

# ***Синтетические противомикробные средства***

к.м.н., доцент Хмара Л.Е.

# Основные группы синтетических противомикробных средств

- сульфаниламиды
- 8-оксининолины
- производные хинолонкарбоновой кислоты (группа нафтиридина)
- нитрофураны
- хиноксалины
- 5-нитроимидазолы
- оксазолидиноны

# сульфаниламиды

- Противомикробные средства производные *пара*-аминобензолсульфамида — амида сульфаниловой кислоты. Многие из этих веществ с середины двадцатого века употребляются в качестве антибактериальных препаратов. *пара*-аминобензолсульфамид — простейшее соединение класса — также называется [белым стрептоцидом](#) и применяется в медицине до сих пор. Несколько более сложный по структуре сульфаниламид [пронтозил](#) (красный стрептоцид) был первым препаратом этой группы и вообще первым в мире синтетическим антибактериальным препаратом.
- Противобактериальные свойства [пронтозила](#) в [1934 году](#) обнаружил [Г. Домагк](#)<sup>[1]</sup>. В [1935 году](#) учёные [Пастеровского института](#) (Франция) установили, что антибактериальным действием обладает именно сульфаниламидная часть молекулы пронтозила, а не структура, придающая ему окраску<sup>[2]</sup>. Было установлено, что «действующим началом» красного стрептоцида является сульфаниламид, образующийся при метаболизме (стрептоцид, белый стрептоцид).

В результате красный стрептоцид вышел из употребления, а на основе его молекулы сульфаниламида было синтезировано большое количество его производных, из которых часть получила широкое применение в медицине<sup>[3]</sup>.

# Классификация сульфаниламидов

## *I. Резорбтивного действия.*

### **А. Короткого действия ( $T_{1/2} < 10$ час.):**

- бел. стрептоцид;
- норсульфазол;
- сульфадимезин и пр.

### **Б. Ср. продолжительности ( $T_{1/2}$ -10- 24 час.):**

- сульфаметоксозол и др.

### **В. Дл. действия ( $T_{1/2}$ -24-60 час.):**

- сульфадиметоксин;
- сульфамонетоксин;
- сульфапиридазин.

### **Г. Сверх дл. действия ( $T_{1/2} > 60$ час.):**

- сульфален;
- сульфадоксин.

# Классификация сульфаниламидов (продолжение)

II. СА плохо и мало всасывающиеся из ЖКТ  
(применяются для лечения кишечных инфекций).

А. Короткого действия:

- фталазол;

Б. Длительного действия:

- фтазин;

III. СА для местного применения.

- лекарственные формы препаратов I группы для  
местного применения (глазные капли сульфацил  
Na);

- азосептил.

# Классификация сульфаниламидов (продолжение)

## IV. Комбинированные препараты СА с триметапримом:

- бактрим (сульфаметоксозол - 400 мг + триметаприм 80 мг);
- бисептол;
- grosептол;
- потесептил;
- сульфатон.

## V. Салазосульфаниламиды

(для лечения неспецифического язв. колита):

- салазопиридазин и др

# Фармакологическое действие

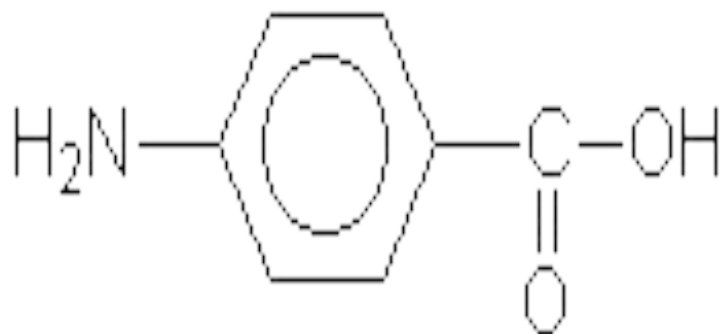
- Сульфаниламиды действуют бактериостатически, то есть временно подавляют способности микроорганизмов к размножению.
- Сульфаниламиды обладают химиотерапевтической активностью при инфекциях, вызванных:
  - *грамположительными и грамотрицательными бактериями,*
  - *некоторыми простейшими (возбудители малярии, токсоплазмоза),*
  - *хламидиями (при трахоме, паратрахоме).*

# Механизм действия

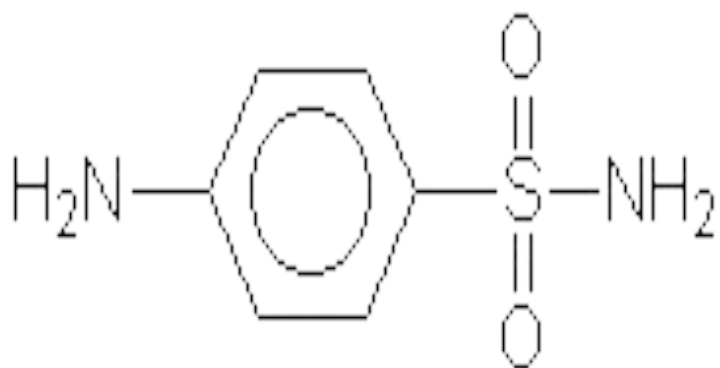
- Их действие связано главным образом с нарушением образования микроорганизмами необходимых для их развития ростовых факторов — фолиевой и дигидрофолиевой кислот и других веществ, в молекулу которых входит пара-аминобензойная кислота.
- Механизм действия основан на структурном сходстве сульфаниламидного фрагмента с пара-аминобензойной кислотой (ПАБК) — субстрата фермента синтезирующим дигидрофолиевой, а затем тетрагидрофолиевой кислоты и в результате — к нарушению синтеза нуклеиновых кислот у бактерий.



# Химическая структура сульфаниламидов



п-Аминобензойная кислота  
(ПАБК)



Сульфаниламид (стрептоцид)

# Триметоприм

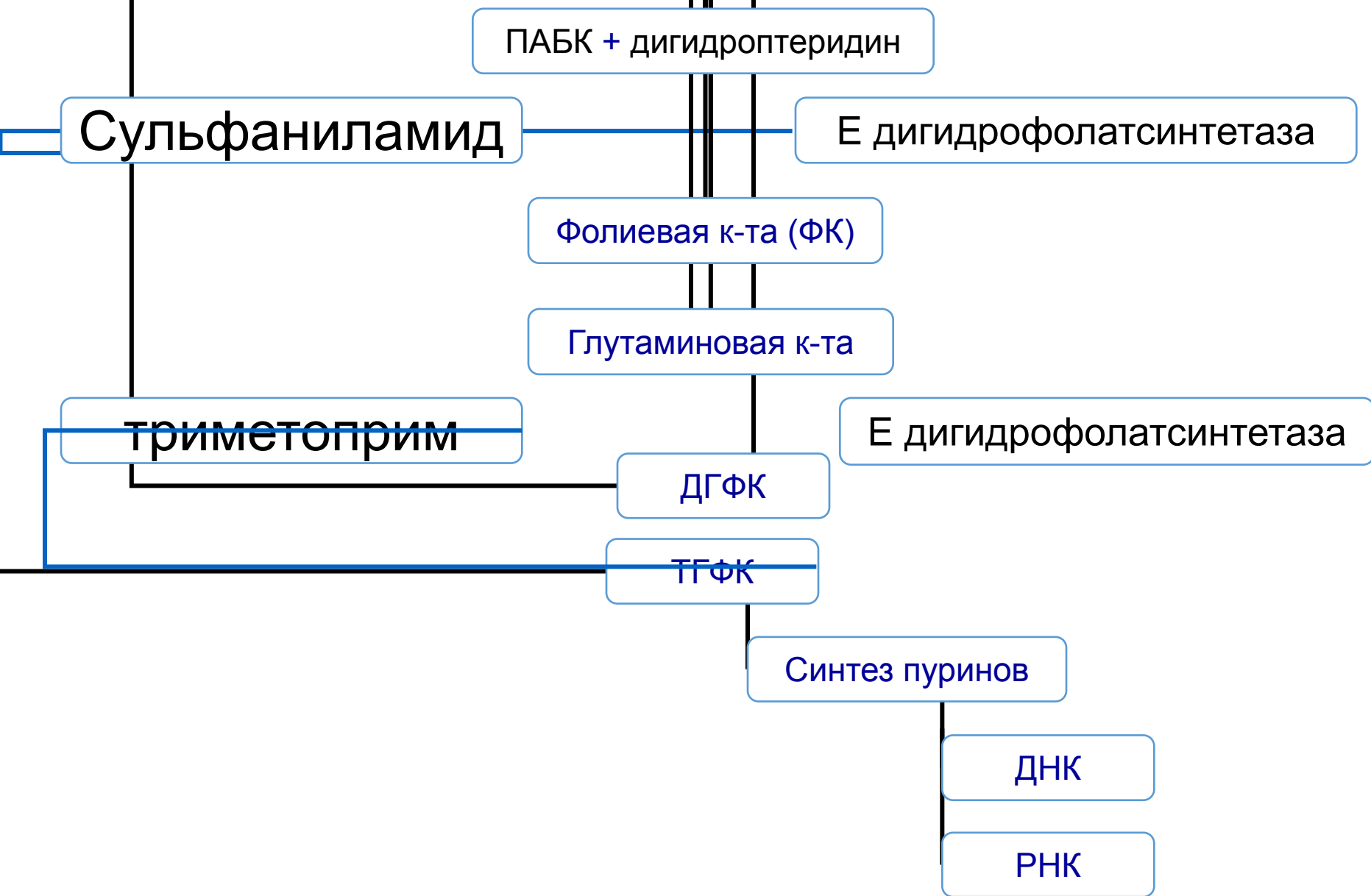
Сульфаниламиды часто комбинирую с  
**Триметопримом**

Это производное амидопиримидина, которое снижает активность дигидрофолиатредуктазы - фермента обеспечивающего переход дигидрофолата в тетрагидрофолат. В результате комбинация СА с триметапримом обеспечивает быстрый бактерицидный эффект.

Наиболее распространенная комбинации:

Препарат *бактрим* (сульфаметоксозол - 400 мг + триметаприм 80 мг);

# Механизм действия сульфаниламидов



# Применение сульфаниламидных средств

- Для получения терапевтического эффекта их необходимо назначать в дозах, достаточных для предупреждения возможности использования микроорганизмами парааминобензойной кислоты, содержащейся в тканях.
- Приём сульфаниламидных препаратов в недостаточных дозах или слишком раннее прекращение лечения может привести к появлению устойчивых штаммов возбудителей, не поддающихся в дальнейшем действию сульфаниламидов.
- *Большинство клинически значимых бактерий в настоящее время устойчивы к сульфаниламидам<sup>[4]</sup>.*
- Необходимо учитывать, что некоторые лекарственные препараты, в молекулу которых входит остаток парааминобензойной кислоты (например, новокаин), могут оказывать выраженное антисульфаниламидное действие.

# Побочные эффекты сульфаниламидов

- Нефротоксичность.
- Нейротоксичность: тошнота рвота, головная боль, головокружение, депрессия.
- Угнетение кроветворения: агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, апластическая анемия.
- Поражение сосудов: васкулиты.
- Нарушение всасывания витаминов гр. В – гиповитаминоз.
- Дисбактериоз и суперинфекция.
- Аллергические реакции имеют перекрестный характер на все СА. Возможна реакция на триметаприм

# 8-ОКСИХИНОЛИНЫ

•8-

**ОКСИХИНОЛИН** (*ортооксихинолин, оксин*) — гетероциклическое органическое соединение состава  $C_9H_7NO$ .

# Классификация 8-оксихинолинов

1)содержащие галоиды:

- Хиниофон (ятрен);
- Хлорхинальдол;
- Энтеросептол.

2) Комбинации энтеросептола и других лек. веществ:

- Интестопан;
- Мексаформ;
- Мексаза.

3) - Нитроксолин (5-НОК).

- Тип действия **бактериостатический**.
- Механизм действия: подавляет активность ферментных систем микроорганизма, т.к. вступает в соединения с 2-х вал. металлами, входящими в состав ферментов, образуют комплексы и снижают активность.



## Спектр активности

- амебы, некоторые грибы, Г(-) бактерии (сем. кишечных);
- синегнойная палочка нечувствительна;
- протей очень мало чувствителен.
- есть отличие в спектре активности у различных препаратов.

## Особенности применения и фармакокинетика

1) Галоидсодержащие 8-оксихинолины практически не всасываются из ЖКТ, создают там высокие б/статические концентрации.

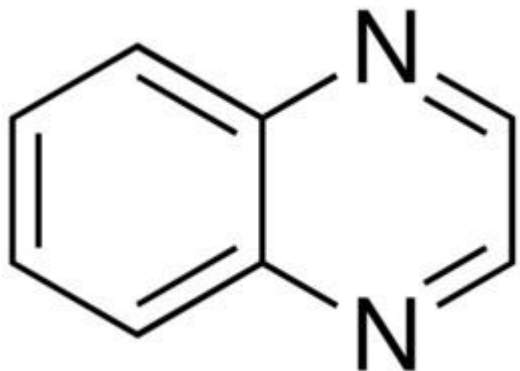
Используются для лечения энтеритов, колитов и пр.

2) Не содержащий галоидов нитроксалин хорошо всасывается, не метаболизируется, выделяется почками. Создает высокие концентрации в МВП и используется для лечения инфекционных процессов МВП.

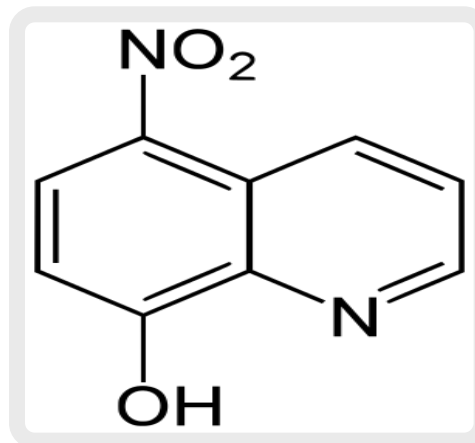
# Побочные эффекты 8-оксихинолинов

1. При всасывании возможны нейротоксические реакции (неврит зрительного нерва - слепота);
2. Возможны явления иодизма: раздражение слизистых и кожи.
3. При нарушении выделительной функции почек применять не рекомендуют.  
*Окрашивают мочу в ярко-желтый цвет.*
4. Вызывают диспепсические расстройства.
5. Возможны аллергические реакции.

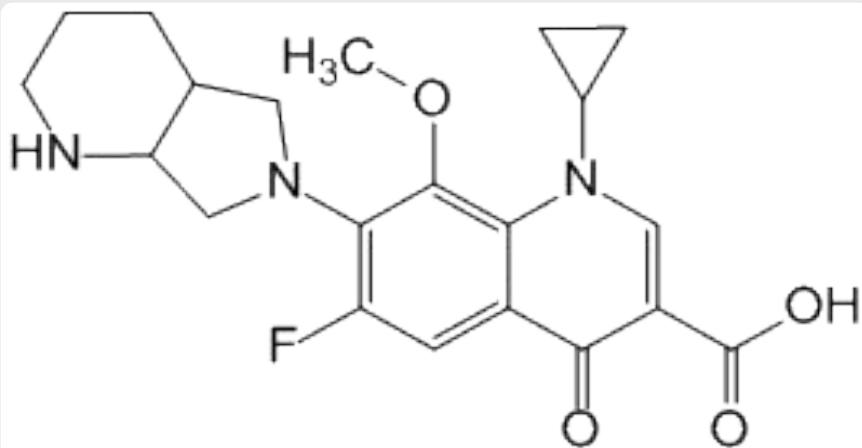
# Химическая структура некоторых групп хинолонов



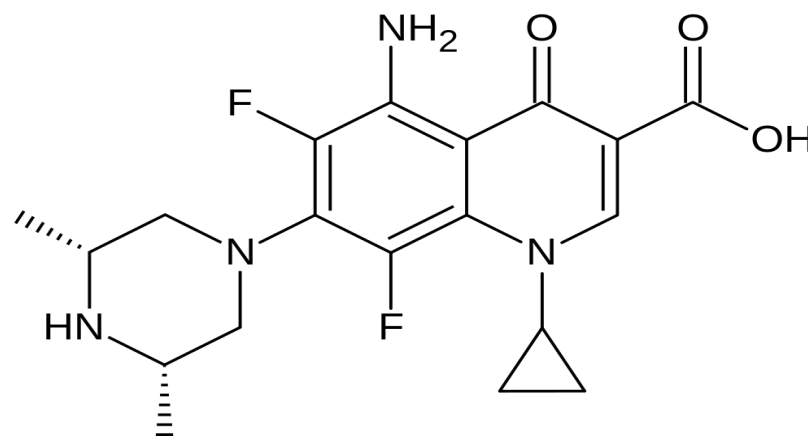
Хиносолины



Нитроксолин



Моксифлоксацин



Спарфлоксацин

# ***Производных хинолонкарбоновой к-ты (ХКК)***

## **Классификация**

### **I. Первое поколение производных ХКК**

К-та налидиксовая

(неграм, невигамон);

К-та азолиниевая;

К-та пиromидиновая;

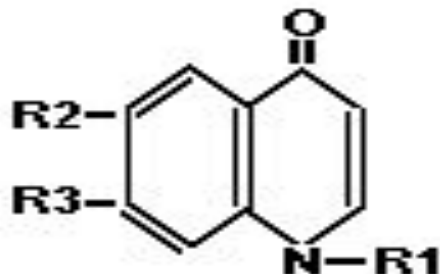
К-та оксолиниевая (грамурин, диоксацин);

### **II. Второе поколение производных ХКК.**

К-та пипемидиниевая

(палин).

### III. Третье поколение производных ХКК - **Фторхинолол**



Хим. строение: построены на основе хинолонкарбоновой кислоты у которой один или более радикалов (до 3-х) замещен фтором - R1, R2 и R3.

## *Первое и второе поколение производных ХКК*

- Тип действия зависит от концентрации: б/статический или б/цидный.
- Механизм действия: нарушают активность ферментов в микробной клетке, так как связывают  $Fe^{++}$  и нарушают биосинтез на ЦПМ микроорганизмов.

# Спектр активности первого и второго поколения производных ХКК

Отличается у отдельных препаратов, но типично:

- Г(-) палочки: шигеллы, сальмонеллы, клебсиеллы, кишечная палочка);
- протей.



# Особенности применения первого и второго поколения производных ХКК

- Хорошо всасываются из ЖКТ (до 80%), проникают во все ткани и жидкости, кроме ЦНС и ликвора. Не метаболизируются. Быстро (или менее быстро) выводятся через почки, где создают высокие концентрации, что оптимально при лечении заболеваний мочевыводящей системы.
- Можно применять при заболеваниях ЖВП, ЖКТ, отитах, но следует учитывать, что препараты быстро выводятся и концентрация быстро падает.

# Побочные эффекты первого и второго пок. производных ХКК

- Неграм влияет на ЦНС: ослабление зрения, “желтое зрение”, головная боль, головокружение.
- При длительном применении – анемия (гемолитическая).
- гепатотоксичность;
- аллергические реакции;
- дисбактериоз и суперинфекция (синегнойной палочкой, грибами).

# Фторхинолоны

- Тип действия **бактерицидный**.
- Механизм действия связан с их способностью снижать, ингибировать активность ДНК-гиразы (топоизомераза II) микроорганизмов и тогда в микроорганизме нарушается порядок присоединения компонентов ДНК, она резко изменяет структуру и микроорганизм не способен нормально жить и функционировать.
- Чувствительность бактериальной ДНК-гиразы в 100-1000 раз больше, чем у хозяина, что и обуславливает их избирательность по отношению к микроорганизмам.

# Классификация третьего поколения производных ХКК - **Фторхинолонов**

## 1) Монофторхинолоны (R2):

системные:

- Ципрофлоксацин;
- Флоксацин;

уроантисептики:

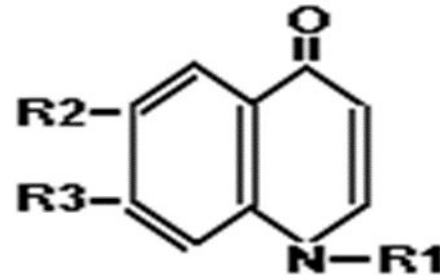
- норфлоксацин.

## 2) Дифторхинолоны (R1 и R2):

- Ломефлоксацин (максаквин);
- Спарфлоксацин;
- Дифлоксацин.

## 3) Трифторхинолоны:

- Флероксацин (хинодис);
- Тосуфлоксацин;
- Темафлоксацин.



# Фторхинолоны

- Спектр очень широкий, они активны в отношении ~ 97% известных возбудителей.
- Отдельные препараты отличаются по спектру.

# Особенности фторхинолонов

- Активны в малых дозах.
- Хорошо всасываются из ЖКТ, вводят два раза в день, можно вводить парентерально.
- Высокоактивны и могут быть использованы при нарушениях функции печени и почек.
- Хорошо проникают через барьеры (кроме ГЭБ), проникают в клетки: нейтрофилы и макрофаги), в полости.
- Могут накапливаться в жёлчи, коже, экссудатах, секрете простаты. В процессе биотрансформации ФХ могут сохранять антибактериальную активность.
- Хорошо комбинируются: ФХ+антисинегнойные пенициллины; ФХ+цефатазидим; ФХ+имипенем; ФХ+метронидазол.

# Показания

- Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами, в т.ч.:
- острый бактериальный синусит;
- инфекции нижних дыхательных путей (в т.ч. обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония);
- инфекции мочевыводящих путей и почек (в т.ч. острый пиелонефрит);
- хронический бактериальный простатит;
- инфекции кожи и мягких тканей (нагноившиеся атеромы, абсцесс, фурункулез);
- интраабдоминальные инфекции в комбинации с лекарственными средствами, действующими на анаэробную микрофлору;
- туберкулез (комплексная терапия лекарственно-устойчивых форм).

# Побочные эффекты фторхинолонов

- ЖКТ - тошнота, рвота, анорексия, запоры или поносы, боли в животе.
- ЦНС - головокружение, головная боль, нарушения сна, вялость (редко); очень редко - ночные кошмары, дезориентация, тревожные состояния (не назначать после травм мозга и нарушениях ЦНС).
- Кожа - зуд, сыпь, потливость, фотосенсибилизация.
- Флебиты при в/в введении.
- \* Есть экспериментальные данные об угнетении развития хрящевой ткани у молодых животных: детям до трех лет строго по показаниям, осторожно!



# Нитрофураны

Нитрофурантоин (фурадонин) Фуразидин (фурагин, фурамаг)	Лечение острых неосложненных ИМП
Нифуроксазид (эрцефурил)	Лечение острых кишечных инфекций
Нифурантел (макмирор) Фуразолидон	Лечение некоторых протозойных инфекция (трихомониаз, лямблиоз)
Фуразидина калиевая соль+Mg карбонат основной (фурамаг)	

# Нитрофураны

- Тип действия зависит от концентрации: б/статический или б/цидный.
- Механизм действия: НФ являются акцепторами  $H^+$  и ингибируют процессы клеточного дыхания бактерий, тем самым они снижают синтез в них ДНК, РНК, белков. В результате снижается синтез факторов патогенности, элементов ЦПМ.

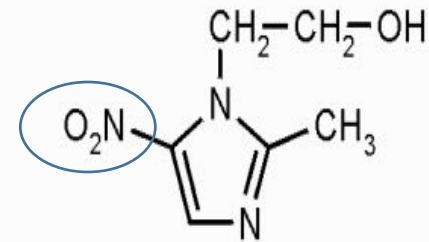
# Спектр активности **нитрофуранов**

Широкий:

- Г(+) кокки (даже некоторые штаммы энтерококков);
- Г(-) палочки: кишечная, шигеллы, сальмонеллы, клебсиеллы, энтеробактерии, протей;
- спирохеты, некоторые хламидии;
- простейшие: лямблии, трихомонады.

Есть индивидуальные колебания в спектре активности.

# 5-нитроимидазол



- Метронидазол (1960 год)
- Тинидазол
- Секнидазол (протозойные)
- Орнидазол

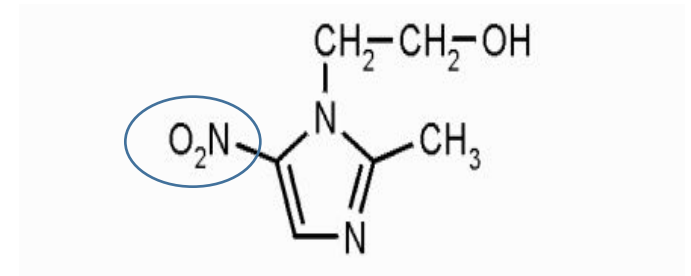
*Механизм действия:* ферментные системы анаэробов способны восстанавливать нитрогруппу нитроимидазолов. Восстановленной нитрогруппой нарушается репликация ДНК и синтез белка, подавляется процесс клеточного дыхания бактерий, оказывает прямой цитотоксический эффект.

Антибактериальная активность:

- анаэробы Г+ и Г-
- бактериоиды
- клостридии
- фузобактерии
- эубактерии
- пептострептококки
- микроаэрофилы *H.pylori* и *G.raginalis*

# 5-нитроимидазолы

1. Метронидазол (1960 год)
2. Тинидазол
3. Секнидазол (протозойные)
4. Орнидазол



## Механизм действия:

ферментные системы анаэробов способны восстанавливать нитрогруппу нитроимидазолов. Восстановленной нитрогруппой нарушается репликация ДНК и синтез белка, подавляется процесс клеточного дыхания бактерий, оказывает прямой цитотоксический эффект.

# Спектр действия 5-нитроимидазолов

Антибактериальная активность:

- анаэробы Г+ и Г-
- бактериоиды
- клостридии
- фузобактерии
- эубактерии
- пептострептококки
- микроаэрофилы *H.pylori* и *G.raginalis*

# Оксазолидиноны

Препараты:

Линезолид

Тедизолид

Синтетические антибактериальные препараты (с 2000 г.) активные в отношении устойчивых форм стафилококков. (MRSA, VRE)

Ингибирует синтез белка, связываясь с 50S рибосомой.  
Тип действия преимущественно бактериостатический.

# Производные хиноксалина

-Хиноксидин

- Диоксидин



# Производные хиноксалина

- Тип действия **бактерицидный**.
- Механизм действия: избирательно ингибирует синтез ДНК в микробной клетке, не влияет на синтез РНК и белка. Вследствии глубоких структурных изменений ДНК нарушается структура клеточной стенки и ЦПМ.

# Производные хиноксалина

- Спектр широкий:, Г(-) бактерии; *Pr. vulgaris*; синегнойная палочка; патогенные анаэробы;
- КОККИ.
- Особо активны в анаэробных условиях.

# Производные хиноксалина: особенности применения и фармакокинетика

- Хиноксидин вводят per os, он всасывается и биотрансформируется в диоксидин.
- Диоксидин вводят парентерально, а также применяют местно для промываний, обработки ран, ожоговой поверхности и т.д.
- Существуют местные лек. формы: мази, растворы.
- Используются при лечении тяжелых гнойных процессов: абцессы легких, пиелиты, пиелоститы, холангиты, эмпиема плевры, сепсис, газовая гангрена.
- *Эти вещества очень токсичны!!!*
- Препараты глубокого резерва - используются тогда, когда другие препараты неактивны.
- Назначают только взрослым в условиях стационара.

# Производные хиноксалина: побочные эффекты

- **Токсичны!**

- Обладает действием на ДНК хозяина и может оказывать тератогенное, эмбриотоксическое и мутагенное действие.
- При превышении терапевтической дозы снижает продукцию гормонов коры надпочечников.
- ЦНС: судороги (особенно икроножные мышцы - для снятия  $\text{CaCl}_2$  в/в), головная боль, головокружение, озноб.
- Вызывают дисбактериоз, т.к. неактивны в отношении кандид (для проф. нистатин, леворин).
- Перед введением проводят пробу!

# Противогрибковые лекарственные средства

– группа препаратов различного происхождения и различной химической структуры, которые подавляют рост и размножение патогенных и условно-патогенных грибов, вызывающих микозы у людей и животных.

# Системные микозы

характеризуются поражением внутренних органов, костей, мозга, септицемией и др. проявлениями.

## Кандидоз пищевода: эндоскопическая картина



# Системные микозы

Орофарингеальный  
кандидоз:



# Поверхностные микозы

могут иметь  
локализацию на  
коже, ее  
придатках  
(ногти, волосы)  
и слизистых.

## ОНИХОМИКОЗ:





# Классификация противогрибковых средств по клиническому применению

Системные (глубокие) микозы	Дерматомикозы	Кондидамикозы (системный и поверхностный)
Поражение внутренних органов и ЦНС: аспергиллез, криптококкоз, кокцидиоиндомикоз, гистоплазмоз, бластомикоз и др.	Поражение кожи ногтей, волос, вызванные дерматофитами: микроспория, трихофития и др.	Candida albicans
Препараты: - Амфотерицин В - Миконазол - Кетоконазол - Флуконазол - Интраконазол - Флуцитозин - Вориконазол	- Тербинафин - Клотримазол - Миконазол - Эконазол - Кетоконазол - Нафтидин - Бутенафин	- Нистатин - Леворин - Амфотерицин В - Флуконазол - Клотримазол

Классификация  
противогрибковых средств  
по происхождению

**АНТИБИОТИКИ**

**ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА  
РАЗНЫХ  
ХИМИЧЕСКИХ ГРУПП**

# Антибиотики

## а) полиеновые

- амфотерицин В
- микогептин
- нистатин
- леворин

## б) тетраеновые макролиды

- натамицин

## в) разных групп

- гризеофульвин

# Противогрибковые средства разных химических групп (синтетические)

## **Производные имидазола:**

- кетоконазол
- клотримазол
- изоконазол
- миконазол
- бифоназол
- оксиконазол
- эконазол

## **Производные триазола:**

- флуконазол
- итраконазол

# Противогрибковые средства разных химических групп (синтетические)

## **N - метилнафталина (аллиламины):**

- тербинафан
- нафтифин
- амолорин

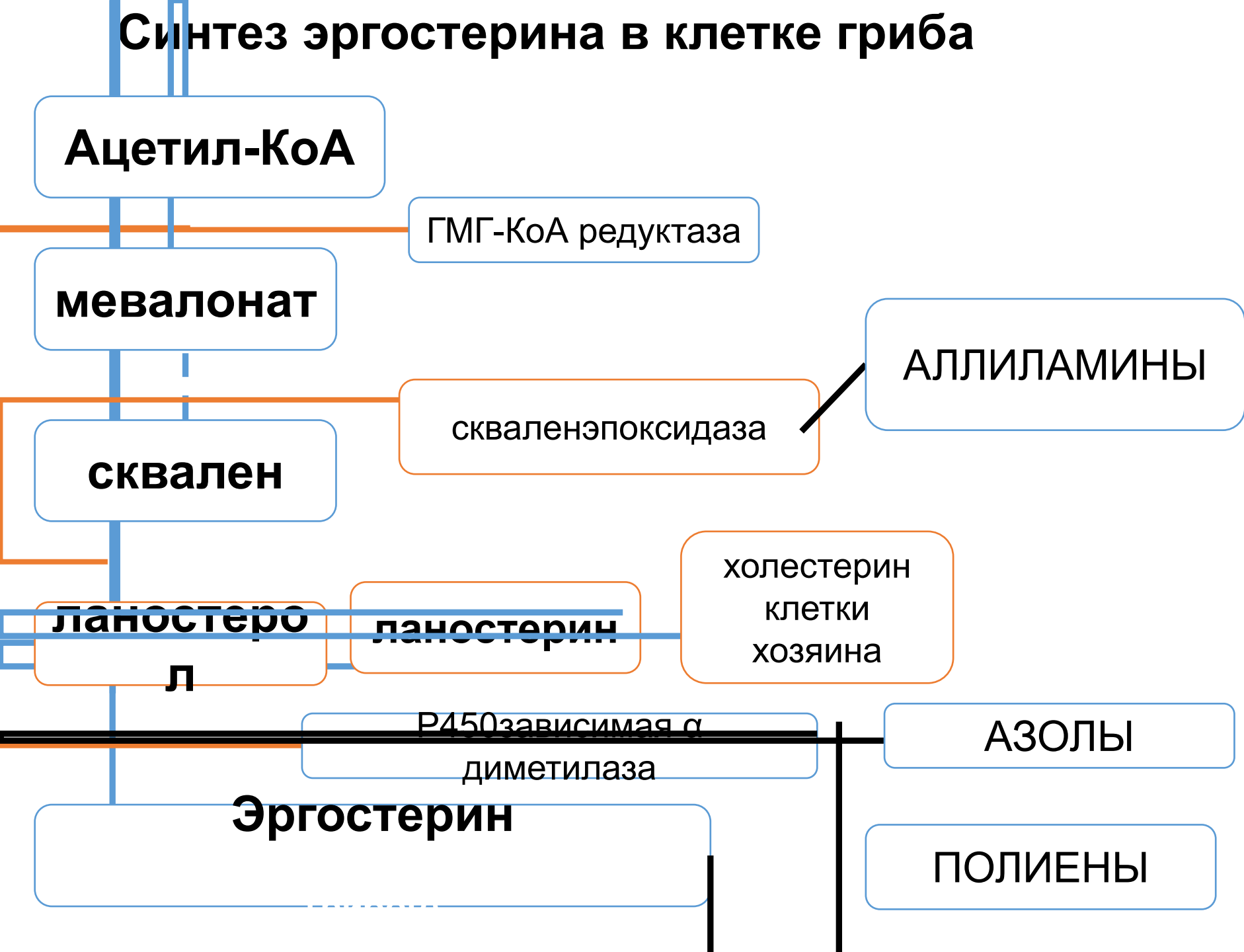
## **Производные пиримидина:**

- флуцитозин

# Синтез эргостерина в клетке гриба



# Синтез эргостерина в клетке гриба



*механизм действия полиенов*

**нарушают  
структуру  
эргостерина гриба**

**взаимодействуют  
с холестерином  
клеточных мембран  
хозяина**

**МНОГО ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ**



# *механизм действия азолов*

**ингибируют  
P450 зависимую  
 $\alpha$  диметилазу**

**↓ синтез эргостерина**

**↑ проницаемость  
стенки гриба  
нарушется  
размножение**

**↓ активность цитохрома P450  
хозяина**

**Нарушается синтез  
кортизола, альдостерона,  
тестостерона ХОЗЯИНА  
!!!**

# *механизм действия триазолов*

**Селективно ингибируют  
P450 зависимую  
 $\alpha$  диметилазу грибов**

**Итраконазол ↓ синтез метилстерина,  
который не может заменить эргостерол**

**Меньшая токсичность**

# *механизм действия аллиламинов*

**Ингибируют скваленэпоксидазу**

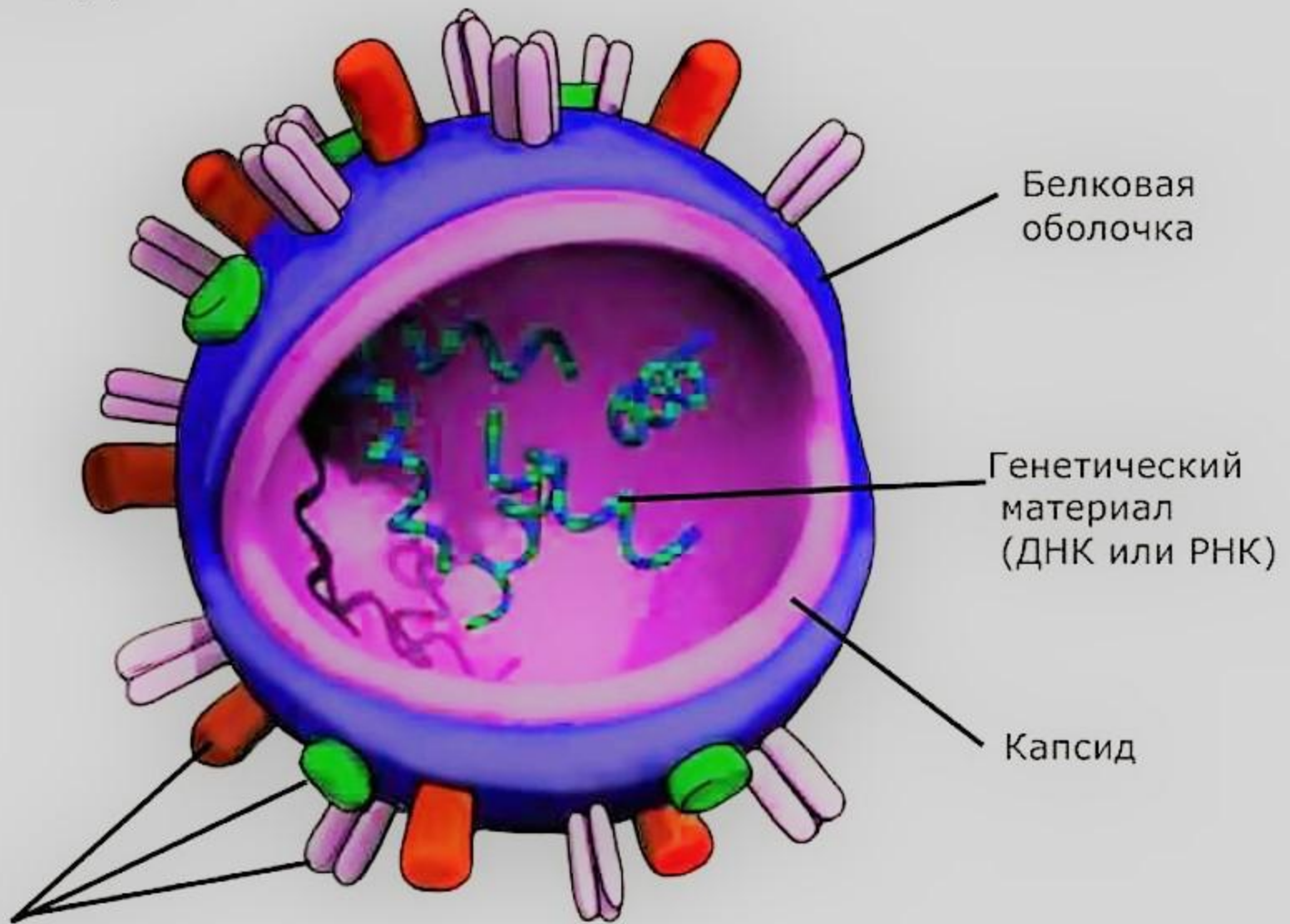
↓ синтез  
**ланостерола из сквалена**

↓ синтез эргостерола

**Накапливается токсичный для гриба сквален**

# **Противовирусные средства**

# Строение вируса



Белковые нити

**ДНК – содержащие вирусы:**

герпес вирусы  
аденовирусы  
папилломавирусы  
гепатита В  
натуральной оспы

**РНК – содержащие вирусы:**

корь  
бешенство  
полиомиелит  
менингит  
гепатита А и С  
вирусного гриппа  
риновирусы  
реовирусы  
парагриппа

## Коронавирусы<sup>[2]</sup> (лат. *Coronaviridae*)

— семейство [вирусов](#), включающее на май 2020 года 43 вида [РНК](#)-содержащих вирусов, объединённых в два подсемейства<sup>[3][4]</sup>, которые поражают млекопитающих, включая человека, птиц и земноводных. Название связано со строением вируса, [шиповидные отростки](#) которого напоминают [солнечную корону](#)<sup>[2]</sup>. Известно 7 коронавирусов, поражающих человека<sup>[5]</sup>:

- [HCoV-229E](#) — *Alphacoronavirus*, впервые выявлен в середине 1960-х годов;
- [HCoV-NL63](#) — *Alphacoronavirus*, возбудитель был выявлен в Нидерландах в 2004 году;
- [HCoV-OC43](#) — *Betacoronavirus* A, возбудитель выявлен в 1967 году;
- [HCoV-NKU1](#)<sup>[en]</sup> — *Betacoronavirus* A, возбудитель обнаружен в Гонконге в 2005 году;
- [SARS-CoV](#) — *Betacoronavirus* B, возбудитель [тяжёлого острого респираторного синдрома](#), первый случай заболевания которым был зарегистрирован в 2002 году;
- [MERS-CoV](#) — *Betacoronavirus* C, возбудитель [ближневосточного респираторного синдрома](#), [вспышка которого](#) произошла в 2015 году;
- [SARS-CoV-2](#) — *Betacoronavirus* B, выявленный во второй половине 2019, вызвавший [пандемию пневмонии](#) нового типа [COVID-19](#) и ставший сейчас всемирной проблемой, в результате чего были закрыты многие границы и введены экстренные меры безопасности

**Отдельное место занимают ретровирусы: ВИЧ**  
**(лимфоциты CD4 > белок и Т – клеточного лейкоза**

## **Этапы репликации вируса:**

- адсорбция
- пенетрация ( с помощью рецептор- зависимого эндоцитиоза)
- депротеинизация (с помощью ферментов клетки)
- репликация вирусного генома



# Классификация противовирусных средств по влиянию на различные этапы репродукции вирусов

- **Ингибиторы адсорбции и проникновения вируса в клетку:**
  - гамма – глобулин
  - моноклональные антитела против респираторного синцитиального вируса: павилизумаб (синагис)
  - ингибиторы слияния вирусной оболочки с клеточной мембраной: энфувиртид (против ВИЧ)
  - ингибиторы рецепции вирусов: маравирок (против ВИЧ)
- **Ингибиторы депротенинизации вируса:**
  - блокаторы белка M2 – протонового канала: амантадин, римантадин (\*против вируса гриппа А)

## **Классификация противовирусных средств по влиянию на различные этапы репродукции вирусов**

- **Ингибиторы репликации вирусного генома (ингибиторы синтеза ДНК, ингибиторы ДНК – полимеразы)**
  - **аномальные нуклеозиды и нуклеотиды с антигерпесвирусной активностью:** *ацикловир, валацикловир, пенцикловир, фамцикловир, идоксуридин, трифлуридин (для местного действия), ганцикловир, валганцикловир, цидофовир*
  - **ненуклеозидные антигерпесвирусные средства:** *фоскарнет*
  - **нуклеотидные и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ:** *азидомитидин, ламивудин, диданозин, зальцитабин, тенофовир*
  - **ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ:** *эфавиренз: невирапин: делавирдин*
  - **ингибиторы вирусной интегразы:** *ралтегравир*

## Классификация противовирусных средств по влиянию на различные этапы репродукции вирусов

- **Ингибиторы созревания вируса:**

- **ингибиторы протеазы ВИЧ:** *саквинавир, ритонавир, индинавир, нелфинавир, лопинавир.*

- **Ингибиторы высвобождения вируса из клетки:**

- **ингибиторы нейраминидазы:** *осельтамивир, занамивир*  
(против вирусов группа Аи В)

### **Противовирусные средства с различными механизмами действия:**

- *рибавирин*

- *интерферон – альфа 2a*

- *интерферон – альфа 2b.*

## Вирусы герпеса человека и вызываемые ими заболевания

Вирусы герпеса человека	Заболевания
Альфа – герпес - вирусы	
Вирус простого герпеса типа 1. <i>Herpes simplex - 1</i>	Поражения кожи и слизистых оболочек (губ, лица), глаз (конъюнктивиты, кератиты), нервной системы (невриты, менингиты, энцефалиты), генерализованные (гепатиты, пневмонии)
Вирус простого герпеса типа 2. <i>Herpes simplex - 2</i>	Генитальный герпес
Вирус герпеса типа 3. <i>Varicella zoster</i>	Опоясывающий лишай, ветряная оспа
Бета – и гамма – герпес - вирусы	
Вирус герпеса типа 4. Вирус Эпштейна – Барр	Инфекционный мононуклеоз, назофарингеальная карцинома
Вирус герпеса типа 5. Цитомегаловирус	Ретинит, пневмония, колиты, эзофагиты, инфекции новорожденных
Вирус герпеса типа 6.	Синдром хронической усталости, внезапная экзантема новорожденных, лимфаденит, злокачественная лимфома
Вирус герпеса типа 7.	Синдром хронической усталости, мононуклеоз, гепатит, энцефалит
Вирус герпеса типа 8.	Саркома Капоши

# Характеристика отдельных типов интерферонов человека

характеристика	Интерфероны I типа		Интерфероны II типа
	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$
Количество подтипов	14	1	1
Продуцирующие клетки	B-лимфоциты	фибробласты, макрофаги, эндотелиальные клетки	T-лимфоциты

Дифференцирован Int типа  $\omega$ , изучается

# Характеристика отдельных типов интерферонов человека

характеристика	Интерфероны I типа		Интерфероны II типа
	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$
Общий характер действия	быстрое распространение от места образования, свободная циркуляция, защита отдаленных органов	медленное распространение локальное действие направлено на предотвращение распространения вируса и его репликацию	медленное распространение от места образования, действие направленное на стимуляцию иммунной системы и образование антител

# Характеристика интерферонов человека

характеристика	Интерфероны I типа		Интерфероны II типа
	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$
механизм действия	Активируют клеточные ферменты, фрагментирующие РНК, ингибируют образование рибосом, синтез клеточных белков, тормозят переход клетки из фазы G в S, подавляют продукцию фактора роста, повышают экспрессию антигенов I класса большого комплекса гистосовместимости		Активно стимулируют макрофаги, повышают их способность распознавать чужеродные антигены, повышают действие др. Int, активируют НК, стимулируют синтез антител, комплемента, $TFN_2$ , ИЛ-1, ИЛ-2, активируют антигены II класса большого комплекса гистосовместимости

# Противогерпесные препараты

Для лечения **герпесной** инфекции используют:

а) при инфекциях, вызванных  $\alpha$  (тип 1,2,3) – герпесвирусами используют:

- ацикловир
- валацикловир
- пенцикловир
- Фалицикловир
  - идоксуридин (аналог тимидина)
  - трифлюридин
  - тромантадин (местно)

• б) при **ЦМВ вирусной инфекции**:

- ганцикловир
- валганцикловир (пролекарство 1го)

При резистентности:

- цидофовир (аналог цитидина)
- фосканет (эффективен в отношении всех герпес – вирусов и ВИЧ)



# Средства, подавляющие репродукцию вирусов гриппа:

## 1) Ингибиторы депротенизации вируса:

- Амантадин (мидантан
  - Римантадин (орвирем)
- эфективны при вирусе гриппа А, для профилактики и лечения, на ранних этапах

## 2) Ингибиторы высвобождения вируса из клетки:

- ингибиторы нейраминидазы
  - занамивир (реленза)
  - осельтамивир (тамифлю)
- Для лечения гриппа А и В у взрослых и детей после 1 года

# Средства против ВИЧ – инфекции

## а) нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Зидовудин ( синтетический аналог тимидина,  
фосфорилирование происходит клеточными ферментами =>  
высокая токсичность

- ставудин
- абакавир
- диданозин
- зальцитабин
- ламивудин

Ингибируют синтез митохондриальной ДНК

- теновир (нуклеотид ациклический, используется при гепатите В)

# Средства против ВИЧ – инфекции

б) **Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ВИЧ-И)**

- эфавиренз
- невиварин
- эртавирин

в) **Ингибиторы вирусных протеаз**

(пептиды, конкурентно связываются с активным центром протеазы ВИЧ, инактивируют её → неполноценные вирусные частицы)

- санвинавир
- ритонавир
- индинавир
- нельфинавир
- ампренавир
- лопинавир
- атазанавир и др.

# Средства против ВИЧ – инфекции

г) **Ингибиторы адсорбции и проникновения вируса в клетку на поверхности Т лимфоцитов и макрофагов**

экспрессированы белки CD4, они являются рецепторами для ВИЧ, далее идет соединение с хемокиновыми рецепторами и этот процесс генотипичен. Есть гены у европейцев, когда отсутствует восприимчивость к ВИЧ. Это база для создания препарата, блокирующего CCR5 (хемокиновый рецептор клеточной мембраны)

- маравирок (целзентри)
- энфувирид (фузеон)

д) **Ингибиторы интегразы:** препятствует включению вир. ДНК в ДНК клетки организма на стадии разработки

- ралтегравир (инсентресс)

## **Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов, эффективные в отношении вирусов гепатита:**

**Рибавирин** – аномальный нуклеотид, аналог пурина, угнетает репликацию многих РНК и ДНК – содержащих вирусов, включая вирус гриппа, РС вируса и вирус гепатита С.

**Телбивудин** (аналог Тимидина)

**Энтекавир** (аналог Гуанозина)

**Адефовир** (аналог Аденозинмонофосфата)

# Интерфероны

Эндогенные вещества с противовирусной, иммуномодулирующей и антипролиферативной активностью

ИФ  $\alpha$  синтезируется лейкоцитами

ИФ  $\beta$  – фибробластами

Функция  $\alpha$  и  $\beta$ : противовирусная активность, стимулируют цитотоксическую активность лимфоцитов, Ткиллеров и Мф

ИФ  $\gamma$  – Т- лимфоцитами и клетками киллерами на антигенную стимуляцию и воздействие цитокинов

## Противовирусный эффект интерферонов проявляется на разных этапах репродукции вируса:

Взаимодействуют со своим рецептором, ИФ активируют и/или вызывают индукцию белков (ингибиторов и ферментов), которые подавляют репликацию вирусных РНК и ДНК

«**Резистентность**» к ИФ может развиваться в результате приобретенной способности ингибировать вирусом продукцию ИФ-индуцируемых белков (например протеинкиназы Р1 в случае гепатита С)

# Интерфероны: Препараты

## Природного ИФ

- ИФ лейкоцитарный человеческий ( из лейкоцитов крови человека )

- локферон

Рекомбинатного ИФ –  $\alpha$ :

ИФ-  $\alpha$ - 2a – высокоочищенный рекомбинантный белок, идентичный человеческим лейкоцитам ИФ  $\alpha$  2a

Препараты:

- Роферон – А

- Реаферон – ЕС

- Офтальмоферон



# Интерфероны: Препараты

ИФ –  $\alpha$  – 2в (отличен от ИФ  $\alpha$  2а наличием аргинина в 23 пол)

Препараты:

- Альтевир, Интрон – А
- Лайфферон
- Реаферон – ЕС – Липинт
- Гриппферон
- Генферон Лайт
- Виферон (добавлены вит. Е,С)

Препараты пегилированных ИФ:

- пэгинтерферон (пегасис)  $\alpha$  – 2а
- пегинтрон 2в

Препараты ИФ –  $\beta$ :

Человеческий фибробластный интерферон

ИФ –  $\beta$  – 1а

- ребиф
- авонекс

# Индукторы интерферона

## Синтетические:

- амиксин (тилорин, лавомакс, тилаксин)
- циклоферон (меглюмина акридонацетат)
- неовир (оксодигидроакридинилацетат натрия)
- кагоцел (полиадениловая к-та, полиуридиловая к-та)
- ингавирин (имидазолилэтанамида пентандиновой к-ты)

## Природные:

- продигиозан
- имудон
- ИРС – 19
- Бронхомунал