

Лекция

Сульфаниламидные, противовирусные и противогрибковые препараты

Д.м.н., профессор

Л.П.Ларионов

План к лекции

- Особенности фармакотерапии и химиотерапии
- Основные положения (требования) химиотерапии
- Сульфаниламидные препараты
- ПРОТИВОВИРУСНЫЕ препараты
- ПРОТИВОГРИПКОВЫЕ препараты

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ И ХИМИОТЕРАПИИ

- ФАРМАКОТЕРАПИЯ ВКЛЮЧАЕТ ДВА ФАКТОРА:
- МАКРООРГАНИЗМ,
- ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ВЕЩЕСТВО.
- ХИМИОТЕРАПИЯ ВКЛЮЧАЕТ ТРИ ФАКТОРА:
- МАКРООРГАНИЗМ,
- МИКРООРГАНИЗМ В МАКРООРГАНИЗМЕ (ИЛИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ КЛЕТКА),
- ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ВЕЩЕСТВО.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ (ТРЕБОВАНИЯ) ХИМИОТЕРАПИИ:

- ДИАГНОСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА;
- РАННЕЕ НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ;
- ПОДБОР ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ;
- ВЫБОР ПУТЕЙ ВВЕДЕНИЯ;
- ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МАКРО- И МИКРООРГАНИЗМОВ К ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ;
- ДОСТАТОЧНО ВЫСОКИЕ ДОЗЫ ХИМИОПРЕПАРАТОВ (УДАРНЫЕ ДОЗЫ ДЛЯ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ВЕЩЕСТВ);
- РИТМИЧНАЯ ЧАСТОТА ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ В ОРГАНИЗМ В ТЕЧЕНИЕ СУТОК;
- ЛЕЧЕНИЕ КУРСОВОЕ;
- МОЖЕТ НАБЛЮДАТЬСЯ ИНТОКСИКАЦИЯ ЭНДОТОКСИНАМИ;
- КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВНУТРИ ГРУПП ХИМИОПРЕПАРАТОВ И МЕЖГРУППОВОЕ;
- КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ;
- СОЗДАНИЕ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ХИМИОПРЕПАРАТА В МАКРООРГАНИЗМЕ;
- НЕ СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИХ ПРАВИЛ МОЖЕТ РАЗВИТЬСЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ.

ВИДЫ УСТОЙЧИВОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ВЕЩЕСТВАМ И ЗНАЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ БАРЬЕРОВ:

- **ПЕРВИЧНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ,**
- **ВТОРИЧНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ ПРИ НЕПРАВИЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ,**
- **БИОЛОГИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ.**

Виды действия сульфаниламидных соединений на микроорганизмы:

- **бактериостатическое,**
- **бактерицидное.**

Жизненно важные функции для микробной клетки:

- **дыхание,**
- **питание,**
- **деление,**
- **рост и размножение.**

ТРЕБОВАНИЯ К ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ:

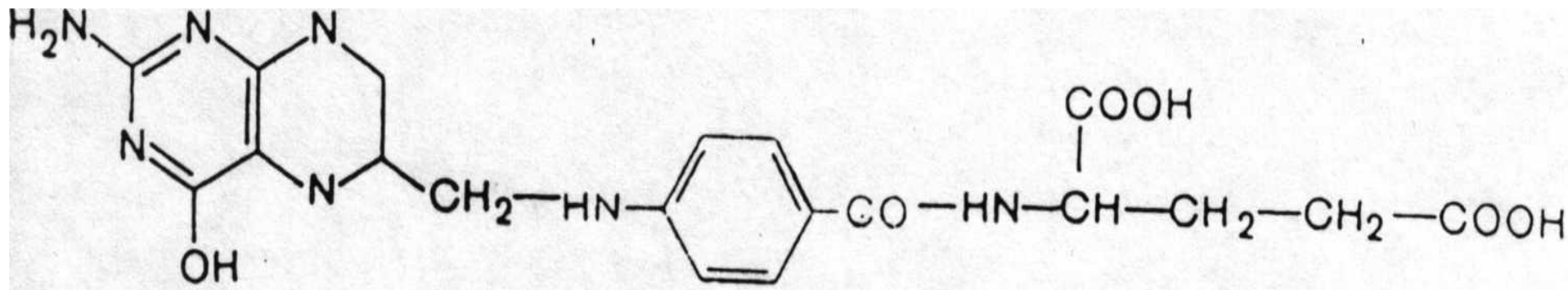
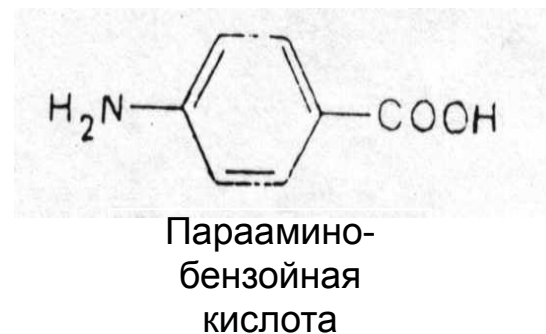
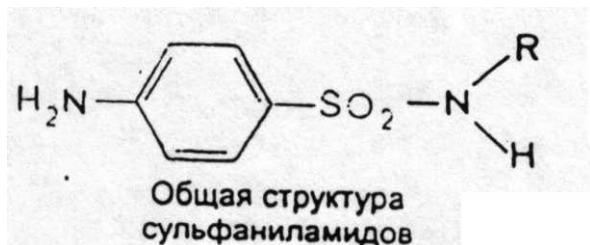
- **СПЕЦИФИЧНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ НА ПАТОГЕННУЮ МИКРОФЛОРУ;**
- **НЕОБХОДИМО, ЧТОБЫ ХИМИОПРЕПАРАТ НЕ ТОЛЬКО ОКАЗЫВАЛ АНТИМИКРОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ, НО И СТИМУЛИРОВАЛ ЗАЩИТНЫЕ РЕАКЦИИ МАКРООРГАНИЗМА;**
- **ПРИ ГИБЕЛИ МИКРООРГАНИЗМОВ ХИМИОПРЕПАРАТ ДОЛЖЕН БЫТЬ НЕЙТРАЛИЗАТОРОМ ТОКСИНОВ.**

ТЕРМИНОЛОГИЯ:

- **СУЛЬФАНИЛАМИДЫ,**
- **СУЛЬФАМИДЫ,**
- **СУЛЬФОНАМИДЫ.**

СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ХИМИЧЕСКИ ЯВЛЯЮТСЯ ПРОИЗВОДНЫМИ СУЛЬФАНИЛАМИДА (АМИДА СУЛЬФАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ).

Химическая структура дигидрофолиевой кислоты



Дигидроптери-
динил

Параамино-
бензоил

Глутаминовая
кислота

Дигидрофолиевая кислота

- МЕТАБОЛИТ микробной клетки ПАБК. Она необходима для построения фолиевой и дигидрофолиевой к-ты.
- Дигидрофолиевая к-та превращается под влиянием редуктазы в тетрагидрофолиевую к-ту. А эта тетрагидрофолиевая к-та выполняет роль кофермента. Данный кофермент участвует в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований. И как вам известно из биохимии эти основания являются предшественниками нуклеиновых кислот (ДНК и РНК).
- Бактериальная клетка осуществляет синтез дигидрофолиевой к-ты из ПАБК, глутаминовой кислоты и производного дигидроптерина (2-амино-4-окса-6-оксиметил-ди-гидроптерина).
- Таким образом, фолиевая к-та состоит из остатков ПАБК, глутаминовой к-ты и птеридина.

- Под влиянием сульфаниламидных препаратов нарушается синтез фолиевой к-ты и как следствие этого нарушается образование пуриновых и пиримидиновых оснований, необходимых для построения нуклеиновых к-т, без которых рост и размножение микроорганизмов невозможен.
- Однако для вытеснения одной части ПАБК необходимо 1600 частей стрептоцида, 100 частей сульфазина и сульгина, 26 частей норсульфазола.
- Эти высокие концентрации являются свидетельством того, что чувствительность микробной клетки выше к ПАБК, чем к сульфаниламидам. Однако так, или иначе бактерия получает камень вместо хлеба.
- Окончательная гибель микробной клетки происходит за счет активизации иммунной системы макроорганизма.

Показания к назначению сульфаниламидных препаратов

- Бактериальные инфекции уха – отиты, горла, носа, верхних дыхательных путей, легких, фарингиты, трахеиты, бронхиты, бронхопневмонии, пневмонии.
- Бактериальные инфекции шлаковыводящих и мочевыводящих путей (холециститы, холангиты, циститы, простатиты, пиелиты, пиелонефриты).
- Дизентерия, бактериальные колиты и энтероколиты, сальмонеллезы, брюшной тиф.
- Различные формы гнойной бактериальной инфекции.
- Гнойные менингиты, в первую очередь менингококковые.
- Скарлатина.
- Рожистое воспаление.
- Трахома.
- Токсоплазмоз.
- Лепра.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО СКОРОСТИ ВСАСЫВАНИЯ И ВЫДЕЛЕНИЯ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- 1. СУЛЬФАНИЛАМИДЫ, БЫСТРО ВСАСЫВАЮЩИЕСЯ И БЫСТРО ВЫВОДЯЩИЕСЯ ИЗ ОРГАНИЗМА: УРОСУЛЬФАН, СУЛЬФАЦИЛ-НАТРИЙ, СТРЕПТОЦИД, НОРСУЛЬФАЗОЛ, ЭТАЗОЛ, СУЛЬФАЗИН.**
- 2. ОТНОСИТЕЛЬНО БЫСТРО ВСАСЫВАЮЩИЕСЯ И МЕДЛЕННО ВЫВОДЯЩИЕСЯ: СУЛЬФАДИМЕЗИН, СУЛЬФАЗИН, ЭТАЗОЛ.**
- 3. МЕДЛЕННО И НЕПОЛНО ВСАСЫВАЮЩИЕСЯ: СУЛЬГИН, ФТАЛАЗОЛ, ФТАЗИН.**

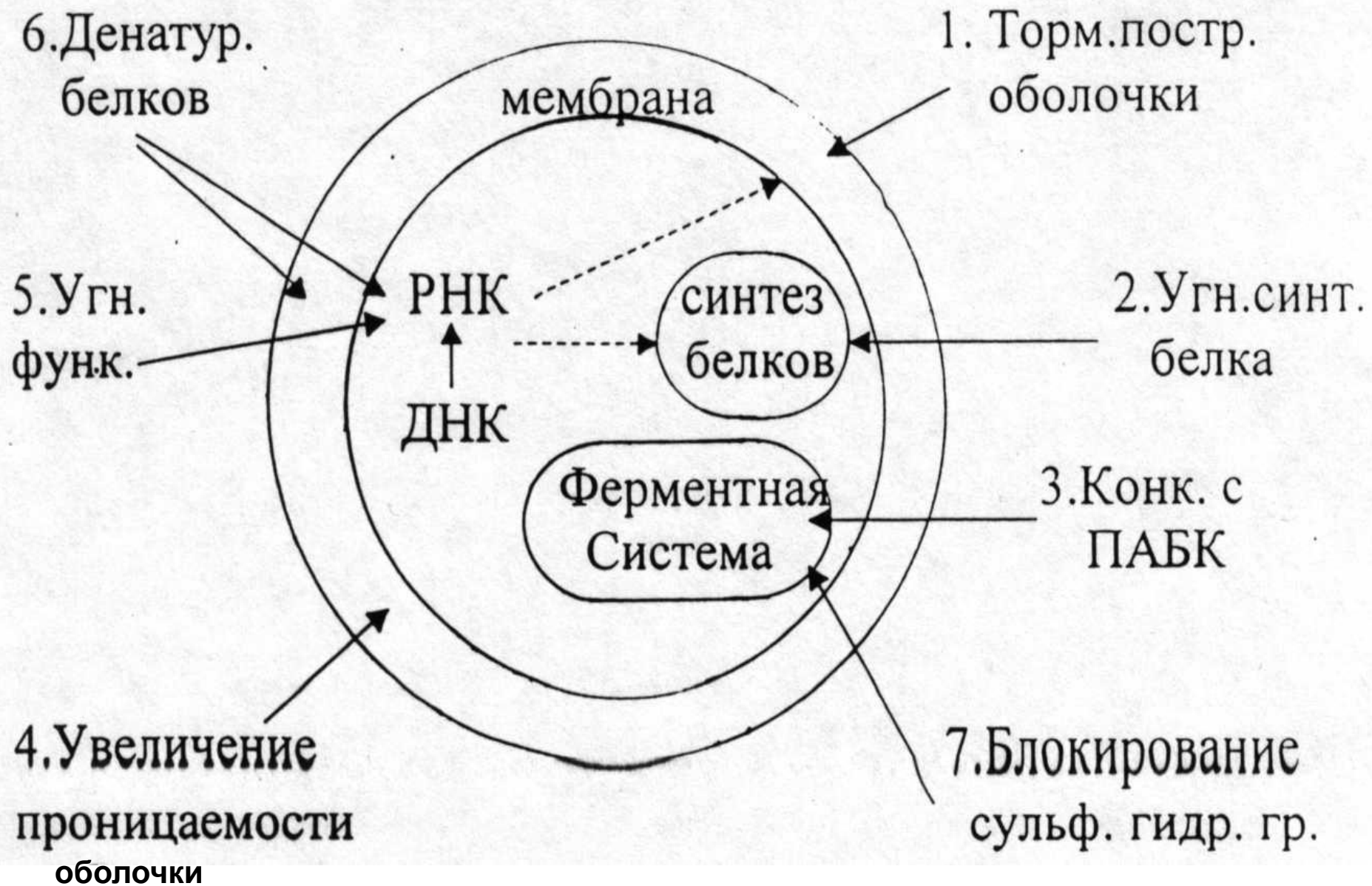
КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ

Короткого действия (4-6 ч)	Средней продолжительности (6-8 ч)	Длительного действия (24-48 ч)	Сверхдлительного действия (7-10 дн.)
Стрептоцид Сульфацил-натрий Норсульфазол Этазол Сульфадимезин Уросульфан	Сульфазин	Сульфапиридазин Сульфадиметоксин (Медрибон) Сульфамонетоксин	Сульфален (Келфизин)

КЛАССИФИКАЦИЯ по месту ЭФФЕКТА (ПРИЛОЖЕНИЯ)

Резорбтив- ного действия	Действую- щие на ЖКТ	Действую- щие на слизистые глаза	Действую- щие на уровне мочевыде- лительной системы
Стрептоцид Норсульфазол Сульфадимезин Сульфазин Сульфапирида- зин Сульфален и др.	Сульгин Фталазол Фтазин Салазосульфа- пиридин Салазосульфа- диметоксин Салазопирида- зин	Сульфацил- натрий Сульфапири- дазин-натрий	Уросульфан Сульфадиме- токсин Сульфален

Комбинированные препараты: Сульфатон, Бактрим (бисептол, Ко-ТРИмексазол) содержит сульфаметоксазол и триметоприм; Гросептолл, Потесептил.



ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ИНДЕКС

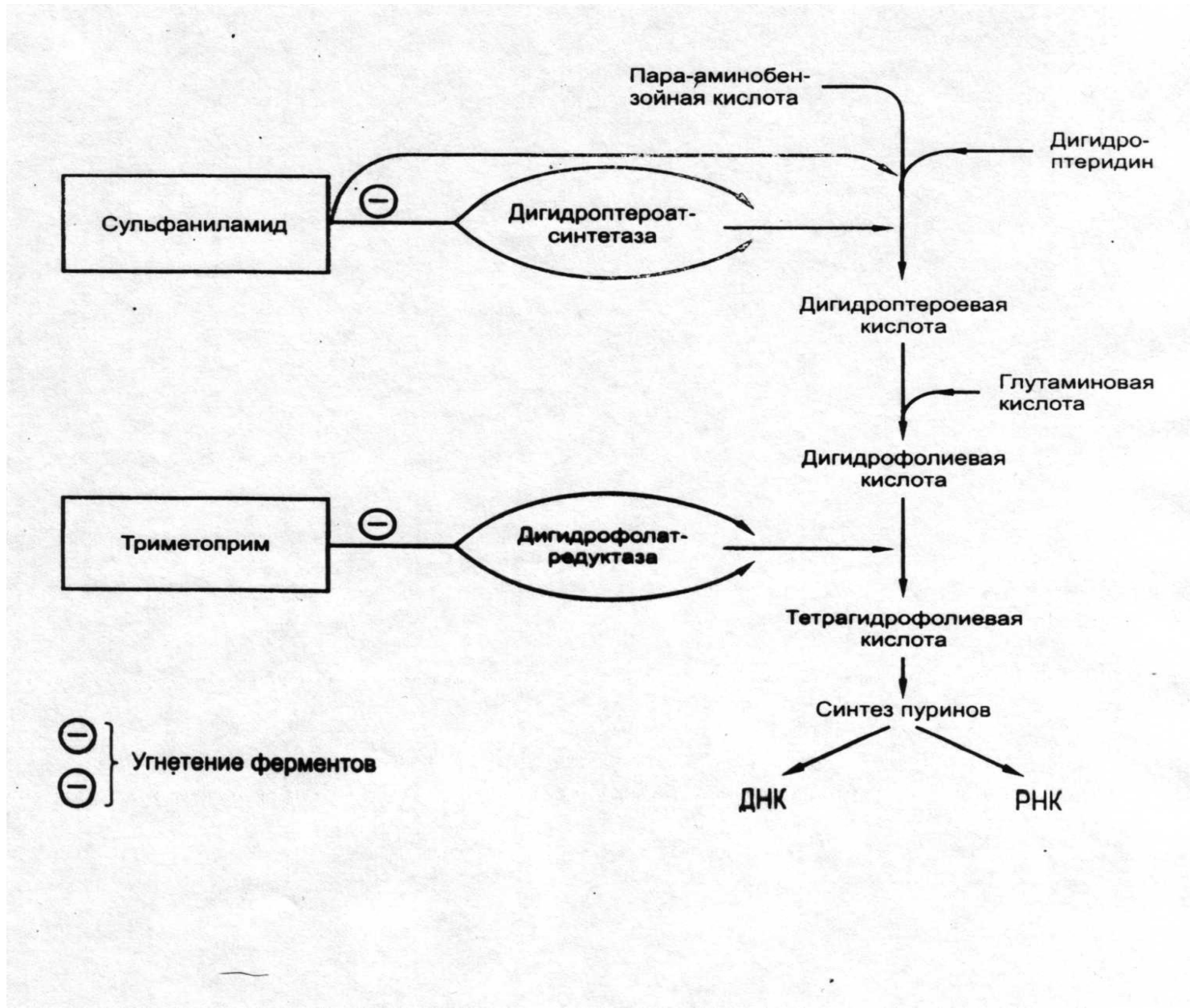
ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ ОТНОШЕНИЕ
МИНИМАЛЬНОЙ ЛЕЧЕБНОЙ
(БАКТЕРИОСТАТИЧЕСКОЙ) ДОЗЫ К
МАКСИМАЛЬНОЙ ПЕРЕНОСИМОЙ,
ГРАНИЧАЩЕЙ С ТОКСИЧЕСКОЙ:

ДМС (dosis minima curativa)

$ХИ = \frac{ДМС}{ДМТ}$ (dosis maxima tolerantika)

ПРИ ЭТОМ, ЧЕМ НИЖЕ
ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ИНДЕКС, ТЕМ
ВЫШЕ ЛЕЧЕБНЫЙ ЭФФЕКТ И МЕНЬШЕ РИСК
ОСЛОЖНЕНИЙ ОТ ПРИМЕНЕНИЯ
ПРЕПАРАТОВ.

Локализация действия сульфаниламидов и триметоприма



Проницаемость ч/з биологические барьеры:

- в церебральную жидкость лучше остальных препаратов проникает

Сульфапиридазин,

- практически не проникает сульфадиметоксин,
- плацентарный барьер.

В молоке матери концентрация сульфаниламидов равна таковой в её плазме крови, и грудной ребенок может получить сульфаниламид в количестве, достаточном для проявления у него нежелательных эффектов.

Пример схемы назначения норсульфазола

- Прием внутрь при пневмонии: 1-й прием 2г; затем по 1г через каждые 4-6ч до снижения температуры тела; в дальнейшем принимают по 1г через 6-8ч.
- Всего на курс лечения больной принимает 20-30г препарата.
- Побочные эффекты: ЖКТ, мочевыделительная система (ацителирование, кристаллоурия).
- Диспепсия, аллергическая реакция, лихорадка с повышением T до 38-40 $^{\circ}C$, токсические воздействия на кровь, фотосенсибилизация, угнетение функции щитовидной железы.
- ПАБК, гнойная среда, новокаин приводят к осложнению или полному торможению бактериостатического эффекта.
- Не следует назначать сульфаниламиды новорожденным детям с гипербилирубинемией, т.к. они могут препятствовать связыванию билирубина с белками плазмы крови, этим самым повышают опасность билиребиновой энцефалопатии.

- Иногда у новорожденных и грудных детей сульфаниламиды приводят к окислению иона железа фетального гемоглобина, что вызывает появление метгемоглобина, нарушение транспорта кислорода, гипоксию и ацидоз.
- Для профилактики этого осложнения одновременно необходимо назначать препараты, обладающие антиоксидантными свойствами, например, аскорбиновую кислоту с глюкозой, вит. Е.
- Комбинированные препараты, содержащие триметоприм, у детей с дефицитом фолиевой кислоты могут нарушать превращение фолиевой кислоты в ее активный метаболит – тетрагидрофолиевую кислоту, что ведет к недостатку фолиевой кислоты и сопровождается нейтро- и (или) тромбоцитопенией, нарушениями функции ЖКТ. Иногда наблюдают глоссит, стоматит. При этом можно применять препараты фолиевой кислоты.

Характеристика сульфаниламидных препаратов

Сульфаниламид	Связывание с белками плазмы %	Ацетилирование, %	Период полувыведения, (ч)	Кол-во приемов в сутки	Первая суточная доза, (мг/кг)	Поддерживающая суточная доза (мг/кг)
Стрептоцид Streptocidum	12-24	25-50	9-10	4-6	100-150	*
Норсульфазол Norsulfazolum	55	20-25	4-6	4-6	100-150	*
Сульфадимезин Sulfadimezinum	80-85	40-80	7	4-6	100-150	*
Этазол Aethazolum	95	5-15	5-10	4-6	100-150	*

Сульфаниламид	Связывание с белками плазмы %	Ацетилирование, %	Период полувыведения, (ч)	Кол-во приемов в сутки	Первая суточная доза, (мг/кг)	Поддерживающая суточная доза (мг/кг)
Сульфазин Sulfazinum	17-56	15-45	17	2-3	100-150	*
Сульфапиридазин Sulfapiridazinum	73-90	20-75	35	1	25	12,5
Сульфамонетоксин Sulfamonomethoxinum	65-92	40-50	30	1	25	12,5
Сульфадиметоксин Sulfadimethoxinum	90-99	10-30	40	1	25	12,5
Сульфален Sulfalenum	33-47	40-75	65	1		12,5

- Примечание. * - Для препаратов короткого действия и средней
- длительности действия поддерживающие дозы соответствуют первой суточной дозе.

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;

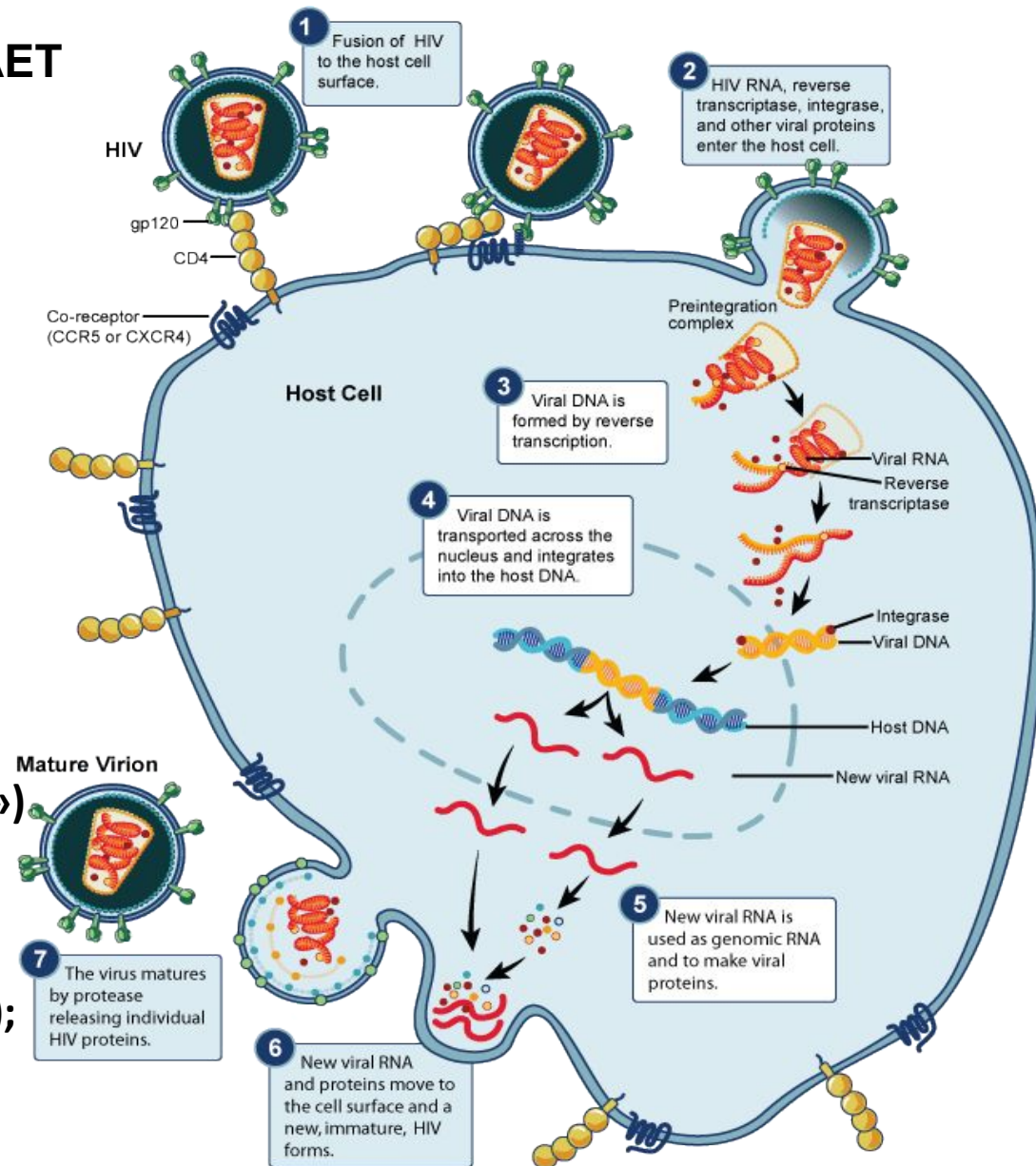
-СИНТЕЗ «РАННИХ»
НЕСТРУКТУРНЫХ БЕЛКОВ-
ферментов (НАПРИМЕР,
ПОЛИМЕРАЗ НУКЛЕИНОВЫХ
КИСЛОТ);

-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.

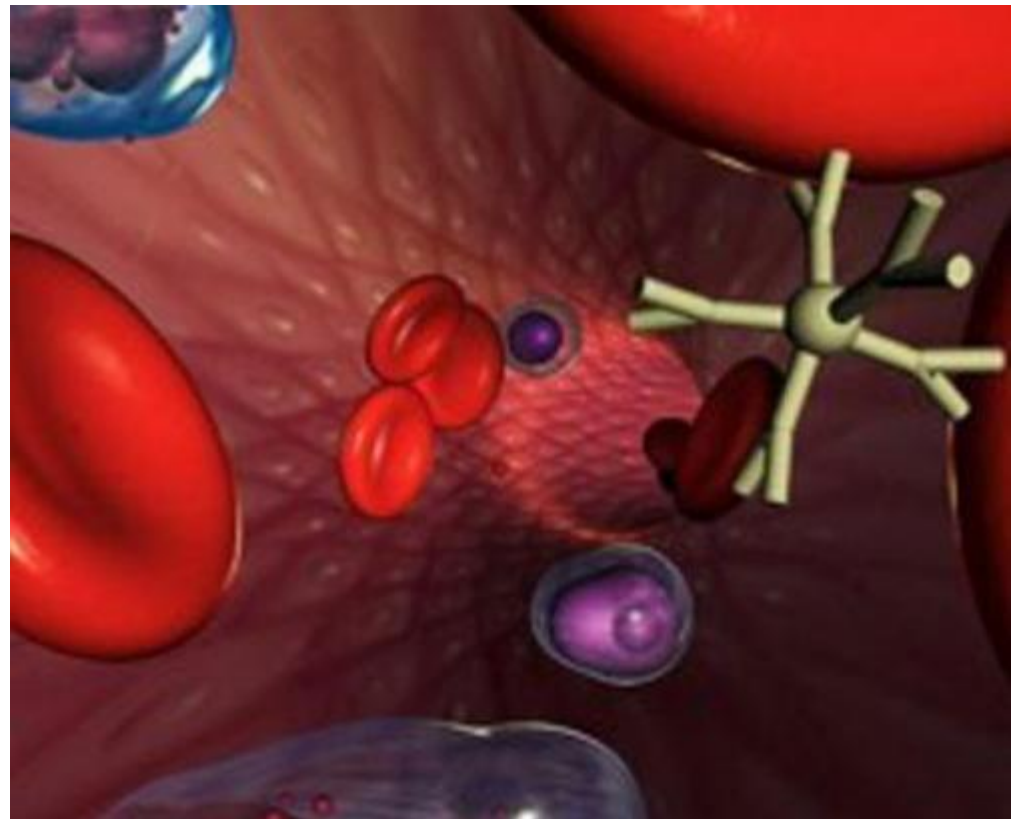
БИОЛОГИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА, ПРОДУЦИРУЕМЫЕ
КЛЕТКАМИ МАКРООРГАНИЗМА - интерфероны.

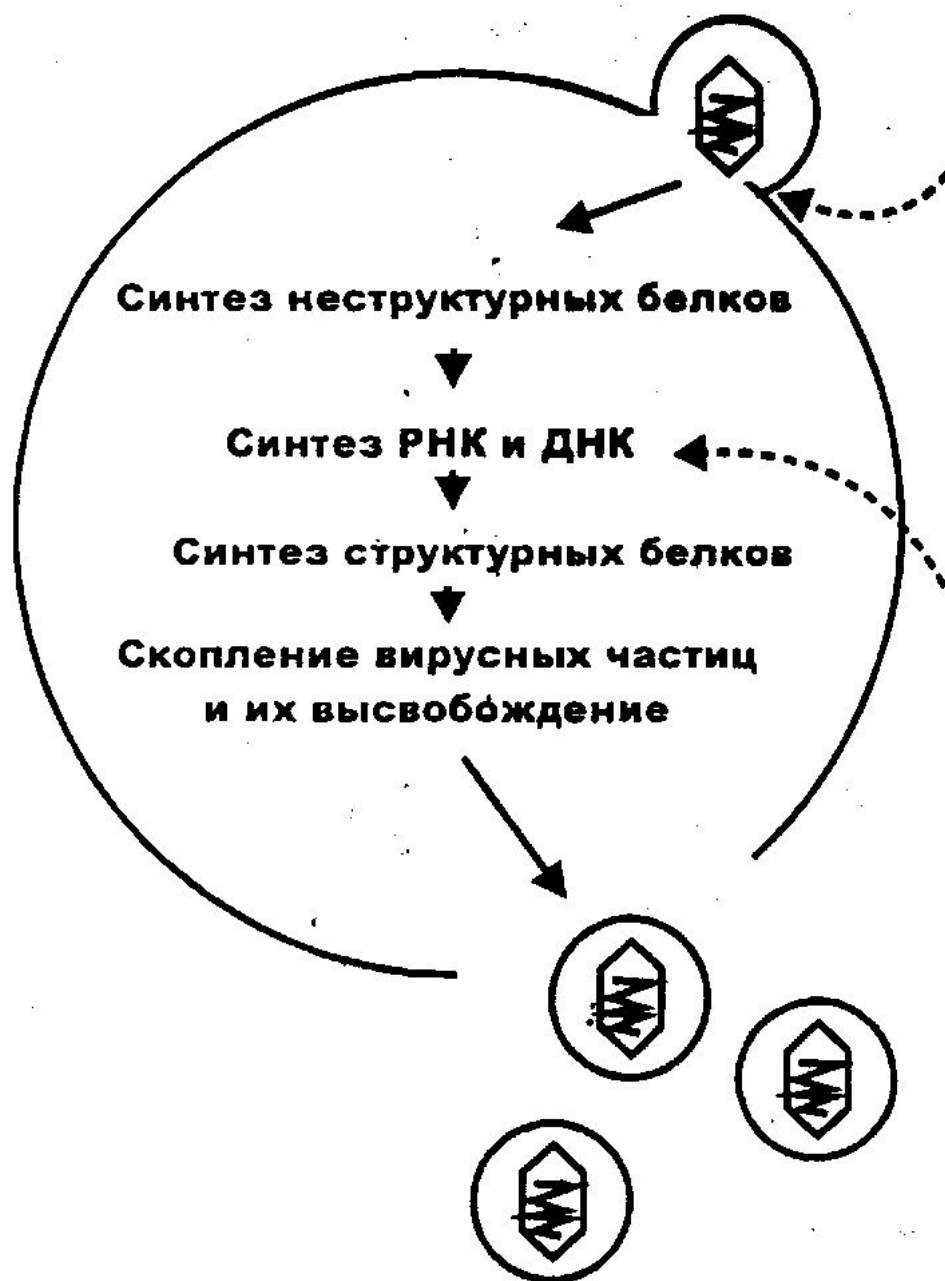
Направленность действия противовирусных средств может быть разной и касаться может разных стадий взаимодействия вируса с клеткой

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

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, делавердин
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

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

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.

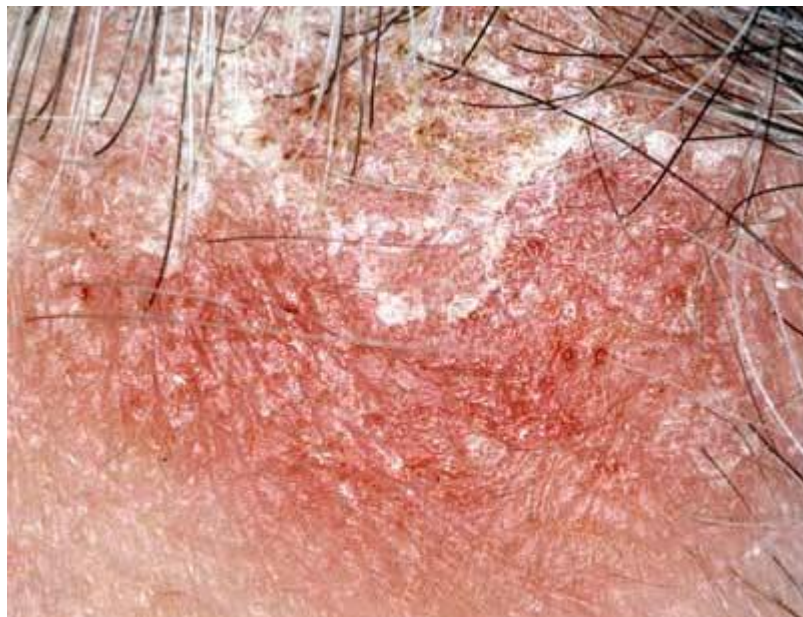
ИНГИБИТОРЫ ВИЧ-ПРОТЕАЗЫ: индинавир, ритонавир, саквинавир, нельфинавир.

Противогрибковые препараты (Антимикотики, Антифунгальные препараты)



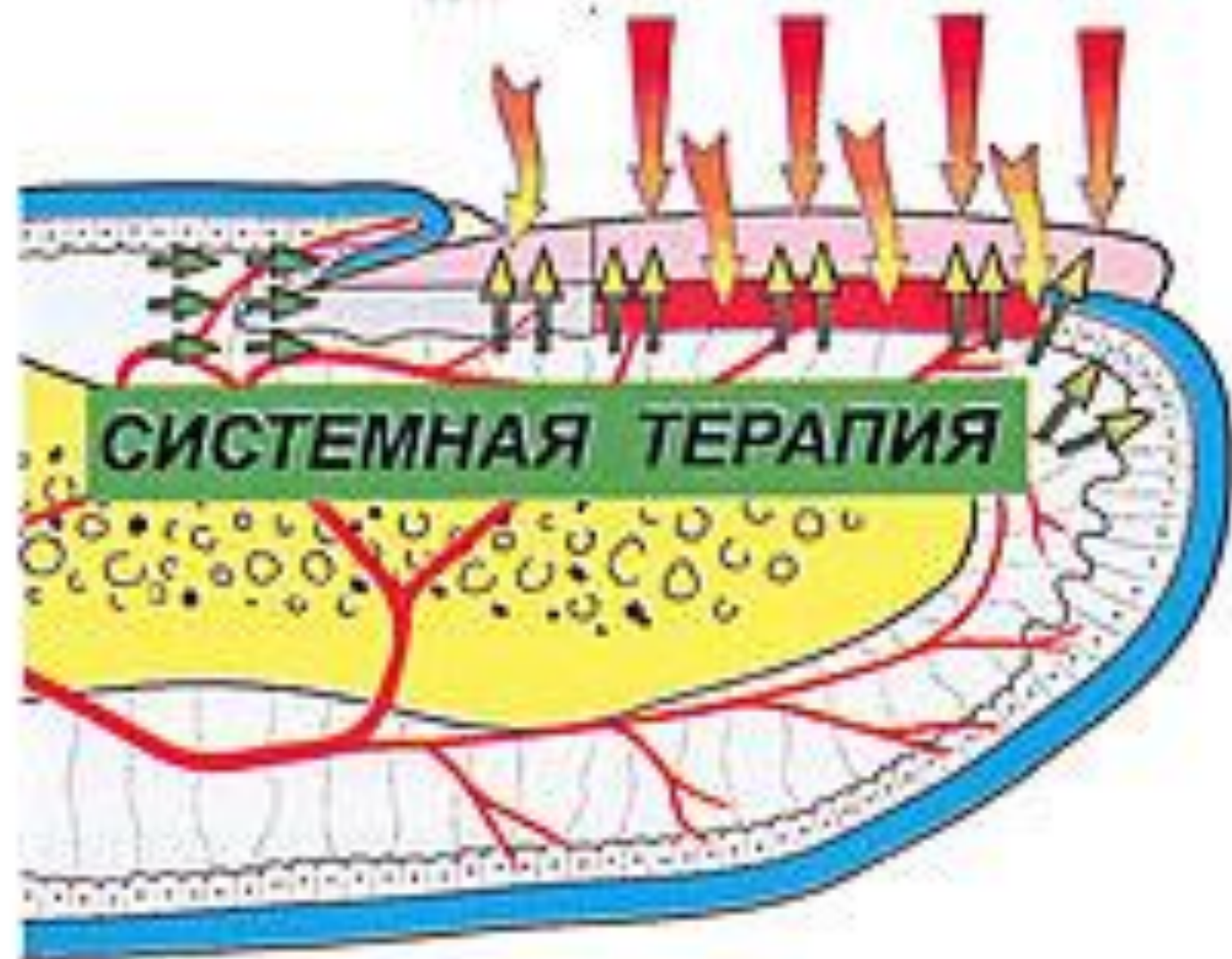
Рис. 1. Нормотрофический тип
онихомикоза

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 ундециленовой кислоты).

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 – амфотерицин 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. нейтротоксические 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 4-5 ч 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.