

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.

Жизненноважные 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.

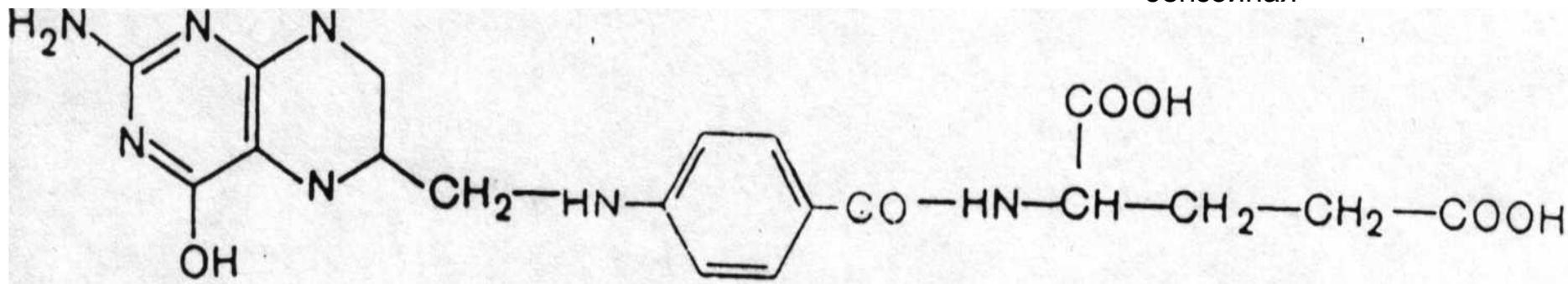
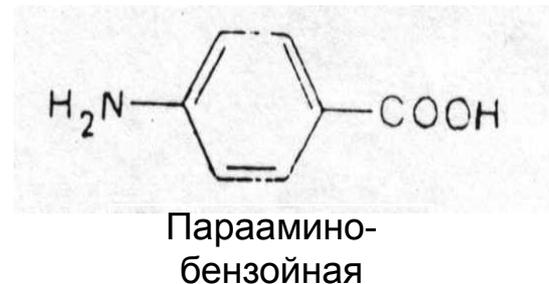
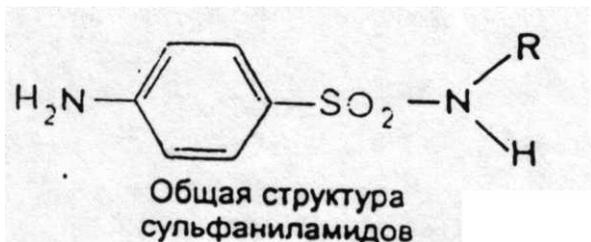
ТЕРМИНОЛОГИЯ:

- СУЛЬФАНИАМИДЫ,
- СУЛЬФАМИДЫ,
- СУЛЬФОНАМИДЫ.

СУЛЬФАНИАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ХИМИЧЕСКИ ЯВЛЯЮТСЯ ПРОИЗВОДНЫМИ СУЛЬФАНИАМИДА (АМИДА СУЛЬФАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ)



Химическая структура дигидрофолиевой кислоты



Дигидроптеридинил

Параамино-бензоил

Глутаминовая кислота

Дигидрофолиевая кислота

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)

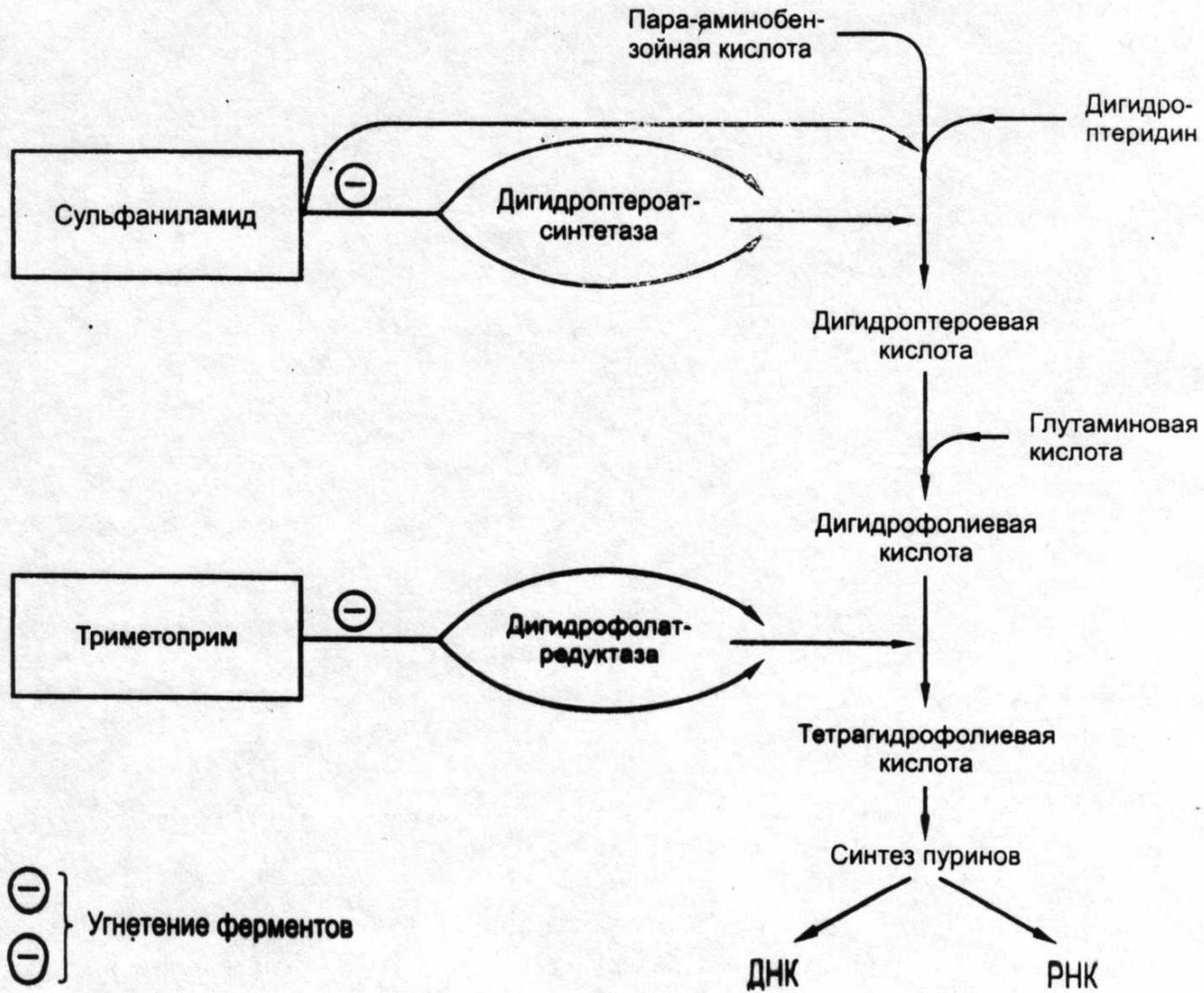
КЛАССИФИКАЦИЯ по месту ЭФФЕКТА (ПРИЛОЖЕНИЯ)

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

Комбинированные препараты: Сульфатон
 Бактрим (бисептол).



оболочки



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.



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
Сульфамометоксин 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.

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.**

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 СРЕДСТВ

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 противо-вирусных средств может быть разной и касаться разных стадий взаимодействия вируса с клеткой.

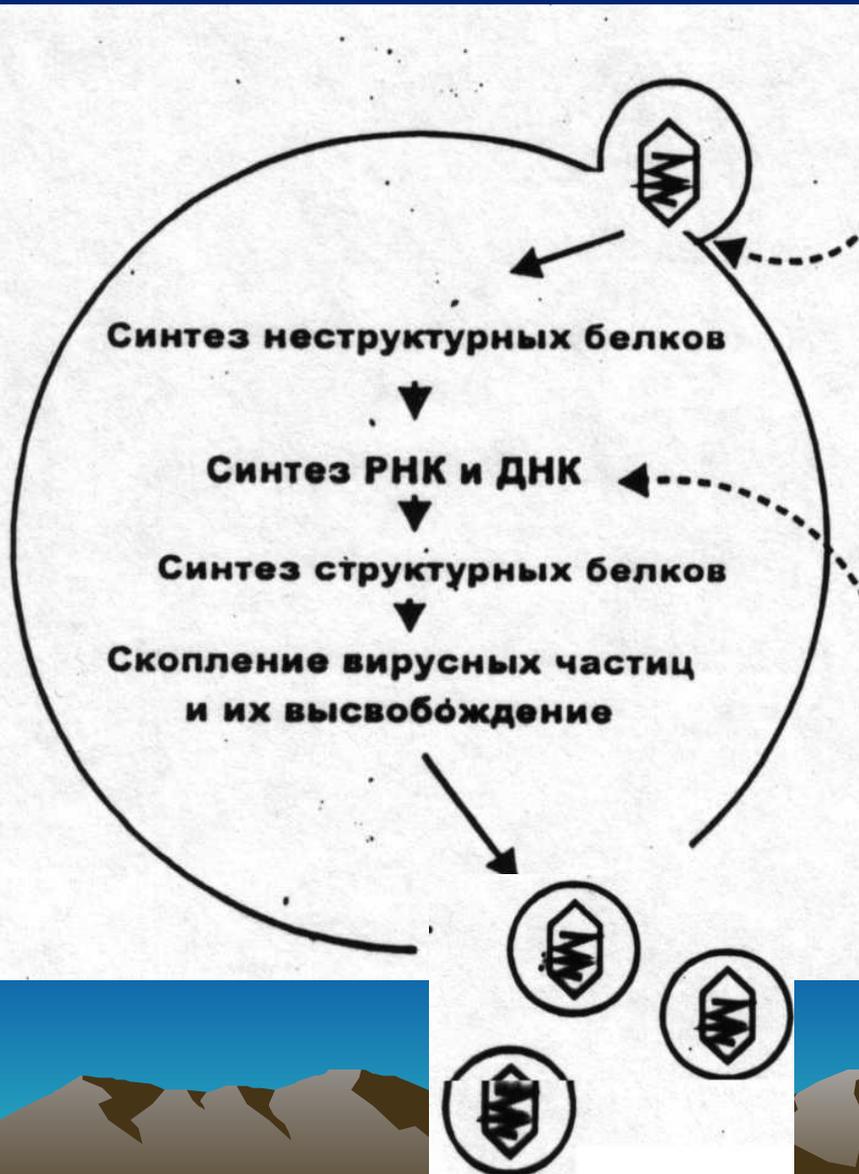
Так, известны вещества, которые угнетают:

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

Показания к применению ряда противовирусных препаратов

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

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

Сравнительная характеристика ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ

Препарат (путь введения)	Спектр действия	Механизм действия	Показания	Побочные эффекты
РЕМАНТАДИН (внутри)	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 лейкопению)

Препарат (путь введения)	Спектр действия	Механизм действия	Показания	Побочные эффекты
АЦИКЛОВИР (зовиракс) (внутри, в/в, местно)	Вирус простого и опоясывающего герпеса	Производное гуанина; фосфорилируется до трифосфата и ингибирует ДНК-полимеразу вируса	Простой герпес (поражение глаз, гениталий); опоясывающий герпес; Герпетические поражения легких, герпетический менингит; ветряная оспа при угрозе осложнений	Местнораздражающее; 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	Фосфорилируется до трифосфата, ингибирует вирусную ДНК-полимеразу	Герпетический энцефалит, опоясывающий лишай, герпетический кератоконъюнктивит, вирусный гепатит	Кожная сыпь; диспепсия, бред, тремор, психоз, тромбозы, тромбофлебиты, панцитопения, местно -раздражение
ИНТЕРФЕРОНЫ (интерферон, виаферон, реаферон) (в/в, в/м, п/к, местно)	Не специфичны	Повышают устойчивость клетки к вирусу, стимулирует синтез клеткой ферментов, ингибирующих РНК и трансляцию в вирусный белок	Профилактика гриппа, герпетический кератит, герпетические поражения кожи, половых органов, ОРЗ, ОРВИ, опоясывающий лишай, вирусный гепатит	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:

ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ:

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

Б. Ненуклеозидные соединения -
невирапин, делавирдин, эфавиренц.

ИНГИБИТОРЫ ВИЧ-ПРОТЕАЗЫ:

индинавир, ритонавир, саквинавир,
нельфинавир.

Противогрибковые средства

(Антимикотики)

(Антифунгальные препараты)

1. Основными современными противогрибковыми препаратами являются:

- Антибиотики (гризеофульвин, амфотерицин В, нистатин и др.);
- Синтетические соединения – «азолы» - производные имидазола и тризола (клотримазол, кетоконазол);
- Также производные N-метилнафталина (тербинафин, нафтифин и т.д.)
- Противогрибковые препараты местного д-я (резорцин, производные ундециленовой к-ты)



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

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

- Антибиотики (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 (нитрофунгин);
- Препараты йода (р-твор йода спиртовый, калия йодид)



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

- 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 д-я амфотерицина В обусловлена тем, что он связывается с основным липидом клеточной стенки грибов эргостероном (в клетках человека и бактерий основным липидом является холестерин).

