

**ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ
ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ
СРЕДСТВА**

Химиотерапевтические противогрибковые средства

- Противогрибковые препараты - это обширный класс соединений, как природного происхождения, так и полученных путем химического синтеза, которые обладают специфической активностью в отношении патогенных грибов

Химиотерапевтические противогрибковые средства

- Противогрибковые препараты - это обширный класс соединений, как природного происхождения, так и полученных путем химического синтеза, которые обладают специфической активностью в отношении патогенных грибов
- Необходимость в использовании противогрибковых препаратов в последнее время существенно возросла в связи с увеличением распространенности системных микозов, включая тяжелые угрожающие жизни формы.

Химиотерапевтические противогрибковые средства

- Микозами называют заболевания, вызываемые патогенными и условно-патогенными грибами.

Химиотерапевтические противогрибковые средства

- Микозами называют заболевания, вызываемые патогенными и условно-патогенными грибами.
- Системные (глубокие) микозы: аспергиллез, криптококкоз, бластомикоз, кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз — поражения внутренних органов (чаще всего легких), ЦНС; возможен грибковый сепсис.

Химиотерапевтические противогрибковые средства

- Микозами называют заболевания, вызываемые патогенными и условно-патогенными грибами.
- Системные (глубокие) микозы: аспергиллез, криптококкоз, бластомикоз, кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз — поражения внутренних органов (чаще всего легких), ЦНС; возможен грибковый сепсис.
- Дерматомикозы: трихофития, микроспория, эпидермофития - поражения кожи и ее придатков — волос, ногтей.

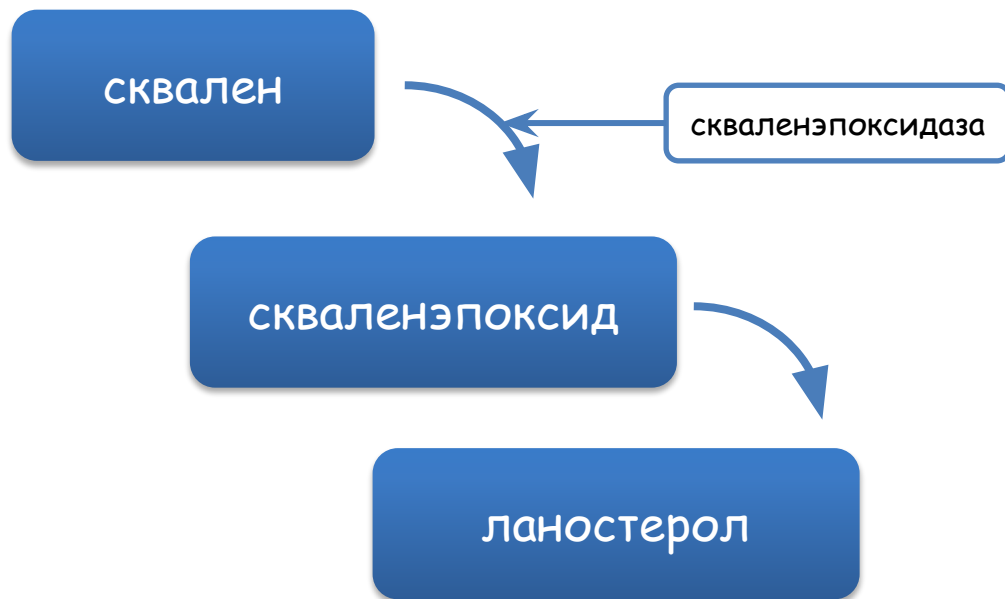
Химиотерапевтические противогрибковые средства

- Микозами называют заболевания, вызываемые патогенными и условно-патогенными грибами.
- Системные (глубокие) микозы: аспергиллез, криптококкоз, бластомикоз, кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз — поражения внутренних органов (чаще всего легких), ЦНС; возможен грибковый сепсис.
- Дерматомикозы: трихофития, микроспория, эпидермофития - поражения кожи и ее придатков — волос, ногтей.
- Кандидамикоз: вызывается условно-патогенными дрожжеподобными грибами, может быть как поверхностным (поражения слизистых оболочек, кожи), так и системным (поражения легких, желудочно-кишечного тракта, ЦНС; возможен кандидамикозный сепсис).

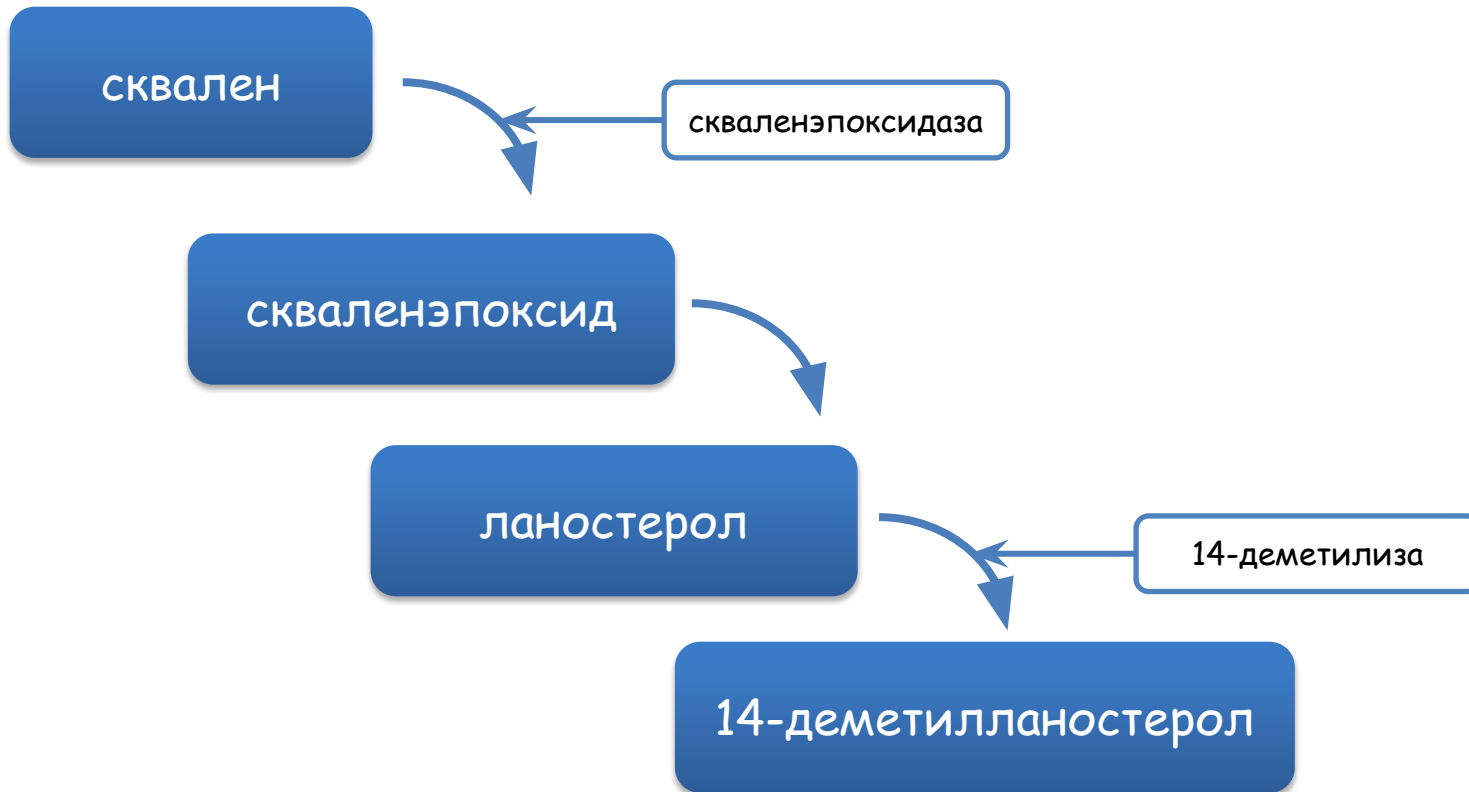
Синтез эргостерола



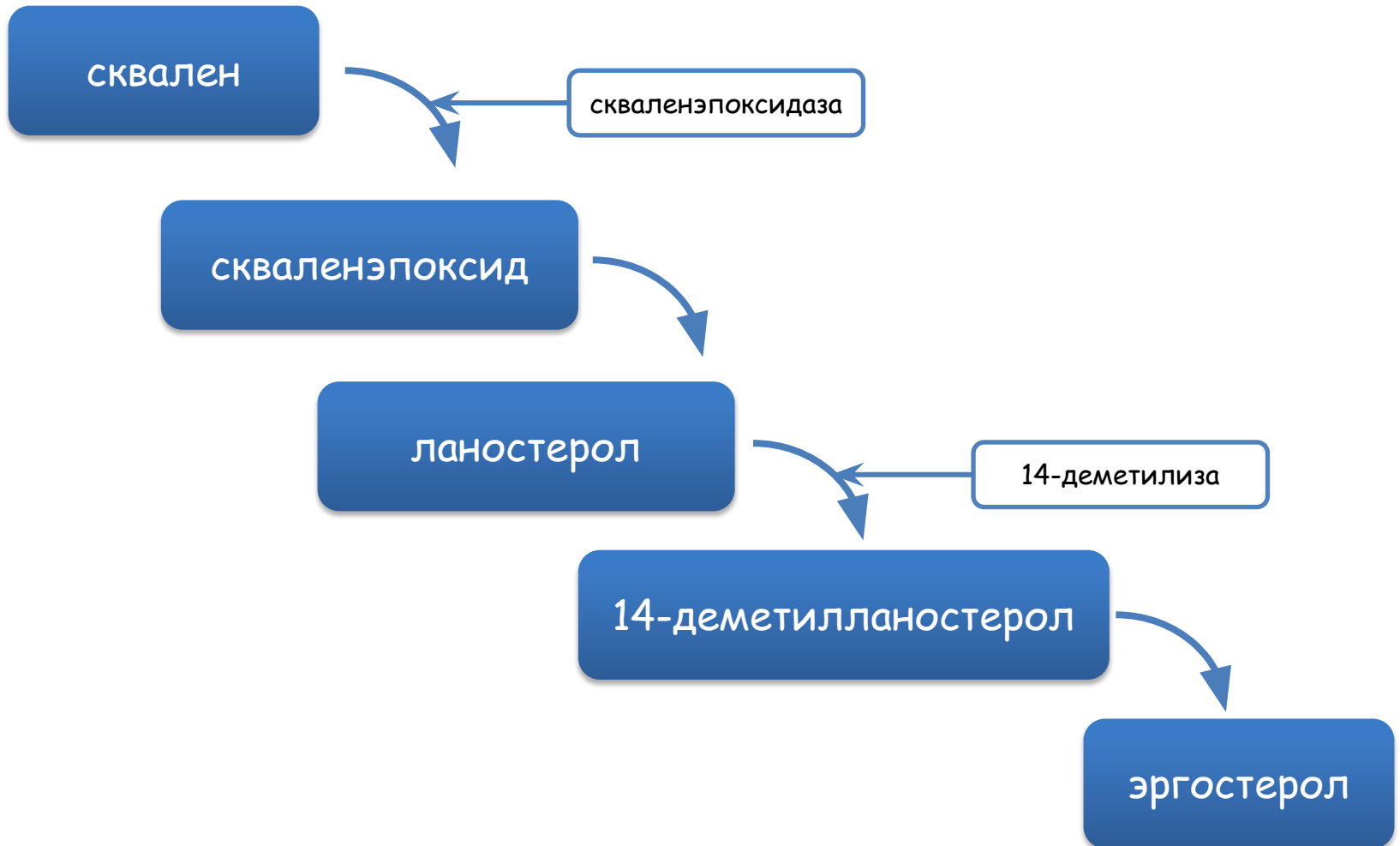
Синтез эргостерола



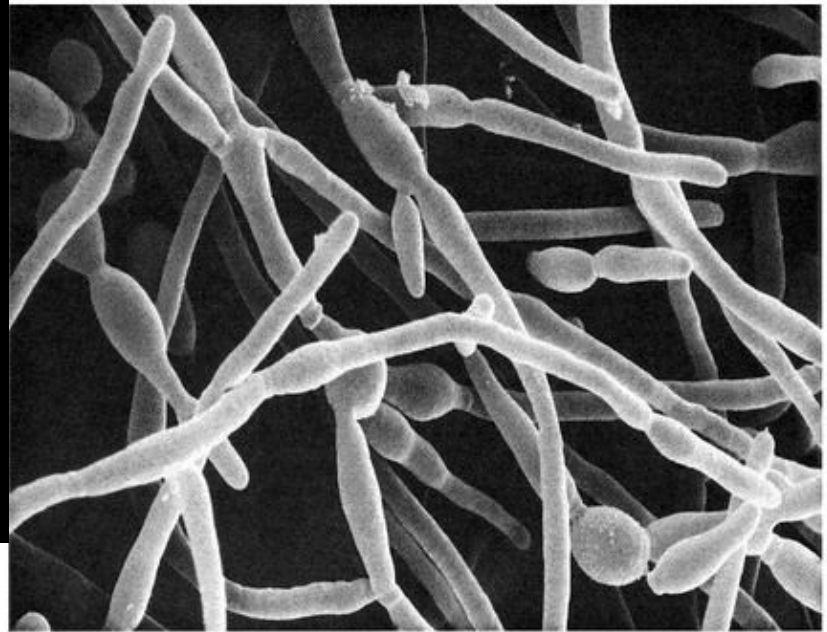
Синтез эргостерола



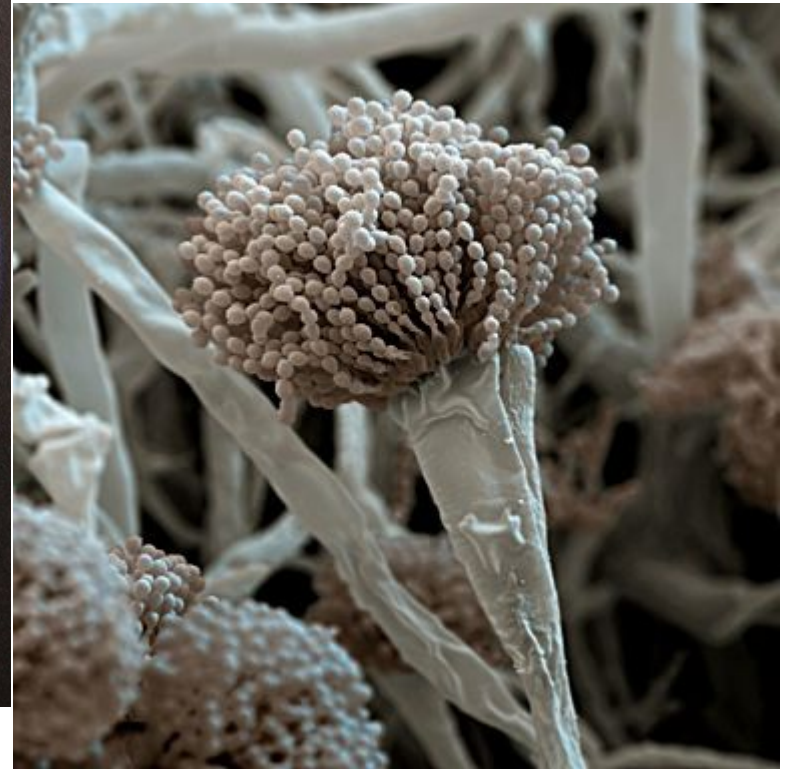
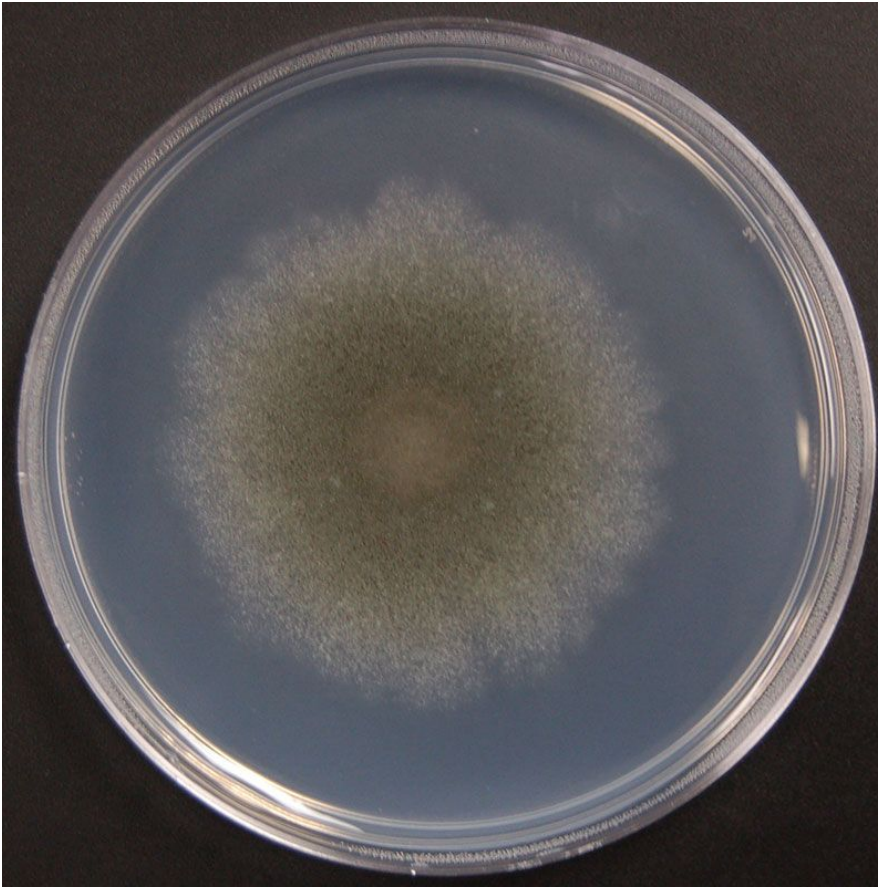
Синтез эргостерола



Candida albicans

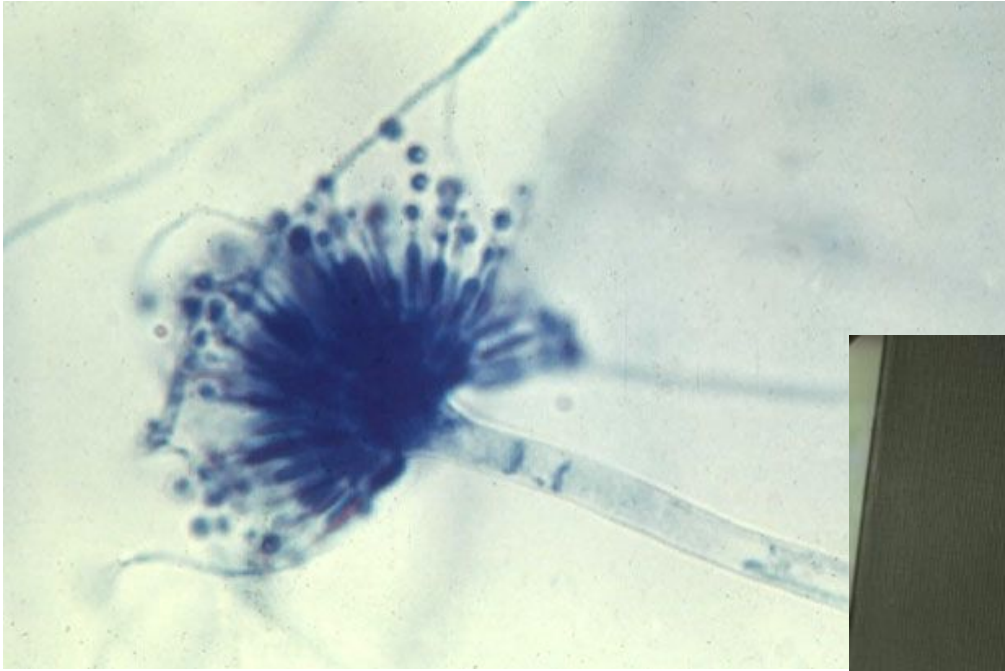


Aspergillus spp.

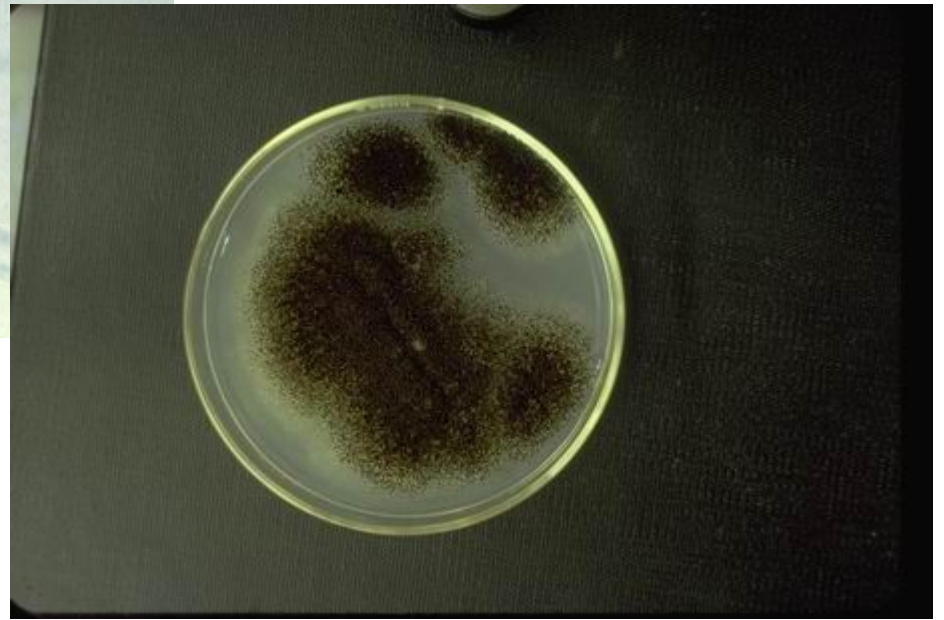


Aspergillus fumigatus

Aspergillus spp.



Aspergillus niger



Классификация противогрибковых препаратов:

1. Полиены

- нистатин
- леворин
- амфотерицин В

Классификация противогрибковых препаратов:

1. Полиены

- нистатин
- леворин
- амфотерицин В

2. Азолы

Для системного применения

- кетоназол
- флуконазол
- итраконазол

Классификация противогрибковых препаратов:

1. Полиены

- нистатин
- леворин
- амфотерицин В

2. Азолы

Для системного применения

- кетоназол
- флуконазол
- итраконазол

Для местного применения

- клотримазол
- миконазол

Классификация противогрибковых препаратов:

1. Полиены

- нистатин
- леворин
- амфотерицин В

2. Азолы

Для системного применения

- кетоназол
- флуконазол
- итраконазол

Для местного применения

- клотримазол
- миконазол

3. Аллиламины

- тербинафин

Классификация противогрибковых препаратов:

1. Полиены

- нистатин
- леворин
- амфотерицин В

2. Азолы

Для системного применения

- кетоназол
- флуконазол
- итраконазол

Для местного применения

- клотримазол
- миконазол

3. Аллиламины

- тербинафин

4. Препараты других групп

- гризеофульвин

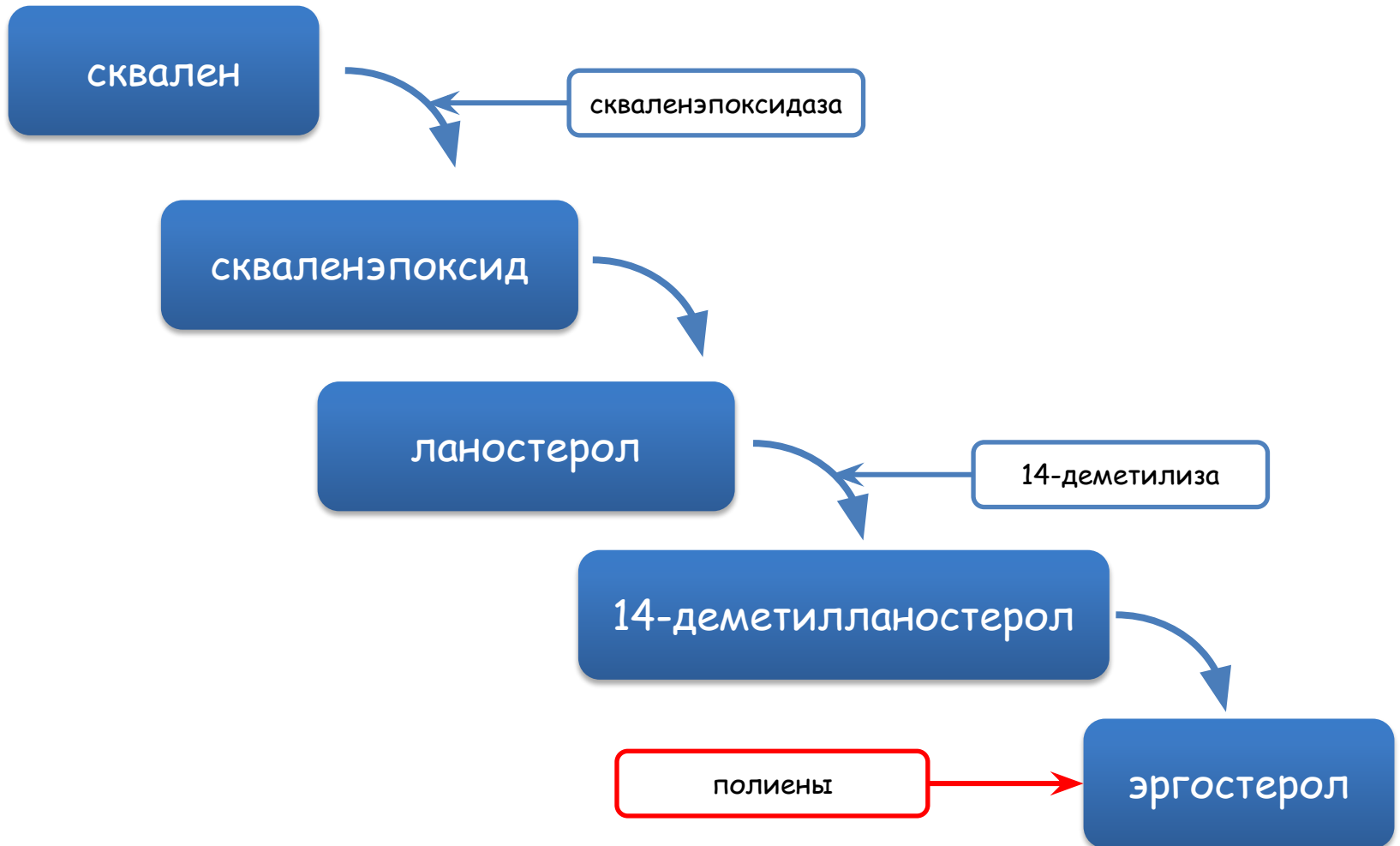
Полиеновые противогрибковые средства:

- Биосинтетические противогрибковые антибиотики широкого спектра действия

Полиеновые противогрибковые средства:

- Биосинтетические противогрибковые антибиотики широкого спектра действия
- Связываются с эргостеролом грибковой мембраны, что ведет к нарушению ее целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки

Направленность действия противогрибковых средств



Полиеновые противогрибковые средства:

- Биосинтетические противогрибковые антибиотики широкого спектра действия
- Связываются с эргостеролом грибковой мембраны, что ведет к нарушению ее целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки
- В зависимости от концентрации, могут оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие

Полиеновые противогрибковые средства:

- Биосинтетические противогрибковые антибиотики широкого спектра действия
- Связываются с эргостеролом грибковой мембраны, что ведет к нарушению ее целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки
- В зависимости от концентрации, могут оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие
- **Нистатин** и **леворин** (местно и внутрь при кандидамикозах), практически не всасываются в ЖКТ и при местном применении

Полиеновые противогрибковые средства:

- Биосинтетические противогрибковые антибиотики широкого спектра действия
- Связываются с эргостеролом грибковой мембраны, что ведет к нарушению ее целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки
- В зависимости от концентрации, могут оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие
- **Нистатин** и **леворин** (местно и внутрь при кандидамикозах), практически не всасываются в ЖКТ и при местном применении
- **Амфотерицин В** (парентерально при тяжелых системных микозах) при внутривенном введении распределяется во многие органы, ткани и физиологические жидкости. Плохо проходит через ГЭБ.

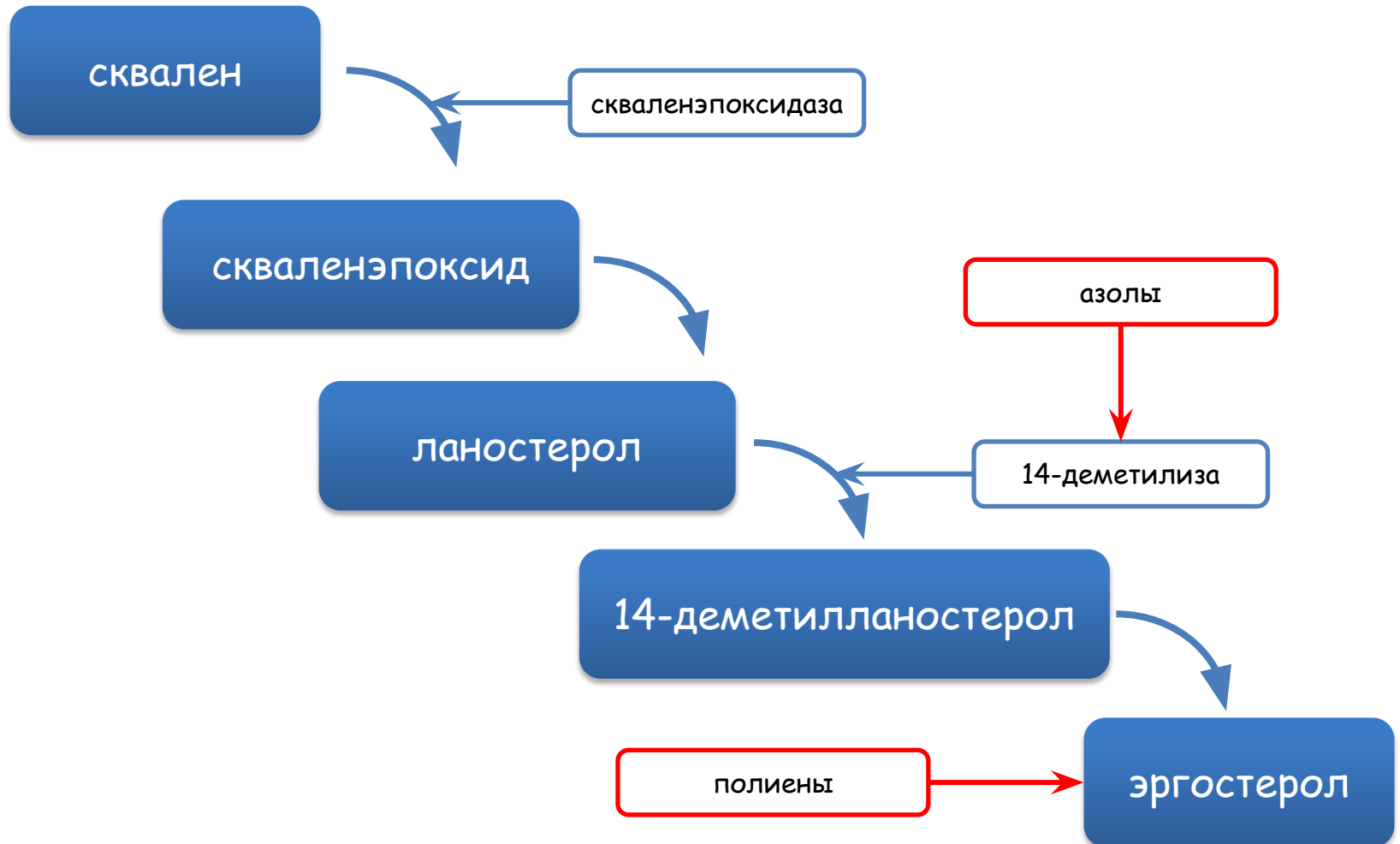
Азолы:

- Синтетические противогрибковые препараты широкого спектра действия

Азолы:

- Синтетические противогрибковые препараты широкого спектра действия
- Ингибируют цитохром Р-450-зависимую 14 α -деметилазу, катализирующую превращение ланостерола в эргостерол

Направленность действия противогрибковых средств



Азолы:

- Синтетические противогрибковые препараты широкого спектра действия
- Ингибируют цитохром Р-450-зависимую 14 α -деметилазу, катализирующую превращение ланостерола в эргостерол
- Преимущественно фунгистатическое действие, но местные препараты при создании высоких локальных концентраций в отношении ряда грибов могут действовать фунгицидно

Азолы:

- Синтетические противогрибковые препараты широкого спектра действия
- Ингибируют цитохром Р-450-зависимую 14 α -деметилазу, катализирующую превращение ланостерола в эргостерол
- Преимущественно фунгистатическое действие, но местные препараты при создании высоких локальных концентраций в отношении ряда грибов могут действовать фунгицидно
- **Кетоконазол, флуконазол, итраконазол** (для системного применения) хорошо всасываются в ЖКТ, способны накапливаться в тканях, которые особо предрасположены к грибковому поражению, эффективны при кандидамикозах (флуконазол), дерматомикозах, аспергиллезах (итраконазол), применяют для профилактики микозов при СПИДе

Азолы:

- Синтетические противогрибковые препараты широкого спектра действия
- Ингибируют цитохром Р-450-зависимую 14 α -деметилазу, катализирующую превращение ланостерола в эргостерол
- Преимущественно фунгистатическое действие, но местные препараты при создании высоких локальных концентраций в отношении ряда грибов могут действовать фунгицидно
- **Кетоконазол, флуконазол, итраконазол** (для системного применения) хорошо всасываются в ЖКТ, способны накапливаться в тканях, которые особо предрасположены к грибковому поражению, эффективны при кандидамикозах (флуконазол), дерматомикозах, аспергиллезах (итраконазол), применяют для профилактики микозов при СПИДе
- **Клотримазол, миконазол** (для местного применения) эффективны при кандидозах различной локализации, дерматомикозах, отрубевидном лишае

Аллиламины:

- Синтетические противогрибковые препараты широкого спектра действия

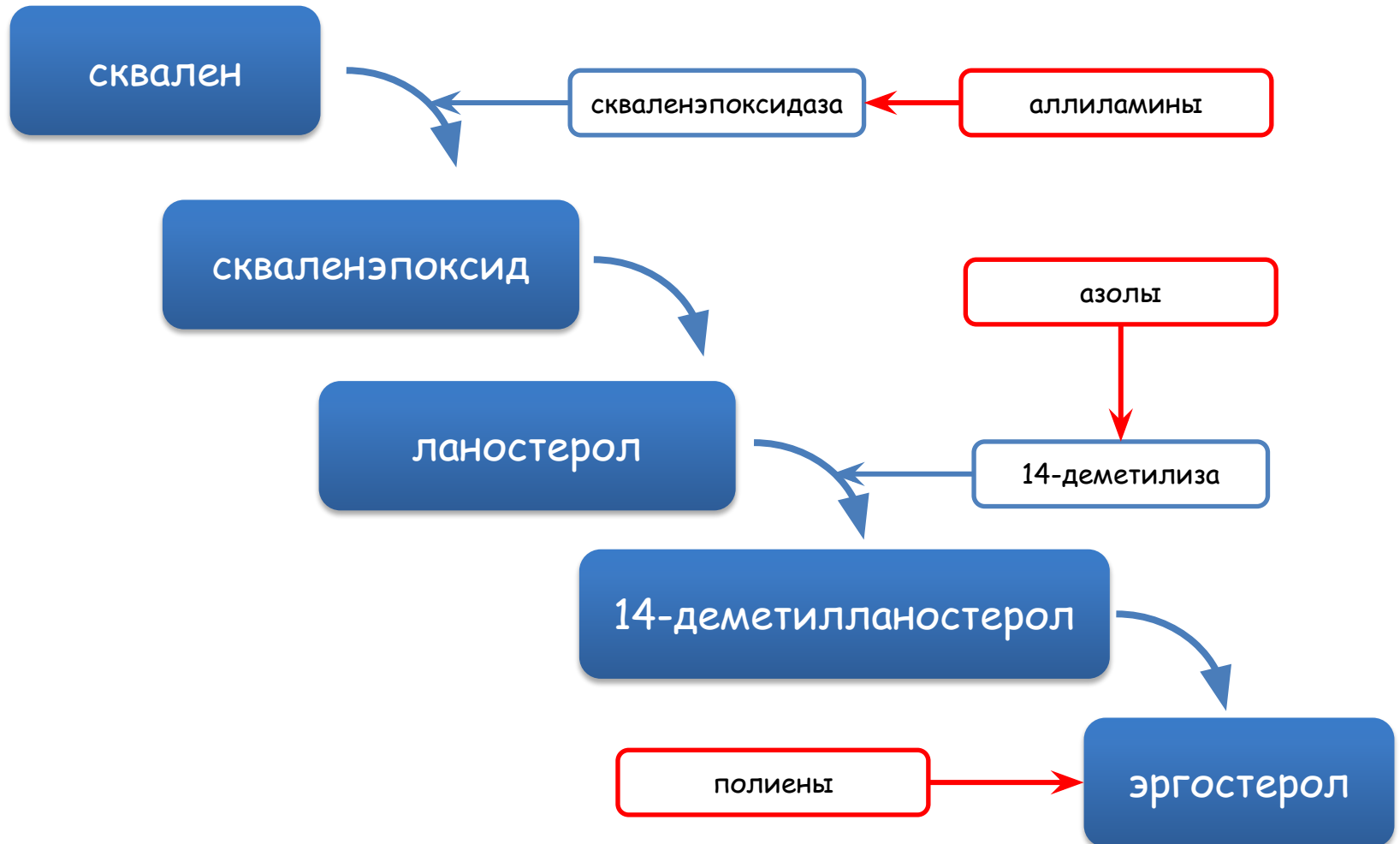
Аллиламины:

- Синтетические противогрибковые препараты широкого спектра действия
- Клиническое значение имеет только их действие на возбудителей дерматомикозов

Аллиламины:

- Синтетические противогрибковые препараты широкого спектра действия
- Клиническое значение имеет только их действие на возбудителей дерматомикозов
- Обладают преимущественно фунгицидным действием, связанным с нарушением синтеза эргостерола. В отличие от азолов аллиламины менее токсичны и блокируют более ранние стадии биосинтеза, ингибируя фермент скваленэпоксидазу

Направленность действия противогрибковых средств



Аллиламины:

- Синтетические противогрибковые препараты широкого спектра действия
- Клиническое значение имеет только их действие на возбудителей дерматомикозов
- Обладают преимущественно фунгицидным действием, связанным с нарушением синтеза эргостерола. В отличие от азолов аллиламины менее токсичны и блокируют более ранние стадии биосинтеза, ингибируя фермент скваленэпоксидазу
- **Тербинафин** (внутри и местно) хорошо всасывается в ЖКТ и распределяется во многие ткани, создает высокие концентрации в роговом слое эпидермиса, ногтевых пластинках, волосяных фолликулах, волосах, эффективен при дерматомикозах, онихомикозах, микозах волосистой части головы, поверхностных кандидамикозах, отрубевидном лишае

Гризеофульфин:

- Один из ранних биосинтетических противогрибковых средств (продуцируется грибом рода *Penicillium*), обладает узким спектром активности

Гризеофульфин:

- Один из ранних биосинтетических противогрибковых средств (продуцируется грибом рода *Penicillium*), обладает узким спектром активности
- Обладает фунгистатическим эффектом, который обусловлен ингибированием митотической активности грибковых клеток в метафазе и нарушением синтеза ДНК

Гризеофульфин:

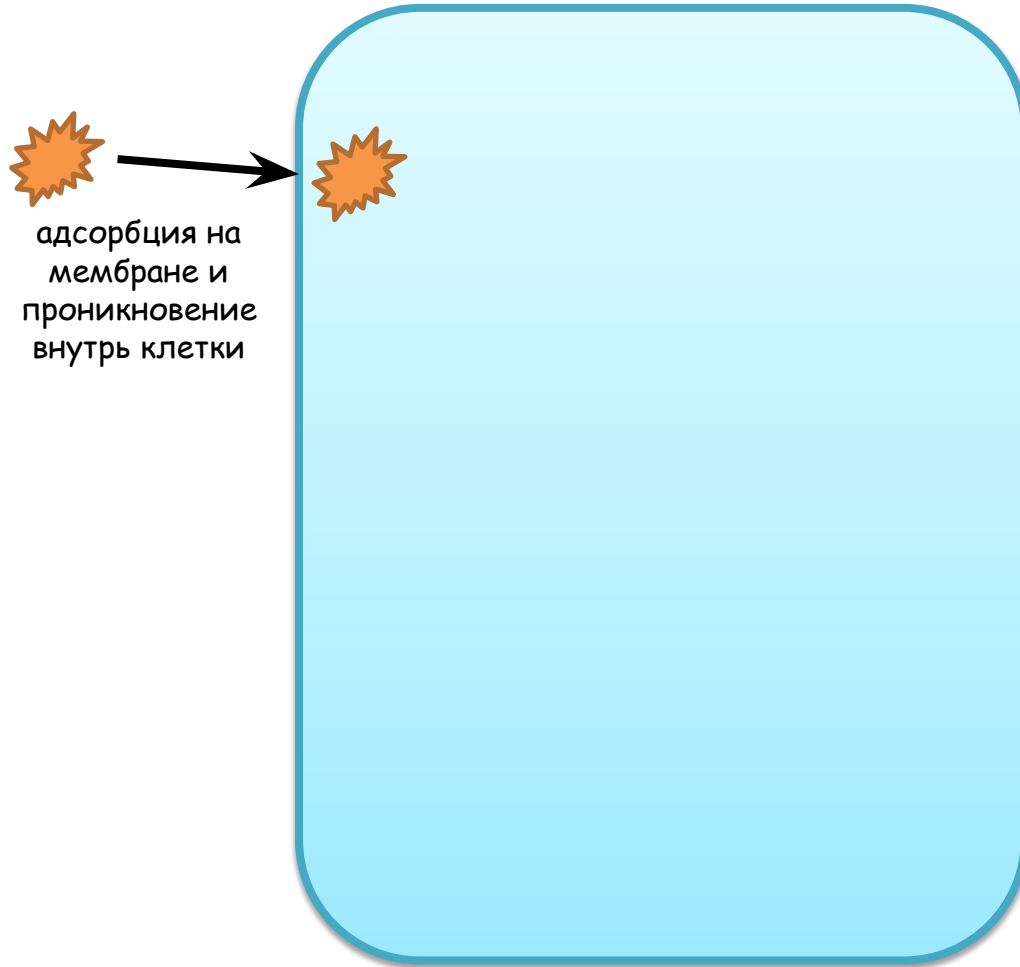
- Один из ранних биосинтетических противогрибковых средств (продуцируется грибом рода *Penicillium*), обладает узким спектром активности
- Обладает фунгистатическим эффектом, который обусловлен ингибированием митотической активности грибковых клеток в метафазе и нарушением синтеза ДНК
- Избирательно накапливаясь в «прокератиновых» клетках кожи, волос, ногтей, гризеофульфин придает вновь образуемому кератину устойчивость к грибковому поражению. Излечение наступает после полной замены инфицированного кератина, поэтому клинический эффект развивается медленно

Гризеофульфин:

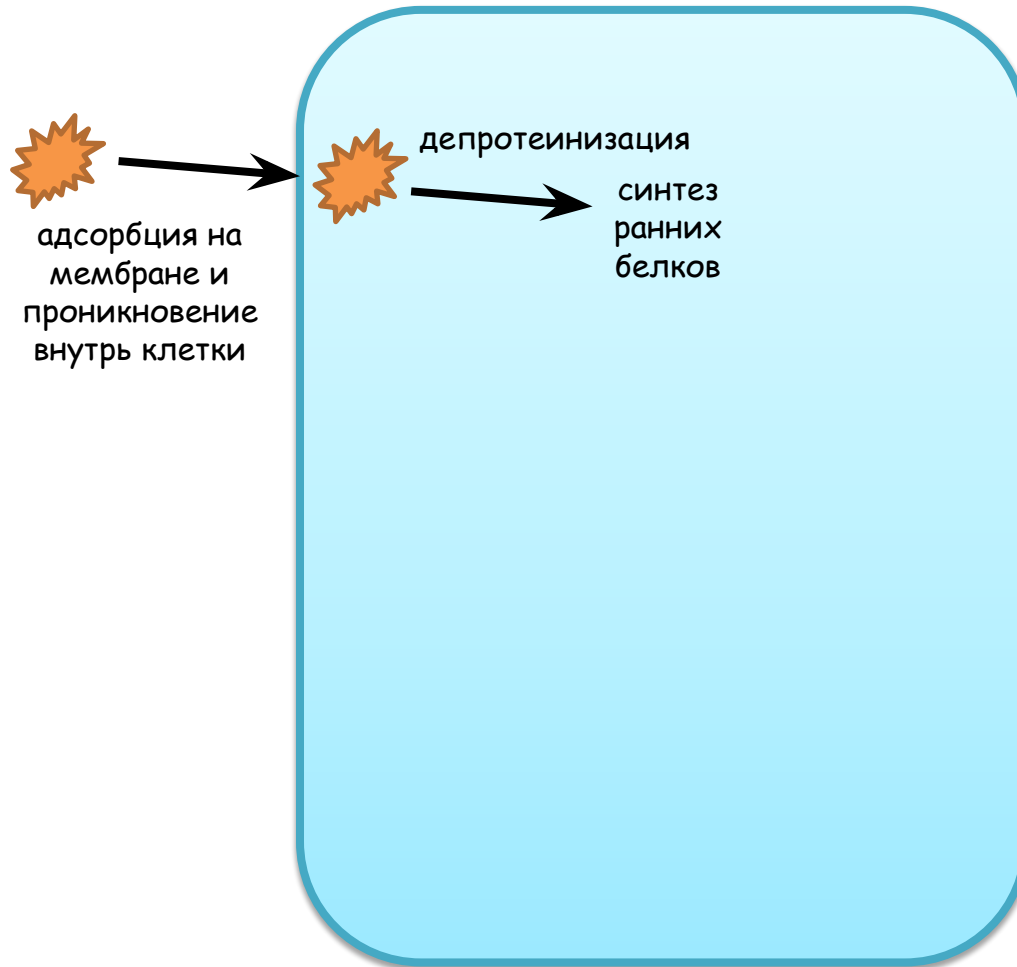
- Один из ранних биосинтетических противогрибковых средств (продуцируется грибом рода *Penicillium*), обладает узким спектром активности
- Обладает фунгистатическим эффектом, который обусловлен ингибированием митотической активности грибковых клеток в метафазе и нарушением синтеза ДНК
- Избирательно накапливаясь в «прокератиновых» клетках кожи, волос, ногтей, гризеофульфин придает вновь образуемому кератину устойчивость к грибковому поражению. Излечение наступает после полной замены инфицированного кератина, поэтому клинический эффект развивается медленно
- Хорошо всасывается в ЖКТ. Высокие концентрации создаются в кератиновых слоях кожи, волос, ногтей. Только незначительная часть гризеофульфина распределяется в другие ткани

**ПРОТИВОВИРУСНЫЕ
ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ
СРЕДСТВА**

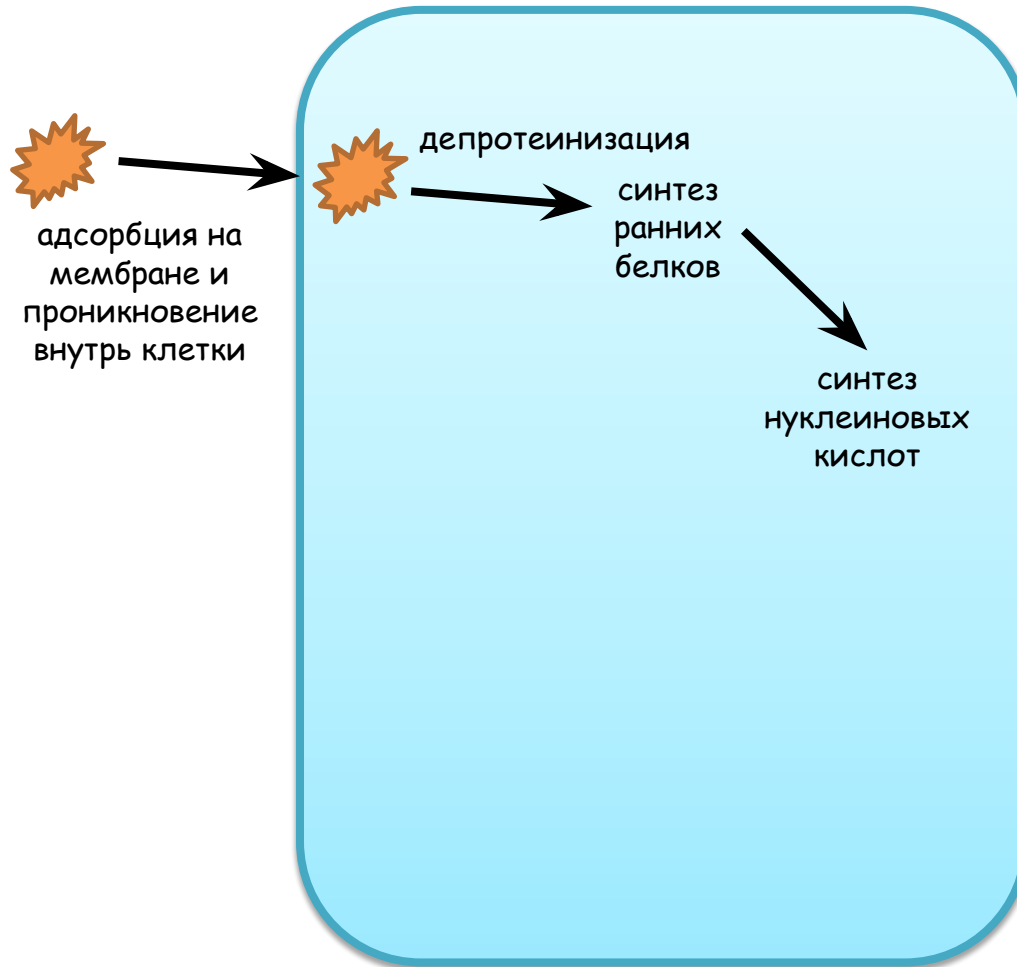
Основные этапы репродукции вирусов



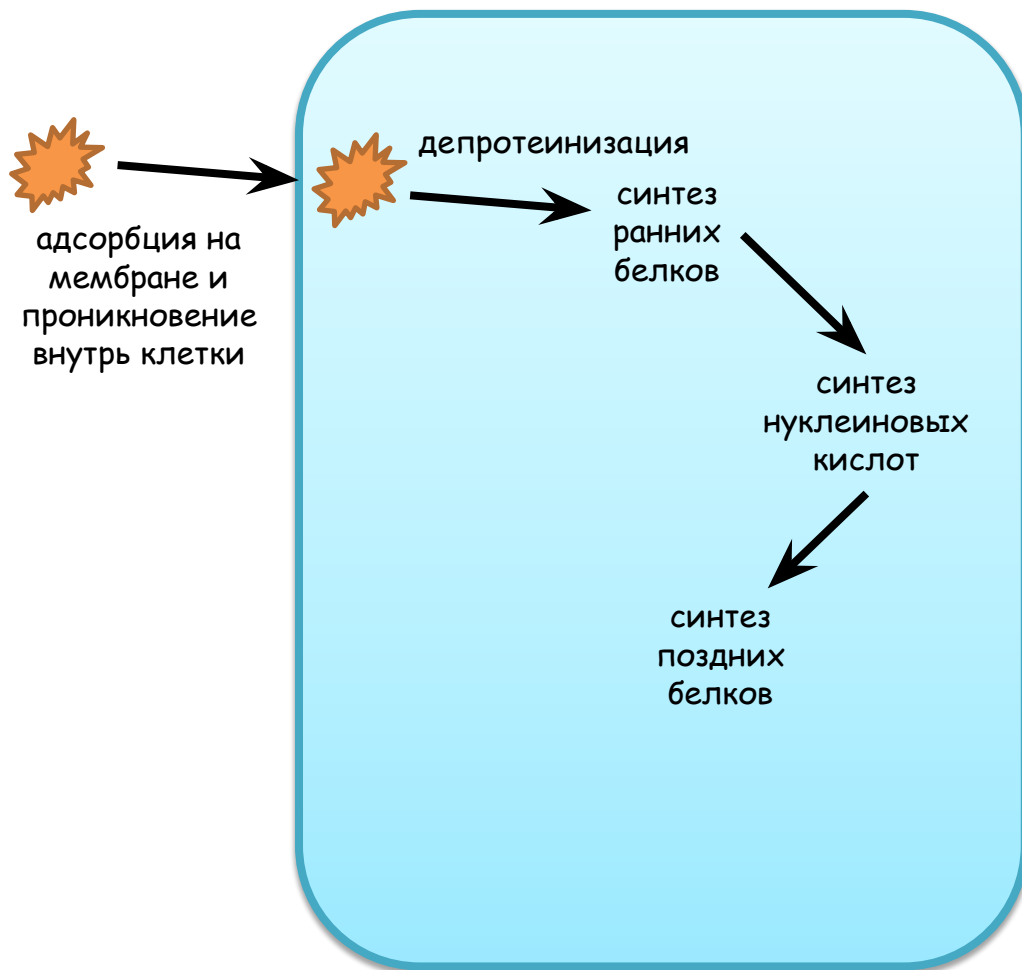
Основные этапы репродукции вирусов



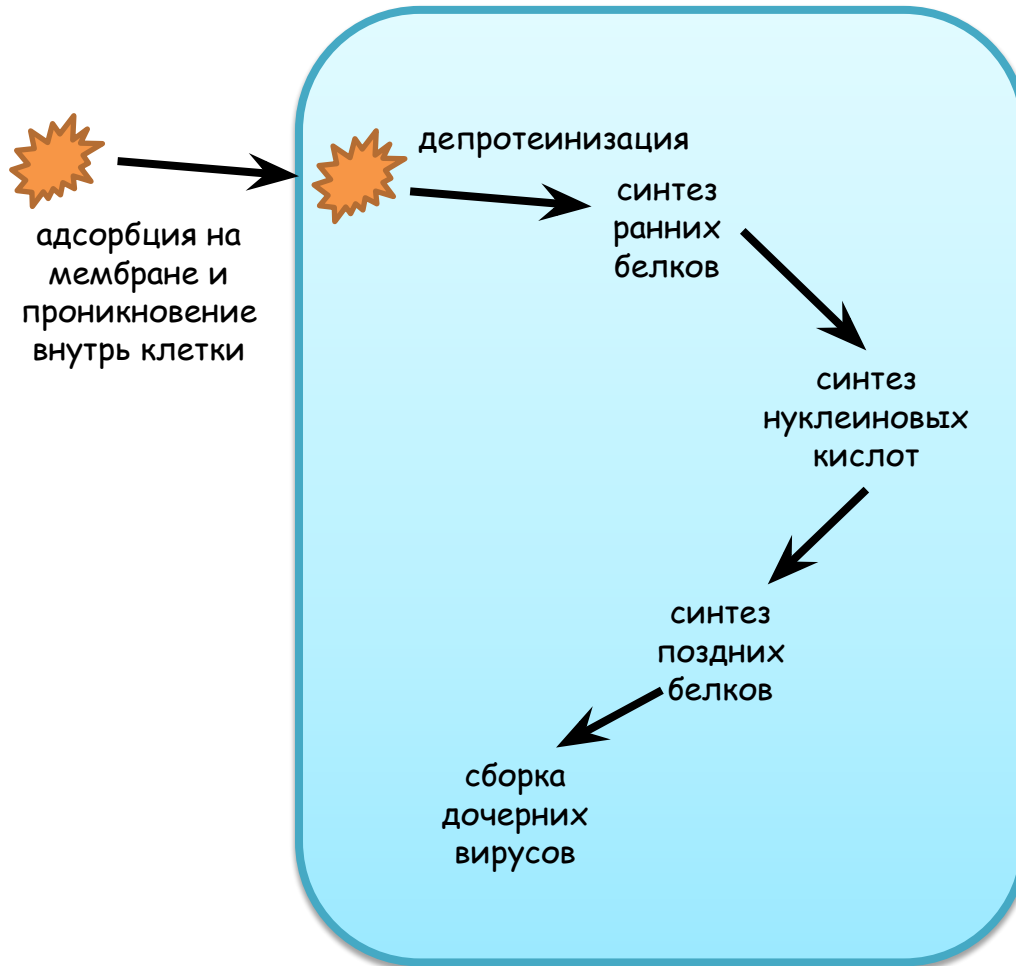
Основные этапы репродукции вирусов



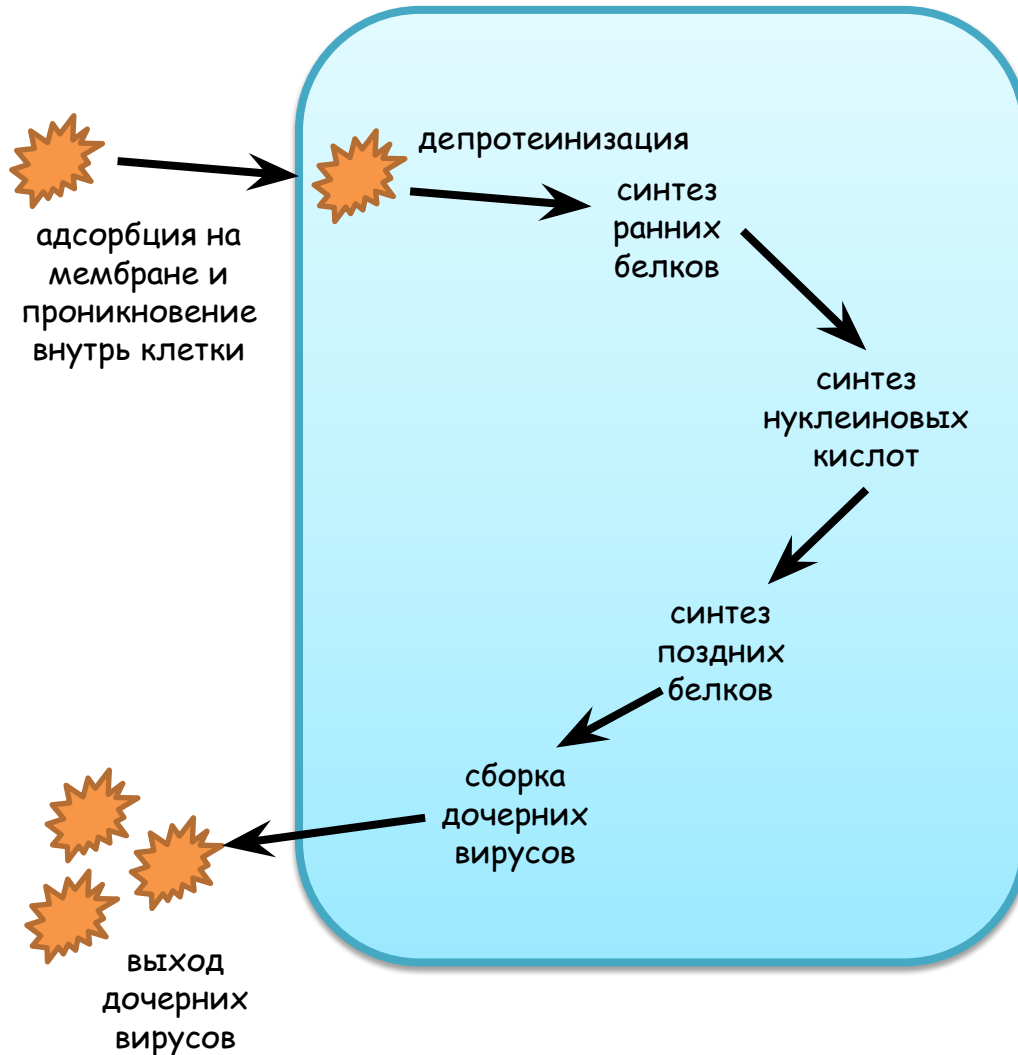
Основные этапы репродукции вирусов



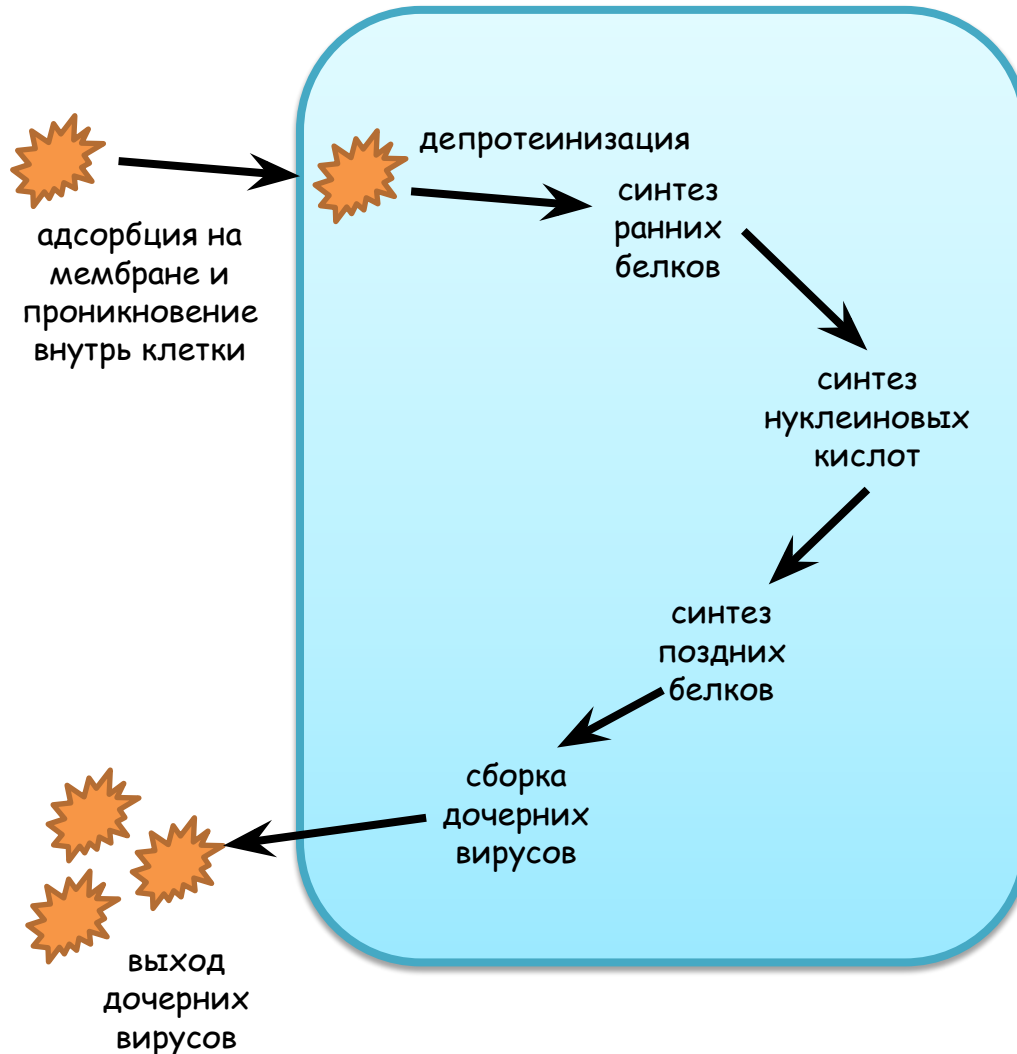
Основные этапы репродукции вирусов



Основные этапы репродукции вирусов



Основные этапы репродукции вирусов



Сложность получения противовирусных средств обусловлена тесной связью этапов репродукции вирусов с метаболическими, энергетическими и ферментативными реакциями заражённой клетки. В результате любой противовирусный препарат практически всегда оказывает токсическое воздействие и на внутриклеточные процессы.

Противовирусные препараты:

- Противогерпетические
 - ацикловир,
 - валацикловир (валиловый эфир ацикловира),
 - пенцикловир,
 - фамцикловир,
 - фоскарнет.

Противовирусные препараты:

- Противогерпетические
 - ацикловир,
 - валацикловир (валиловый эфир ацикловира),
 - пенцикловир,
 - фамцикловир,
 - фоскарнет.
- Противоцитомегаловирусные
 - ганцикловир
 - валганцикловир
 - фоскарнет

Противовирусные препараты:

- Противогерпетические
 - ацикловир,
 - валацикловир (валиловый эфир ацикловира),
 - пенцикловир,
 - фамцикловир,
 - фоскарнет.
- Противоцитомегаловирусные
 - ганцикловир
 - валганцикловир
 - фоскарнет
- Противогриппозные
 - Блокаторы M2-каналов
 - амантадин,
 - римантадин.
 - Ингибиторы вирусной нейроаминидазы
 - занамивир,
 - осельтамивир.

Противовирусные препараты:

- Противогерпетические
 - ацикловир,
 - валацикловир (валиловый эфир ацикловира),
 - пенцикловир,
 - фамцикловир,
 - фоскарнет.
- Противоцитомегаловирусные
 - ганцикловир
 - валганцикловир
 - фоскарнет
- Противогриппозные
 - Блокаторы М2-каналов
 - амантадин,
 - римантадин.
 - Ингибиторы вирусной нейраминидазы
 - занамивир,
 - осельтамивир.
- Препараты расширенного спектра
 - тилорон (амиксин)
 - рибавирин

Противовирусные препараты:

- Антиретровирусные препараты
 - Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ.
 - зидовудин, фосфазид, ставудин (аналоги тимидина);
диданозин (аналог аденина);
 - зальцитабин, ламивудин (аналоги цитидина);
 - абакавир (аналог гуанина).
 - Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ.
 - невирапин;
 - ифавиренц.
 - Ингибиторы протеазы ВИЧ.
 - саквинавир,
 - индинавир,
 - ритонавир,
 - нелфинавир
 - ампренавир

Противогерпетические препараты:

Механизм действия

- Ацикловир является родоначальником противовирусных препаратов - блокаторов синтеза вирусной ДНК. Противовирусное действие оказывает активный метаболит ацикловира - ацикловира трифосфат, который образуется в клетках, пораженных вирусом герпеса. Ингибируя вирусную ДНК-полимеразу, ацикловира трифосфат блокирует синтез вирусной ДНК. Препарат обладает очень низкой токсичностью, так как не действует на ДНК-полимеразу клеток человека и неактивен в здоровых клетках.

Противогерпетические препараты:

Спектр активности

- Вирус простого герпеса 1 и 2 типа
- Вирус varicella-zoster
- Цитомегаловирусы (менее чувствительны)

Показания

- Инфекции, вызванные вирусом простого герпеса 1 и 2 типа:
 - инфекции кожи и слизистых оболочек;
 - офтальмогерпес (только ацикловир);
 - генитальный герпес;
 - герпетический энцефалит;
 - неонатальный герпес.
- Инфекции, вызванные вирусом varicella-zoster:
 - опоясывающий лишай;
 - ветряная оспа;
 - пневмония, энцефалит.
- Профилактика ЦМВ инфекции (ацикловир, валацикловир).

Противоцитомегаловирусные препараты:

- Ганцикловир по структуре, метаболизму и механизму действия очень близок к ацикловиру, но значительно более токсичен. Валганцикловир представляет собой пролекарство для перорального приема, которое в организме превращается в ганцикловир.
- В клетках, пораженных ЦМВ, ганцикловир превращается в активную форму - ганцикловира трифосфат, который ингибирует вирусную ДНК-полимеразу.
- Фоскарнет (тринатрия фосфоноформат) является органическим аналогом неорганического пирофосфата. Образует неактивные комплексы с ДНК-полимеразой герпетических вирусов и ЦМВ.
- Вводится внутривенно, обладает высокой нефротоксичностью.

Противогриппозные препараты:

Блокаторы M2-каналов

Механизм действия

- Противовирусный эффект амантадина и римантадина реализуется путем блокады ионных M2-каналов вируса гриппа А, в связи с чем нарушается его способность проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид. Тем самым ингибируется важнейшая стадия репликации вирусов.
- Амантадин оказывает дофаминергическое действие, благодаря которому может применяться при паркинсонизме.

Спектр активности

- Амантадин и римантадин активны только в отношении вируса гриппа А. В процессе применения возможно развитие резистентности.

Показания

- Лечение и профилактика гриппа, вызванного вирусом А.

Противогриппозные препараты:

Ингибиторы нейраминидазы

Механизм действия

- Нарушение способности вирусов проникать в здоровые клетки
- Торможение выхода вирионов из инфицированной клетки
- Уменьшение устойчивости вирусов к инактивирующему действию слизистого секрета дыхательных путей
- Уменьшение продукции некоторых цитокинов

Спектр активности

- Вирусы гриппа А и В. Частота резистентности клинических штаммов составляет 2%.

Показания

- Лечение гриппа, вызванного вирусами А и В.
- Профилактика гриппа (только осельтамивир).

Препараты расширенного спектра:

- Тилорон (Амиксин)

- Стимулирует образование интерферонов (альфа-, бета-, гамма-) клетками эпителия кишечника, гепатоцитами, Т-лимфоцитами и гранулоцитами.
- Стимулирует стволовые клетки костного мозга, в зависимости от дозы усиливает образование антител, уменьшает степень иммунодепрессии.
- Ингибирует трансляцию вирусоспецифических белков в инфицированных клетках, вследствие чего подавляется репродукция вируса.
- Применение: вирусный гепатит А, В и С, герпетическая и цитомегаловирусная инфекция, лечение и профилактика гриппа и ОРВИ.

Препараты расширенного спектра:

- **Рибавирин**
 - Синтетический препарат, близкий по структуре к нуклеотиду гуанозину. Обладает широким спектром активности в отношении многих ДНК- и РНК-содержащих вирусов и высокой токсичностью.
 - Уменьшает внутриклеточное депо гуанозина трифосфата и, таким образом, опосредовано понижает синтез нуклеиновых кислот вирусов.
 - Клиническое значение имеет активность против РСВ, а также вирусов, вызывающих лихорадку Ласса, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом и гепатит С (в комбинации с альфа-ИФН).