

Лекция.

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ЛС
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ЛС

АНТИГРИБКОВЫЕ ЛС - классификация

1. Антибиотики

А. Полиеновые антибиотики – Амфотерицин В (Микогептин),
Нистатин, Леворин.

Б. Гризеофульвин.

2. Синтетические средства

А. Производные имидазола – Кетоконазол, Клотримазол,
Миконазол, Эконазол.

Б. Производные триазола – Флуконазол, Итроконазол.

В. Производные N-метилнафталина – Тербинафин.

Г. Производные ундециленовой кислоты – Ундецин,
Цинкундан, Микосептин.

Д. Бис-четвертичные аммониевые соли – Деквалиния хлорид.

АНТИГРИБКОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

У них практически нет антибактериальной активности, но действуют на грибы рода *Candida*.
Применяются в сочетании со средствами действующими на кишечную флору

Нистатин

Плохо всасывается, активность снижается в присутствии 2-х валентных ионов, применяется энтерально по 0.5

Леворин

Дополнительный эффект против трихомонад.
Гепатотоксичен, вызывает нарушения ЖКТ.

Амфотерицин В

Применяется для борьбы с грибками устойчивым к Нистатину и Леворину. Продолжительность действия до 8 часов, при нарушении функции почек - до 15 дней, склонен к кумуляции. Применяется при генерализованном кандидозе, грибках резистентных к Леворину и Нистатину. Побочные: аллергия, нефротоксичность.

Микогептин

Аналог Амфотерицина, применяется энтерально, Хорошо всасывается и проникает в ткани, препарат выбора для висцеральных кандидозов

Классификация противовирусных препаратов

- 1. Аналоги нуклеозидов - Зидовудин, Ацикловир, Видарабин, Ганцикловир.**
- 2. Производные пептидов – Саквинавир.**
- 3. Производные адамантана - Мидантан, Римантадин.**
- 4. Производные фосфорномуравьиной кислоты – Фоскарнет.**
- 5. Производные тиосемикарбазона – Метисазон.**
- 6. Препараты иммуноглобулинов - Интерфероны.**

ОРЗ - простудные* заболевания с воспалительным поражением преимущественно органов дыхания.

* простуда = переохлаждение + инфекция

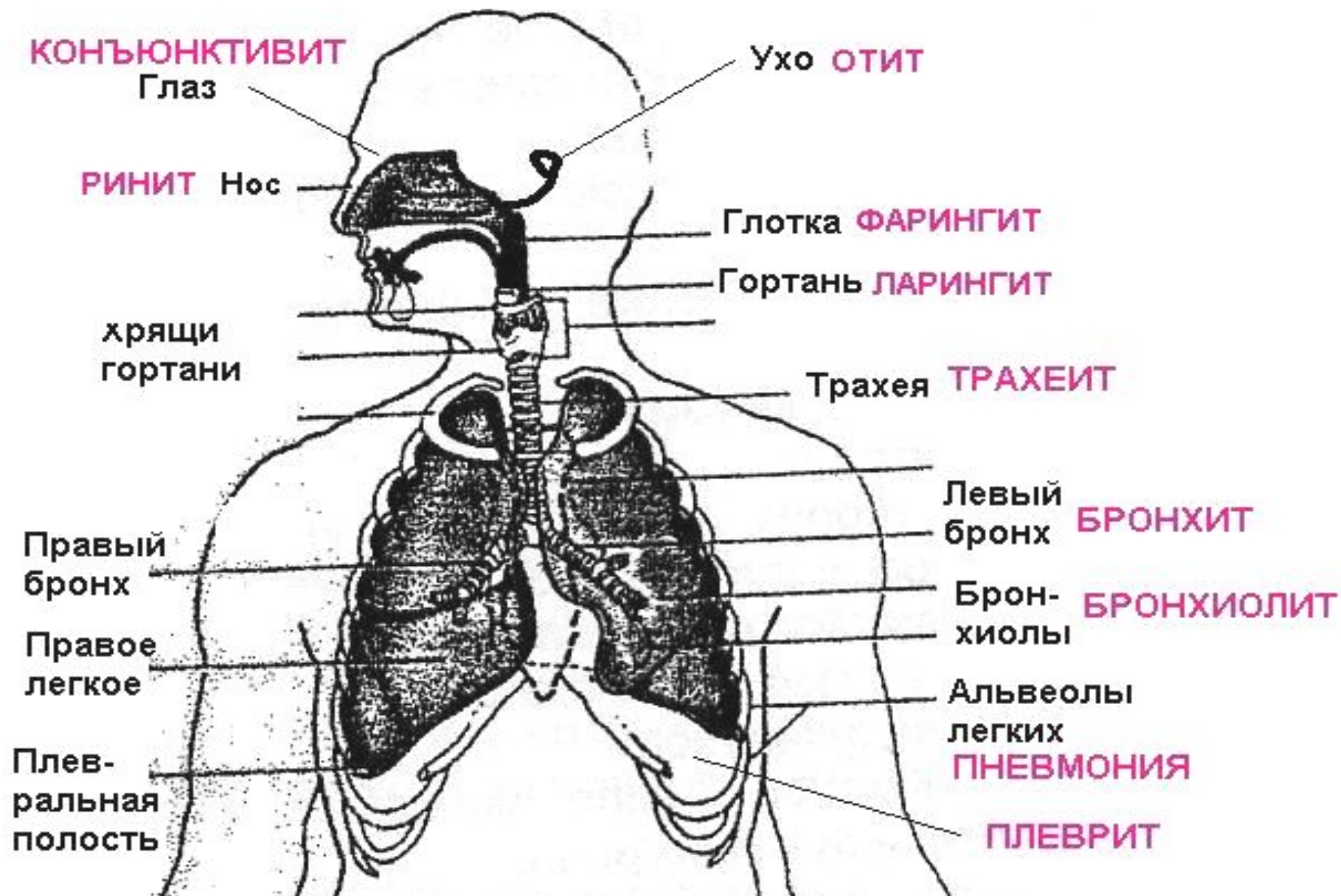
Признаки ОРЗ (симптомы):

- общее недомогание (интоксикация),
- повышение температуры,
- кашель,
- катаральные явления



Особенно тяжело болеют дети и пожилые люди

НОЗОЛОГИЯ (ПРЕИМУЩЕСТВЕННАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ)



ОРВИ - это ОРЗ, вызываемые вирусами респираторной группы (6 классов).

ОРВИ	Клиника
ГРИПП, птичий грипп	Патогенез – капилляротоксикоз
Парагрипп	Аналогично (легче), ларингит (круп)
Аденовирусы	Конъюнктивит, ринит, тонзиллит, аденоиды, лимфаденопатия, энтерит
Риновирусы	Ринит, у детей - фарингит, бронхит
Респират.-синтиц.	Эпителий нижних отделов - бронхолит, пневмония
Микоплазма	Ринит, отит, фарингит, бронхит, бронхолит, пневмония

ОРВИ	Клиника
Энтеровирусы: ЕСНО («ЭХО»)	«Летний грипп» - температура + поражение нервной системы
Энтеровирусы: группа Коксаки	Конъюнктивит, фарингит, поражение нервной системы, сердца (миокардит)
РЕО-вирусы (птицы, растения)	Ринит (без конъюнктивита), фарингит, энтерит
Коронавирусы	Ринит, фарингит, редко бронхит, бронхиолит, пневмония
Герпес: I и II тип, цитомегаловирус, Эпштейн-Барр	Хронические инфекции - стоматит, простуда на губах, фарингит, инфекционный мононуклеоз

У детей до 3 лет ЛЮБОЙ вирус может вызвать **СТЕНОЗ ГОРТАНИ** (круп) или **БРОНХООБСТРУКТИВНЫЙ АСТМАТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**, что может привести к смерти.

Бактерии респираторной группы.

Бактериальн. ОРЗ

Клиника

Стрептококк

Тонзиллит, синусит, отит, нефрит, скарлатина, рожа, ревматизм

Пневмококк

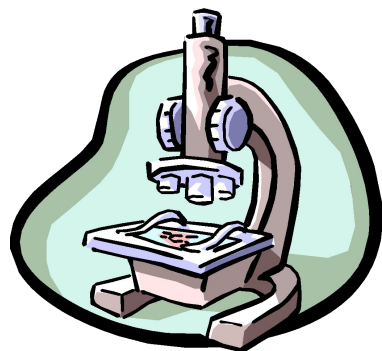
Самая частая «типичная пневмония»

Гемофильная палочка (Hib)

Ранее считалась возбудителем гриппа (инфлюэнца), также - пневмония, отит

Патогенный стафилококк

«Госпитальные инфекции» - пневмония, сепсис



Бактериальн. ОРЗ	Клиника
Микоплазма (без клеточ.стенки)	Врожденная патология плода, у детей - фарингит, синусит, альвеолит
Хламидия	Фарингит, бронхит, пневмония
Легионелла	Бронхит, атипичная пневмония
Моракселла	Фарингит, отит, синусит

Условно-патогенная флора:

Клебсиелла, про-тей, энтерококки	У курильщиков и ослабленных - фарингит, пневмония, сепсис, неврит
----------------------------------	---

Атипичная пневмония - это пневмония с преимущественным поражением не альвеол (как при типичной бактериальной), а соединительнотканной, сосудистой и нервной тканях легких.

Возбудители - микоплазма, легионелла, моракселла, хламидии.

Как определить причину заболевания ?

Вопрос	Вирусное ОРЗ	Бактериальн. ОРЗ
Как началось ОРЗ	Остро	Постепенно
Какая температура	38-39 ⁰	37,5-38 ⁰
Как самочувствие	Очень плохое	Терпимое
Есть ли аппетит	Нет	Да
Что болит	Голова, глаза, мышцы спины, рук и ног.	Боль при глотании
Когда стало лучше	Через 4-5 дней	Спустя неделю и >

Человек не может иметь защиту от всех возбудителей ОРЗ (> 200) из-за огромного числа вирусов и микробов, способных стать причиной болезни.

Лечение ОРВИ и гриппа

«НАРОДНЫЕ» СРЕДСТВА (без врача)

Отлежаться в тепле (пока повышена температура),

Отоспаться,

Переодеваться в сухую одежду, чаще умываться.

Больше пить (в 1,5-2 раза), можно немного алкоголя, не рекомендуется кофе, какао и шоколад

Есть мед, лук и чеснок

Проветривать комнату 3-4 раза/день,

Влажная уборка 1 раз в день

4-х слойная маска, менять (гладить) каждые 4 часа

Если есть риск осложнений, если народные методы не помогают, или нужен больничный - **ВЫЗВАТЬ ВРАЧА НА ДОМ**

1. Иммунобиологические средства

Вакцины для профилактики гриппа (с 6 мес.):

1. Живые – аллантоисная интраназальная сухая –

1 амп. в 1 мл воды – по 0,25 мл в каждый носовой ход.

Противопоказания – аллергия к куриным яйцам, ХНЗЛ, ринит, онкозаболевания, иммунодефициты, беременность.

2. Инактивированные (цельные, разрушенные, субъединичные) – против гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В (Грипповак) - Гриппол, Ваксигрипп, Флюарикс, Бегривак, Агриппал S1, Инфлювак

по 0,5 мл п/к или по 0,25 мл в каждый носовой ход.

Противопоказания – те же + иные аллергии, системные заболевания соединительной ткани, заболевания надпочечников, дегенеративные заболевания ЦНС.

2. Этиотропные синтетические средства

Есть только две группы таких препаратов, обладающих доказанной клинической эффективностью:

1. Блокаторы M2-каналов (вируса гриппа А)
Сомнительная эффективность (не изучена в РКИ) –

Арбидол,

Дибазол,

Оксолиновая мазь,

Тebroфен,

Флореналь,

Интерферон (в виде носовых капель).

1. Блокаторы M_2 -каналов

Амантадин (7 ЛП, 2 ЛС)

Мидантан- табл. 0,1 г №10,20,50,100 – Беларусь

ПК-Мерц - табл. 0,1 г №30, р-р для инфузий 200 мг/500 мл №2, 10 – Merz, Германия

Римантадин (50 ЛП, 9 ЛС)

Альгирем – сироп детский 0,2% 100 мл - РФ

Полирем – субстанция, Россия

Ремантадин, Ремантадин СТИ (Ирбит), **УВИ** (Уфа), **ФПО** (Облоненское)- табл. 0,05 г, Латвия, РФ.

Механизм действия

Блокада ионных M_2 -каналов вируса гриппа А - нарушается его способность проникать в клетки и высвободить рибонуклеопротеид (ингибируется стадия репликации вирусов). Амантадин оказывает дофаминергическое действие (может применяться при паркинсонизме).

Спектр активности - только в отношении вируса гриппа А.

С лечебной целью следует применять не позднее чем через 18–24 ч после появления первых симптомов, длительность - 5 дней.

Для профилактики применяются в течение 2–4 нед.

Частота резистентности к 5-му дню лечения может достигать 30%.

Не нарушают выработку антител - не □ эффект вакцинирования

Фармакокинетика

Оба ЛС полностью (~100%) всасываются в ЖКТ, пища не влияет на биодоступность.

C_{\max} в крови достигаются в среднем через 2–4 ч.

Высокие уровни создаются в тканях и секретах, которые первично контактируют с вирусом: в слизи носовых ходов, слюне, слезной жидкости.

Концентрации римантадина в носовой слизи на 50% выше, чем в плазме.

Римантадин примерно на 75 % метаболизируется в печени, выводится почками преимущественно в виде неактивных метаболитов.

Амантадин почти не метаболизируется, выводится почками в активной форме.

$T_{1/2}$ амантадина - 11–15 ч, у пожилых людей может увеличиваться до 24–29 ч, у пациентов с почечной недостаточностью - до 7–10 сут.

$T_{1/2}$ римантадина - 1–1,5 сут, при тяжелой почечной недостаточности может увеличиваться до 2–2,5 сут.

Оба препарата не удаляются при гемодиализе.

Нежелательные реакции - ЖКТ: боль в животе, диспепсия.

ЦНС: амантадин (14%), римантадин (3–6%): сонливость, бессонница, головная боль, головокружение, нарушения зрения, раздражительность, парестезии, тремор, судороги.

Показания - Лечение и профилактика гриппа, вызванного вирусом А.

Эффективность - 70–90%.

Противопоказания - Гиперчувствительность. Кормление грудью.

Предупреждения

Беременность. Адекватных исследований не проводилось.

Кормление грудью. Применение не рекомендуется.

Педиатрия. Исследований у детей до 1 года не проводилось.

Гериатрия. У людей старше 65 лет увеличивается риск развития НР со стороны ЖКТ и ЦНС, особенно при использовании амантина, поэтому им не следует назначать его в дозе более 0,1 г/сут. Профилактическая доза римантина в домах-интернатах для престарелых также не должна превышать 0,1 г/сут. Необходимо также учитывать возможное возрастное понижение функции почек, в связи с которым может потребоваться коррекция дозы.

Нарушение функции печени. Поскольку римантадин метаболизируется в печени, у пациентов с выраженными нарушениями ее функции дозу этого препарата следует уменьшать до 0,1 г/сут.

Заболевания ЦНС. У пациентов с эпилепсией и другими заболеваниями ЦНС, характеризующимися повышенной судорожной готовностью, возрастает риск развития выраженного тремора и судорог, особенно при применении амантадина. Предпочтительным является римантадин.

Лекарственные взаимодействия

Усиливают нейротоксические эффекты - антихолинергические и антигистаминные ЛС, антидепрессанты, фенотиазины, алкоголь, L-допа, психостимуляторы, противоэпилептические ЛС, циметилин, гидрохлортиазид, триамтерен, хинин, хинидин и ко-тримоксазол.

Ослабляют эффекты - адсорбенты, вяжущие и обволакивающие.

Информация для пациентов

Амантадин и римантадин можно принимать независимо от приема пищи (до, во время или после еды), таблетки следует запивать достаточным количеством воды.

Строго соблюдать режим и схемы лечения в течение всего курса терапии, не пропускать дозу и принимать ее через равные промежутки времени. В случае пропуска дозы принять ее как можно скорее; не принимать, если почти наступило время приема следующей дозы; не удваивать дозу.

Выдерживать длительность лечебного и профилактического приема.

Не использовать препараты с истекшим сроком годности.

Не употреблять алкогольные напитки в период приема амантадина или римантадина.

Информировать врача при необходимости сопутствующего приема препаратов, влияющих на ЦНС.

Проконсультироваться с врачом, если улучшение не наступает в течение нескольких дней или появляются новые симптомы.

Соблюдать осторожность при головокружении.

Режимы дозирования

Амантадин

Внутрь

Взрослые: 0,1 г каждые 12 ч, у пац

0,1 г /сут - 5 дней

Дети старше 1 года: 5 мг/кг/сут (н

Римантадин

Внутрь

Взрослые: 0,1 г каждые 12 ч – 5 д

Дети старше 1 года: 5 мг/кг/сут (н

Амантадин в/в (ПК-Мерц) - по 500 мл
1–2 раза в сутки в течение 3 ч со
скоростью 55 капель в минуту.

При сниженной функции почек
(скорость гломерулярной фильтрации
от 80 мл/мин и менее – см.инструкцию.

В тяжелых случаях доза может быть
повышена с учетом оценки риска.

Отличия от римантадина от амантадина:

- метаболизируется в печени;
- реже вызывает НР со стороны ЦНС и ЖКТ;
- менее вероятны лекарственные взаимодействия;
- не применяется при болезни Паркинсона



Ингибиторы нейраминидазы

Занамивир

Реленза, Глаксо См.Кл - пор.для ингал. - ротадиски в раз. дозах по 5 мг.

Озельтамивир

Тамифлю, Хоффманн-Ля Рош - капс. 75 мг №10, суспензия 12 мг,

Механизм действия

Селективно ингибируют все подтипы нейраминидазы (сиалидаза) —
поверхностный фермент вируса гриппа,

блокируют репликацию вирусов гриппа А и В:

1. Препятствуют высвобождению новых вирусных частиц из инфицированных клеток;
2. Препятствуют взаимодействию вирусов с поверхностью эпителиальных клеток дыхательных путей и их инфицированию.

Не нарушают выработку антител - не □ эффект вакцинирования

Спектр активности —

Вирусы гриппа А и В - взрослые и дети старше 5 лет.

Частота резистентности клинических штаммов составляет 2%.

Фармакокинетика

Озельтамивир хорошо всасывается в ЖКТ.

В процессе всасывания и при первом прохождении через печень превращается в активный метаболит (озельтамиви́ра карбоксилат). Пища не влияет на биодоступность.

Занамивир обладает низкой биодоступностью при приеме внутрь, поэтому используется ингаляционно. При этом 10–20% препарата проникает в трахеобронхиальное дерево и легкие.

Связывание препаратов с белками плазмы низкое - 3–5%.

Метаболит озельтамиви́ра создает высокие концентрации в основных очагах гриппозной инфекции - в слизистой оболочке носа, среднем ухе, трахее, бронхах, легких.

Оба препарата экскретируются преимущественно с мочой.

$T_{1/2}$ занамиви́ра - 2,5–5 ч, озельтамиви́ра карбоксилата - 7–8 ч;

при почечной недостаточности возможно его значительное увеличение, особенно у озельтамиви́ра (до 18 ч).

Нежелательные реакции

Занамивир

Бронхоспазм (у пациентов с бронхиальной астмой или обструктивным бронхитом).

ЦНС: головная боль, головокружение.

Другие: синусит.

Озельтамивир

ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея.

ЦНС: головная боль, головокружение, бессонница, общая слабость.

Другие: заложенность носа, боль в горле, кашель.

Показания

Лечение гриппа, вызванного вирусами А и В.

Лечение следует начинать не позднее чем через 36 часов после появления первых симптомов.

Профилактика гриппа (только озельтамивир).

Противопоказания

Гиперчувствительность. Тяжелая почечная недостаточность ($КК < 10$ мл/мин).

Предупреждения

Беременность. Адекватных исследований не проводилось.

Кормление грудью. Только в случаях крайней необходимости.

Педиатрия. Адекватных исследований безопасности занамивира не проводилось у детей до 7 лет, а озельтамивира - у детей до 12 лет.

Нарушение функции почек. Поскольку ЛП выводятся из организма с мочой в активной форме, у пациентов с почечной недостаточностью возможна их кумуляция и повышение риска токсичности.

Дозы должны корректироваться с учетом понижения клиренса креатинина.

При клиренсе креатинина менее 10 мл/мин озельтамивир противопоказан.

Обструктивные заболевания легких. При БА и обструктивном бронхите - риск бронхоспазма при использовании занамивира.

Гериатрия. Необходимо учитывать возможное возрастное понижение функции почек, в связи с которым может потребоваться коррекция дозы.

Лекарственные взаимодействия

Данные о взаимодействии занамивира и озельтамивира с другими ЛС отсутствуют.

Оба препарата не влияют на выработку антител и не понижают эффективность профилактической вакцинации.

Информация для пациентов

Внимательно изучить и соблюдать инструкцию о правилах ингаляционного применения занамивира.

Пациенты с бронхолегочными обструктивными заболеваниями, принимающие занамивир, всегда должны иметь при себе быстродействующий бронходилататор (β 2-агонист).

Остальное – как и для римантадина

Режим дозирования

Занамивир -

Ингаляционно

Взрослые и дети старше 7 лет: 100 мг каждые 12 ч в течение 5 дней

Озельтамивир -

Внутрь

Взрослые и дети старше 12 лет:

для лечения - 0,075–0,15 г каждые 12 ч в течение 5 дней;

для профилактики - 0,075 г/сут в течение 4 нед

Широко применяемые препараты:

АРБИДОЛ (27 ЛП) - Активен в отношении гриппа А и В

капс. 0.1 г; уп. контурн. яч. 5 пач. картон. 2; произв.: ОАО «Щелковский витаминный завод» по заказу ЗАО «Мастерлек» (Россия);

АТХ: » L03AX Прочие иммуностимуляторы **Фармакологические группы** - » Иммуномодуляторы » Противовирусные средства

Нозологическая классификация (МКБ-10)

- » B00 Инфекции, вызванные вирусом простого герпеса [herpes simplex]
- » D84.9 Иммунодефицит неуточненный
- » J00-J06 Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей
- » J11 Грипп, вирус не идентифицирован
- » J18 Пневмония без уточнения возбудителя
- » J42 Хронический бронхит неуточненный
- » Z100 КЛАСС XXII Хирургическая практика

Описание лекарственной формы

Таблетки: покрытые оболочкой от белого до белого с кремоватым оттенком цвета, двояковыпуклой формы, на поперечном разрезе видны 2 слоя.

Капсулы: капсулы № 1 бело-желтого цвета (корпус — белого; крышечка — желтого цвета).

Фармакологическое действие *противовирусное, иммуностимулирующее.* Ингибирует слияние липидной оболочки вируса с клеточными мембранами при контакте вируса с клеткой. Обладает интерферониндуцирующими свойствами, стимулирует гуморальные и клеточные реакции иммунитета, фагоцитарную функцию макрофагов, повышает устойчивость организма к вирусным инфекциям.

3. Другие «ЭТИОТРОПНЫЕ» СРЕДСТВА

при ОРВИ:

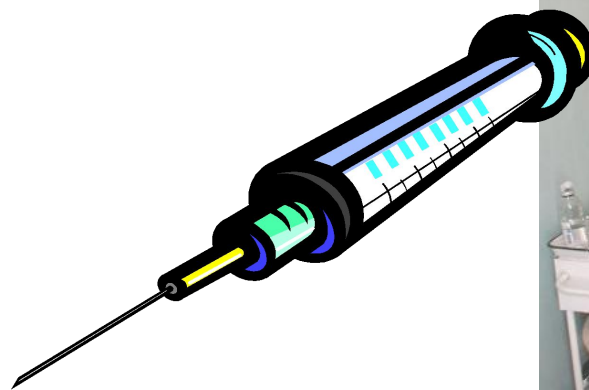
Лейкоцитарный интерферон или **рекомбинантный интерферон-альфа (Реаферон)** - капать в нос.

при бактериальном ОРЗ:

АБ широкого спектра действия:

Амоксициллин+клавуланат, солютаб.

Флемоксин



«ЖАРОПОНИЖАЮЩИЕ» СРЕДСТВА

Физические:

Переодевание в более легкую одежду, обтирание водно-уксусным раствором, прохладное питье (детям - холодная клизма), прикладывание холода ко лбу и вискам.

Эти меры противопоказаны при ознобе, бледной коже, холодных руках и ногах.

Лекарственные:

Детям: **Нимулид** суспензия.

Взрослым: **Тофф-плюс** - оптимум

Колдрекс (макс. парацетамола)

Колдакт, Ринза, Тера-Флю (мин)

Пожилым: **Нимулид ЛТ**



СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАСМОРКА

Физические:

Закапывание в носовые ходы физраствора (промывание), прогревание (крутым яйцом, солью), точечный массаж.

Лекарственные:

При отечности:

Ксимелин, Нафтизин, Санорин,
Галазолин, Тизин, Ринопронт.

При обильных выделениях:

Фервекс-спрей, Длянос,
Виброцил, Каметон.

«Желтые» сопли:

Сунореф, Пиносол



ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

Детям:

Пертуссин, доктор Мом, горчичники, банки, согревающие растирания (Бом-Бенге), компрессы (с картошкой), сок редьки с медом

Подросткам и взрослым:

Геделикс, Синекод, Тусупрекс, Пакселадин, Глаувент, Либексин

ОТХАРКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

(желательно под наблюдением врача)

Ацетилцистеин, Амброксол,

Бромгексин

Дренажный массаж

и дыхательные упражнения.



СРЕДСТВА ПРИ БОЛИ В ГОРЛЕ

Фарингит:

Полоскания настоем ромашки, мать-и-мачехи, шалфея, Фарингосепт, Кальцекс

Ларингит:

Не напрягать голосовые связки (МОЛЧАТЬ), паровые ингаляции (над содой, картошкой), маленькому ребенку - вызвать врача (круп) !

ЛЕЧЕНИЕ БРОНХИТА, ПНЕВМОНИИ

АБ

