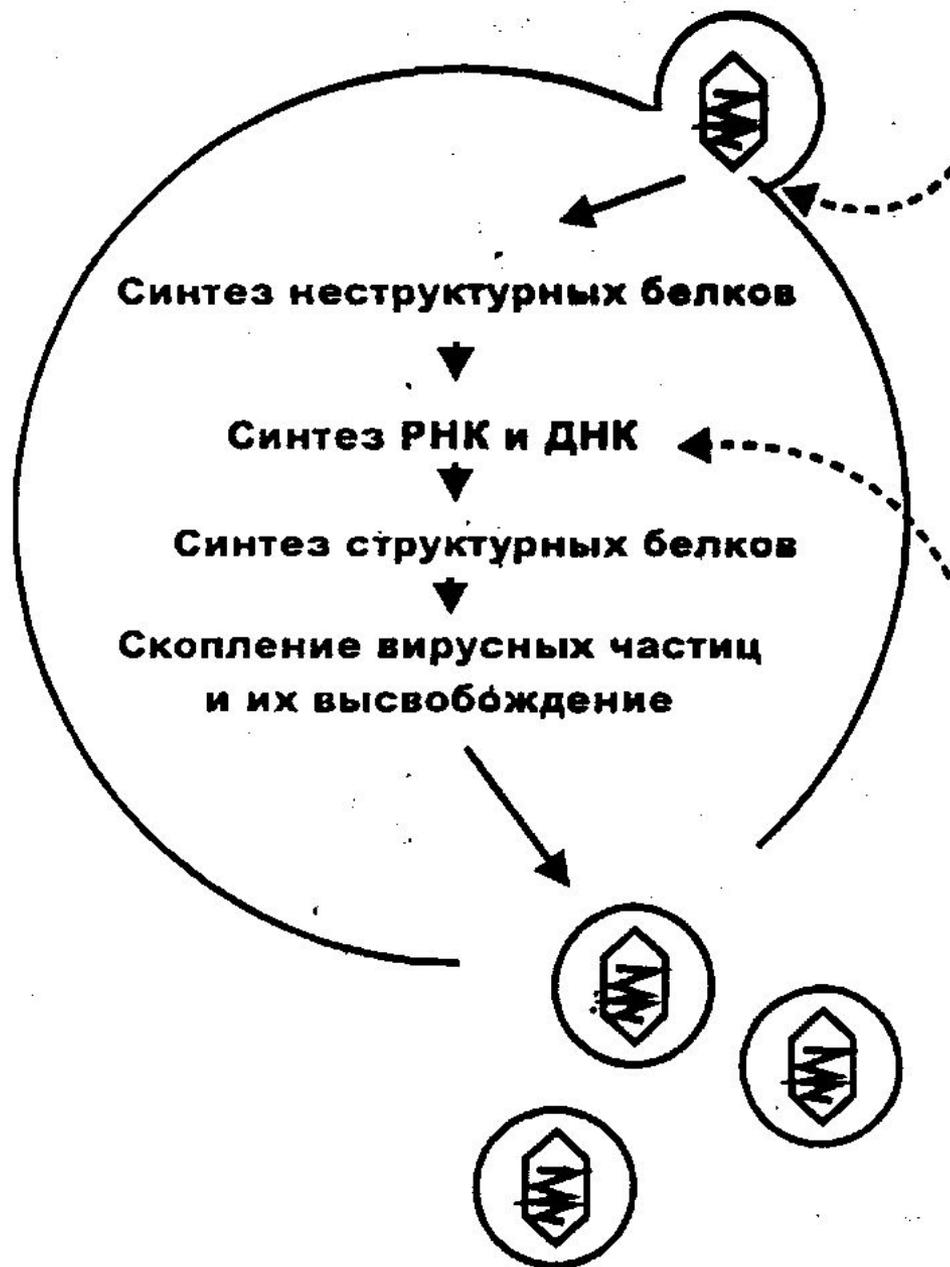
Направленность действия противовирусных средств может быть разной и касаться разных стадий взаимодействия вируса с клеткой

Так, известны вещества, которые угнетают:

1. Адсорбцию вируса на клетке и/или проникновение его в клетку (гамма-глобулин);
2. Процесс высвобождения («депротеинизации») вирусного генома (мидантан, ремантадин);
3. Синтез «ранних» вирусных белков-ферментов (гуанидин);
4. Синтез нуклеиновых кислот (зидовудин, ацикловир, видарабин, идоксуридин и другие аналоги нуклеозидов);
5. Синтез «поздних» вирусных белков (саквинавир);
6. «Сборку» вирионов (метисазон).

Кроме того, попадая в организм, вирусы вызывают образование клетками биологически активного гликопротеина интерферона и включение гуморальных и клеточных звеньев иммунитета. Вирусные белки, являясь сильными антигенами, вызывают образование антител, нейтрализующих действие вируса. Создание лекарственных средств, стимулирующих биосинтез интерферона и антителообразование, также перспективно в борьбе с вирусными инфекциями.





Противовирусные средства

УГНЕТАЮЩИЕ ПРОНИКНОВЕНИЕ ВИРУСА В КЛЕТКУ

Амантадин
Гамма-глобулин

УГНЕТАЮЩИЕ СИНТЕЗ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Ацикловир
Ганцикловир
Идоксуридин
Трибавирин
Фоскарнет
Зидовудин

ИНГИБИТОРЫ ВИЧ-ПРОТЕАЗЫ

Сахинавир
Ритонавир

Показания к применению ряда противовирусных препаратов

Семейство вирусов	Вирусы/заболевания	Препарат
ДНК-СОДЕРЖАЩИЕ ВИРУСЫ		
Герпесвирусы	<p><u>Вирус простого герпеса</u> Герпес кожи, слизистых оболочек, половых органов, Герпетический энцефалит Герпетический кератит</p>	Ацикловир, валацикловир, фоскарнет, видарабин рифлуридин, идоксуридин
	<p><u>Цитомегаловирусы</u> Ретинит, колит, пневмония и др</p>	Ганцикловир, фоскарнет, витравен
	<p><u>Вирус varicella zoster</u> Опоясывающий лишай, ветряная оспа</p>	Ацикловир, фоскарнет
Поксвирусы	<p><u>Вирус натуральной оспы</u> оспа</p>	Метисазон
Гепаднавирусы	<p><u>Вирусы гепатита В и С</u> Хронический активный гепатит</p>	Интерферон— α-2Б

Семейство вирусов	Вирусы/заболевания	Препарат
РНК-СОДЕРЖАЩИЕ ВИРУСЫ		
Ретровирусы	Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ, HIV) ВИЧ-инфекция (включая СПИД)	Зидовудин, диданозин, зальцитабин, ставудин, саквинавир, ритонавир, индинавир, нельфинавир, невирапин, делавирдин
Ортомиксовирусы	Вирусы гриппа Грипп: Вирус типа А Вирус типа А и В	Ремантадин, мидантан (амантадин) Арбидол, занамивир, осельтамивир, рибавирин
Парамиксовирусы	Респираторно-синцитиальный вирус Бронхиолит, пневмония	Рибавирин

Сравнительная характеристика противовирусных средств

Препарат (путь введения)	Спектр действия	Механизм действия	Показания	Побочные эффекты
РЕМАНТАДИН (внутрь)	РНК-Содержащие вирусы (миксовирусы, в т. ч. гриппа)	Затрудняет прохождение вируса в клетку хозяина; Ингибирует высвобождение вирусного генома	Профилактика гриппа А	Местнораздражающее; бессонница, кумуляция, диспепсические расстройства, сонливость, депрессия, кожная сыпь
ОКСОЛИН (мазь -местно)	Вирусы гриппа, аденовирусы	Блокирует места связывания вируса с мембраной клетки; взаимодействует с Гуаниновым компонентом ДНК и тормозит ее репликацию	Аденовирусный конъюнктивит, Герпетический кератит опоясывающий лишай, вирусные риниты, профилактика гриппа	Местнораздражающее действие
ИДОКСУРИДИН (глазные капли)	Вирус простого герпеса	Аналог тимидина: Встраивается в ДНК и подавляет ее репликацию	Герпетические инфекции в офтальмологии	Раздражение, отек век. Нельзя - для резорбтивного действия (вызывает

<p>Препарат (путь введения)</p>	<p>Спектр действия</p>	<p>Механизм действия</p>	<p>Показания</p>	<p>Побочные эффекты</p>
<p>АЦИКЛОВИР (зовиракс) (внутри, в/в, местно)</p>	<p>Вирус простого и опоясывающего герпеса</p>	<p>Производное гуанина; фосфодируется до трифосфата и ингибирует ДНК-полимеразу вируса</p>	<p>Простой герпес (поражение глаз, гениталий); опоясывающий герпес; Герпетические поражения легких, герпетический менингит; ветряная оспа при угрозе осложнений</p>	<p>Местнораздражающее; при в/в введении нарушение функции почек, спутанность сознания, падение АД; повышение активности ферментов печени; тошнота, рвота</p>
<p>ВИДАРАБИН (арабинозид) (в/в, глазные капли)</p>	<p>Простой и Опоясывающий герпес, гепатит В</p>	<p>Фосфорилируясь до трифосфата, Ингибирует вирусную ДНК-полимеразу</p>	<p>Герпетический энцефалит, Опоясывающий лишай, Герпетический керато конъюнктивит, Вирусный гепатит</p>	<p>Кожная сыпь; диспепсия, бред, тремор, психоз, тромбофлебиты, панцитопения, местное раздражение</p>
<p>ИНТЕРФЕРОНЫ (интерферон, виаферон, реаферон) (в/в, в/м, п/к, местно)</p>	<p>Не специфичны</p>	<p>Повышают устойчивость клетки к вирусу, стимулирует синтез Клеткой ферментов, ингибирующих РНК и трансляцию в вирусный белок</p>	<p>Профилактика гриппа, герпетический кератит, герпетические поражения кожи, половых органов, ОРЗ, ОРВИ, опоясывающий лишай, вирусный гепатит</p>	<p>Повышение температуры тела, эритема и болезненность на месте введения, угнетение кроветворения (в больших дозах)</p>

Препарат (путь введения)	Спектр действия	Механизм действия	Показания	Побочные эффекты
ЗИДОВУДИН (азидотимидин, ретровир) (внутрь, в/в)	Ретровирусы (ВИЧ), Вирус гепатита В	Аналог тимидина. Фосфорилируется до трифосфата и встраивается в вирусную РНК-зависимую ДНК-полимеразу (обратную транскриптазу), подавляя репликацию ДНК вируса	ВИЧ-инфекция (бессимптомная и СПИД), профилактика передачи ВИЧ от матери к плоду	Угнетение кроветворения, гепатотоксическое действие, атрофия и Слабость мышц, нарушение координации, нистагм, судороги, тошнота, рвота

Противоретровирусные препараты, эффективные при лечении ВИЧ, представлены следующими группами:

1. ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ:

А. Нуклеозиды - зидовудин, диданозин, зальцитабин, ставудин;

Б. Ненуклеозидные соединения - невирапин, делавирдин, эфавиренц.

ИНГИБИТОРЫ ВИЧ-ПРОТЕАЗЫ: индинавир, ритонавир, саквинавир, нельфинавир.

**Противогрибковые препараты
(Антимикотики,
Антифунгальные препараты)**



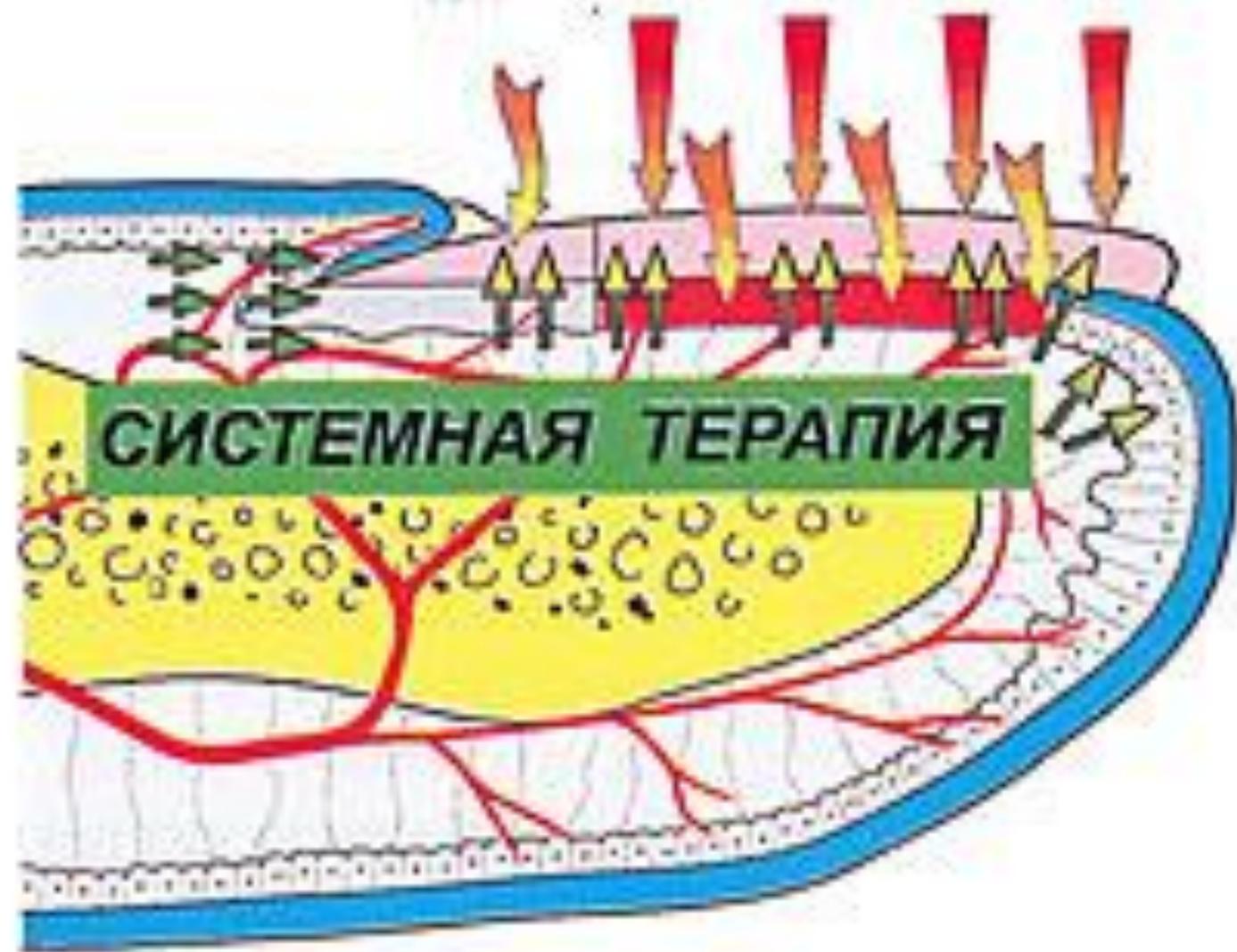
Рис. 1. Нормотрофический тип
онихомикоза

Рис. 2. Гипертрофический тип
онихомикоза



Лечение заболеваний, вызванных патогенными или условно-патогенными грибами (микозы, от греч. *mykos* – гриб), в последние годы осуществляется рядом лекарственных средств, различных по происхождению (природные или синтетические), механизму действия, показаниям к применению (местные или системные инфекции) и способом использования (наружно, перорально, парентерально).

МЕСТНАЯ ТЕРАПИЯ



Основными современными противогрибковыми препаратами являются:

- Антибиотики (гризеофульвин, амфотерицин В, нистатин и др.);
- Синтетические соединения – «азолы» - производные имидазола и триазола (клотримазол, кетоконазол, миконазол, интраконазол).
- Также производные N - метилнафталина (тербинафин, нафтифин и т.д.)
- Противогрибковые препараты местного действия (резорцин, производные

2. Средства, применяемые при лечении заболеваний, вызванных патогенными грибами:

2.1. При системных или глубоких микозах (кокцидиоидомикоз, паракокцидиоидомикоз, гистоплазмоз, криптококкоз, бластомикоз):

- Анибиотики (амфотерицин В, микогептин);
- Производные имидазола (миконазол, кетоконазол);
- Производные триазола (итраконазол, флуконазол).

2.2. При эпидермомикозах (дерматомикозах):

- Антибиотики (гризеофульвин);
- Производные N-метилнафталина (тербинафин-ламазил, тербизил);
- Производные нитрофенола (нитрофунгины);
- Препараты йода (раствор йода спиртовой, калия йодид).

3. Средства, применяемые при лечении заболеваний, вызванных условно-патогенными грибами (например, кандидамикозе):

- Антибиотики (нистатин, леворин, амфотерицин В);
- Производные имидазола (миконазол, клотримазол);
- Бис-четвертичные аммониевые соли (декамин).

- При системных микозах (гистоплазмозе, криптококкозе, бластомикозе, кокцидиоидомикозе) один из лечебных препаратов – амфетерицин В (амфостатин, фунгизон). Он является полиеновым антибиотиком, продуцируемым *Streptomyces nodosum*.
- Фунгистатический эффект связан с нарушением проницаемости клеточной мембраны грибов и её транспортных функций.

- Избирательность противогрибкового действия амфотерицина В обусловлено тем, что он связывается с основным липидом клеточной стенки грибов эргостеролом (в клетках человека и бактерий основным липидом является холестерин).
- Препарат вводят в/в; в полости тела, ингаляционно и используют местно. Из организма выводится почками. Выделение препарата происходит очень медленно (за неделю 20-40%, проявляется материальная кумуляция).

- Этот препарат высокотоксичный.
Побочные эффекты – диспептические расстройства, лихорадка, снижение АД, нефротоксичность, анемия, гипокалиемия. нейротоксические нарушения, тромбофлебит, аллергические реакции.
- Лечение проводят в стационаре!

- Близок к амфотерицину В по химической структуре и противомикробному спектру являются антибиотик Микогептин. Этот препарат назначают внутрь и наружно.
- Производные имидазола и триазола, применяются для лечения системных микозов, изменяют синтез эргостерола клеточной мембраны грибов. Это нарушает функцию клеточной мембраны и угнетает репликацию грибов.

- К этой группе относятся: миконазол (вводят в/в, энтерально) показан при кандидомикозе, криптококкозе, паракокцидиомикоз, бластомикозе, диссеминированном кандидомикозе; местно при поражениях слизистой оболочки влагалища кандидами, при дерматомикозах.
- Кетоконазол принимают внутрь при бластомикозе, гистоплазмозе, паракокцидиомикозе, онихомикозе.
- Обладает гепатотоксичностью.

- Из производных триазола для лечения системных микозов используют Флуконазол, итраконазол.
- Флуконазол (дифлукан, максосиет) хорошо всасывается при энтеральном пути введения.
- Выделяется почками в неизмененном виде.
- Применяют при менингите, вызванном грибами (например, при криптококкозе), при кокцидиоидомикозе, кандидамикозе.
- Побочные эффекты. Диспептические явления, угнетает функцию печени, кожные высыпания.

- Итраконазол назначается внутрь. Выделяется почками.
- Применяется при гистоплазмозе, бластомикозе, концидиоидмикозе, кандидамикозе.
- Побочные эффекты. Диспептические расстройства, головная боль, головокружение, угнетение функций печени, аллергические реакции.
- Препараты, применяемые для лечения дерматомикозов:
- Гризеофульвин (грицин, грифульвин) продуцируется *Penicillium griseofulvum*.

- Фунгистатическое действие гризеофульвина, по-видимому, связано с угнетением синтеза нуклеиновых кислот.
- Из ЖКТ препарат всасывается хорошо. Через 4-5ч в крови обнаруживается максимальная концентрация вещества.
- Гризеофульвин накапливается в значительных количествах в клетках, формирующих кератин, поэтому образующийся роговой слой кожи, волосы и ногти приобретают устойчивость по отношению к грибам – дерматомицетам.

- Выделяется из организма медленно. Через 20 ч выделяется 50%.
- Назначают внутрь ; местно в виде мази с ДМСО.
- Синтетический препарат – Тербинафин (ламизил, тербизил) – он ингибирует синтез эргостерола, необходимого для формирования клеточной стенки грибов.
- Назначают внутрь. Накапливается в коже, подкожной жировой ткани, ногтевых пластинах.
- Метаболизируется в печени.
- Показан при анихомикозе (поражении ногтей), активен и при других видах грибков.

- Местно при лечении грибковых заболеваний кожи используют ряд ЛС: миконазол, клотримазол, мазь цинкундан, ундецин, микосептин, нитрофунгин, препараты йода и др.
- Для лечения кандидозов часто используют нистатин (фунгистатин, микостатин). Механизм действия связан с нарушением проницаемости клеточной мембраны грибов типа *Candida*.
- Назначают внутрь. Всасывается плохо.

- Леворин относится к антибиотикам полиеновой группы. Продуцируется *Streptomyces levoris*.
- Клотримазол – производное имидазола.
- Декамин для лечения кандидамикозов. Назначают под язык карамель и местно мазь.