

**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.

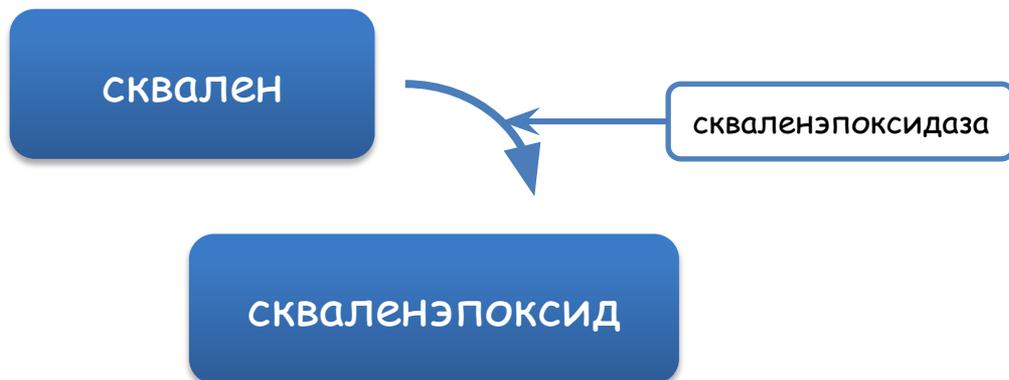
# Химиотерапевтические противогрибковые средства

- 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).

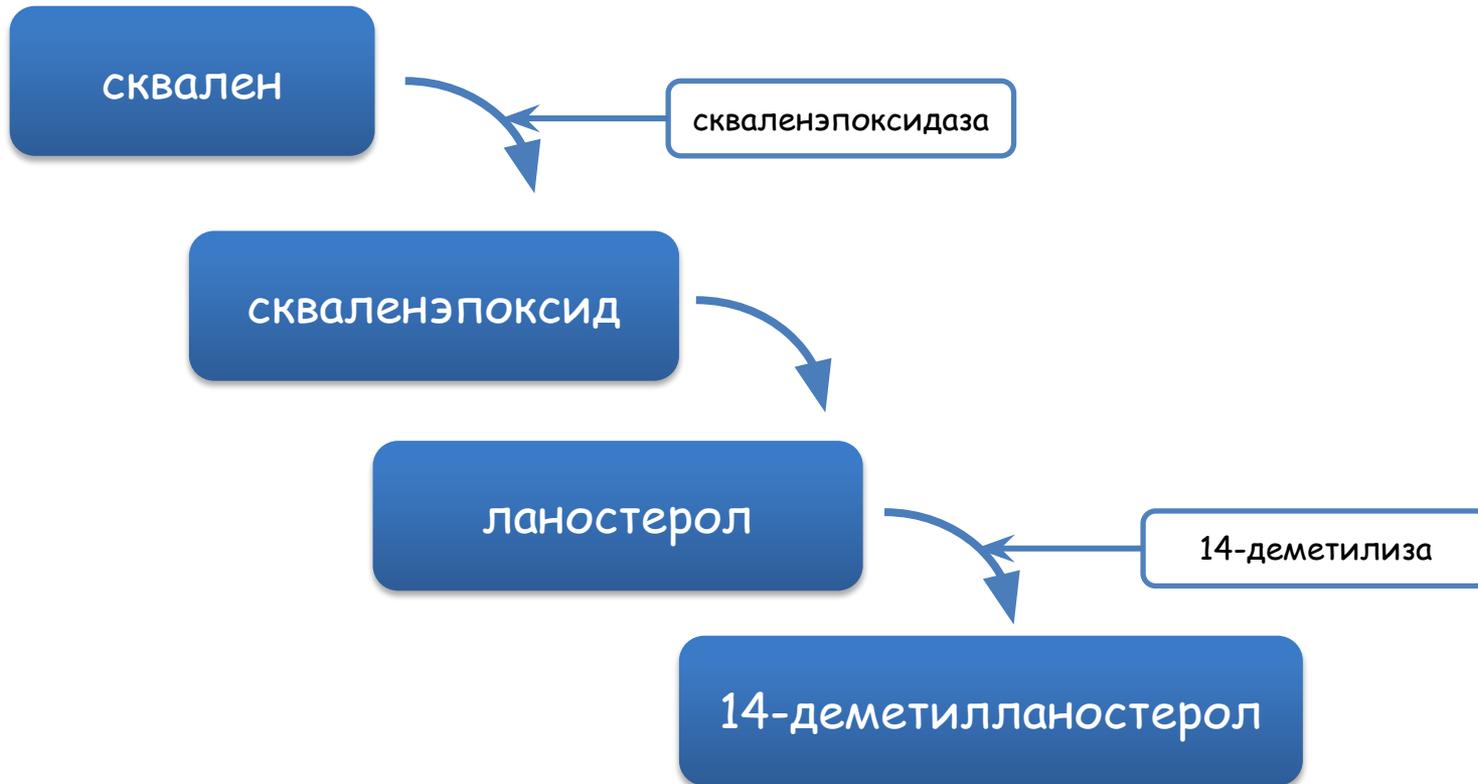
# Синтез эргостерола



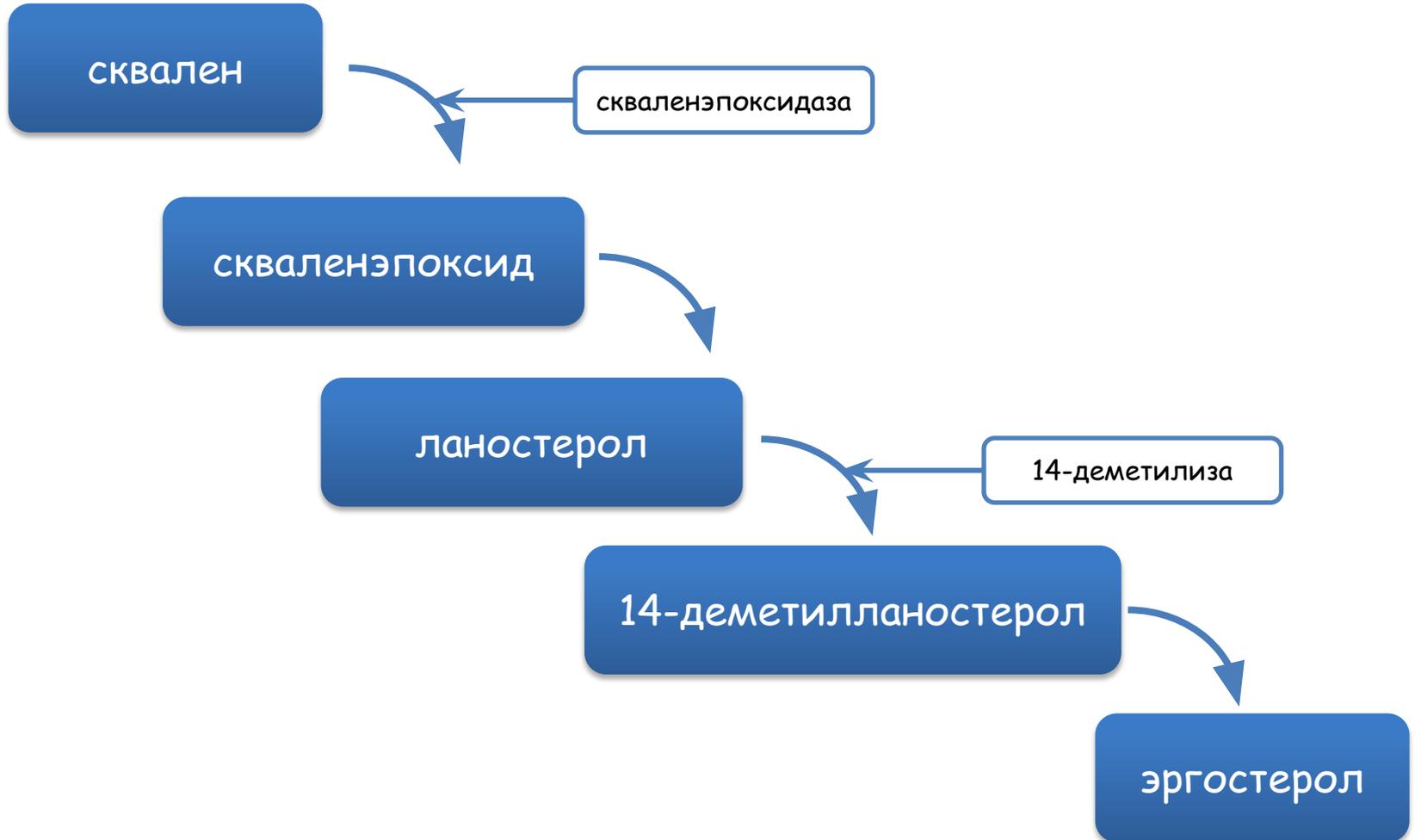
# Синтез эргостерола



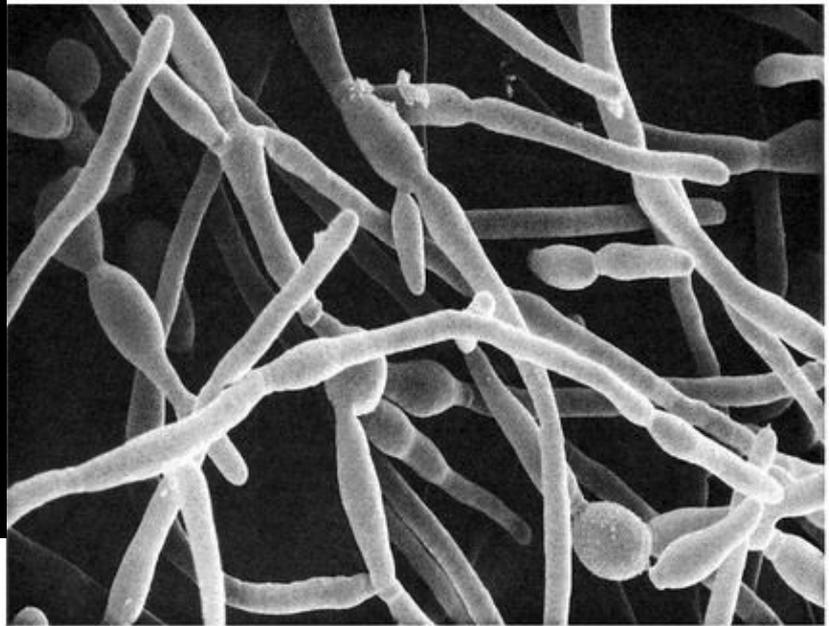
# Синтез эргостерола



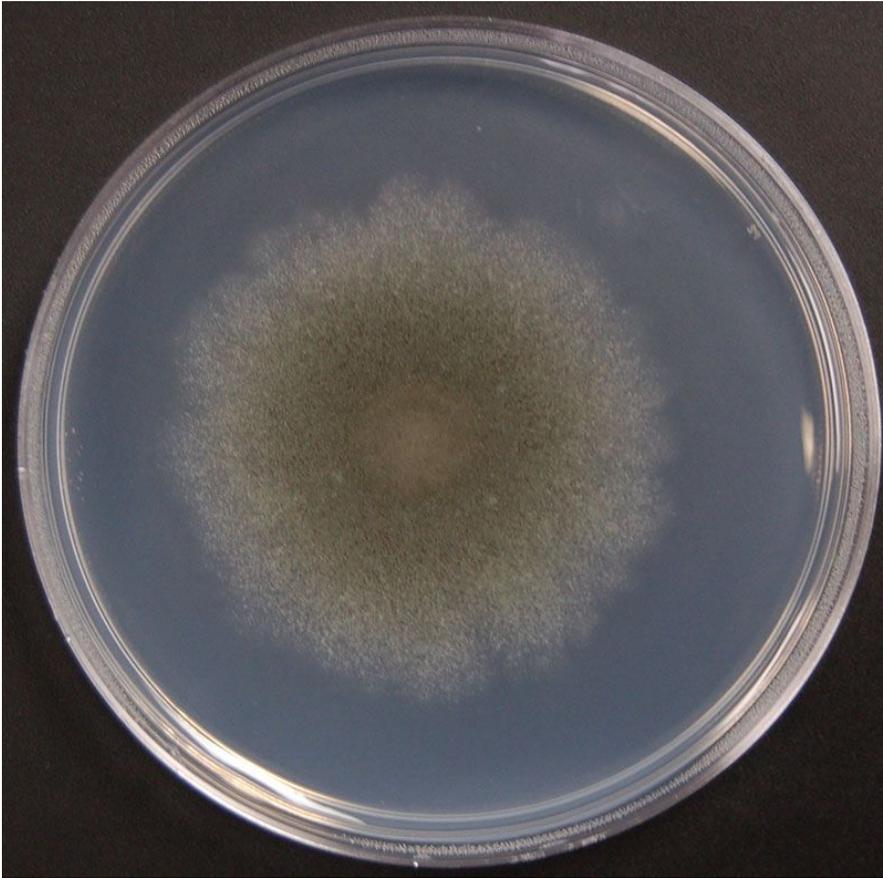
# Синтез эргостерола



*Candida albicans*

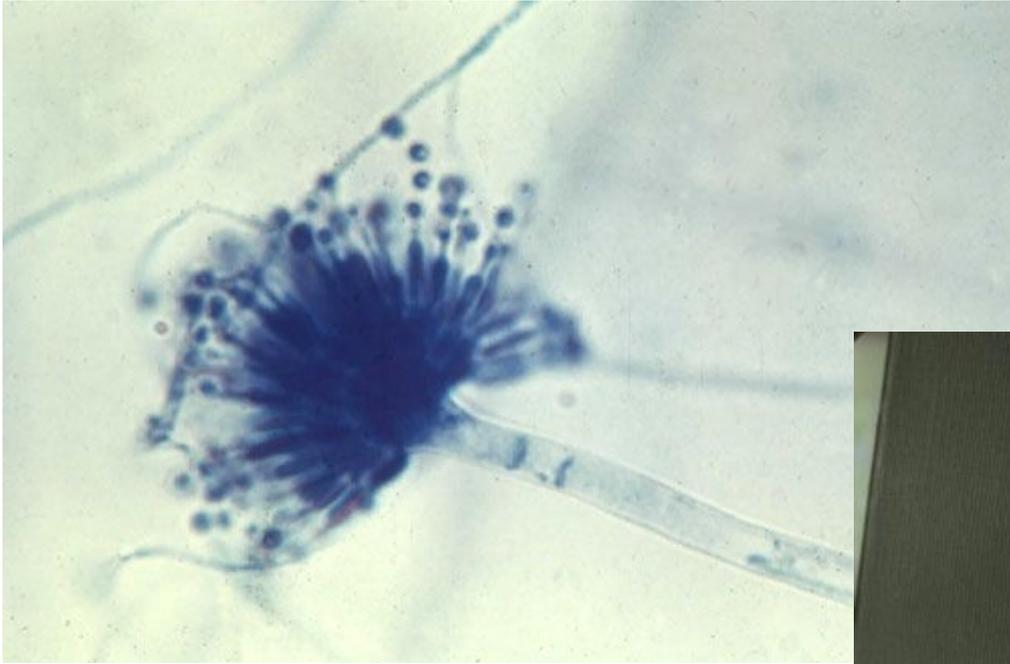


*Aspergillus* spp.

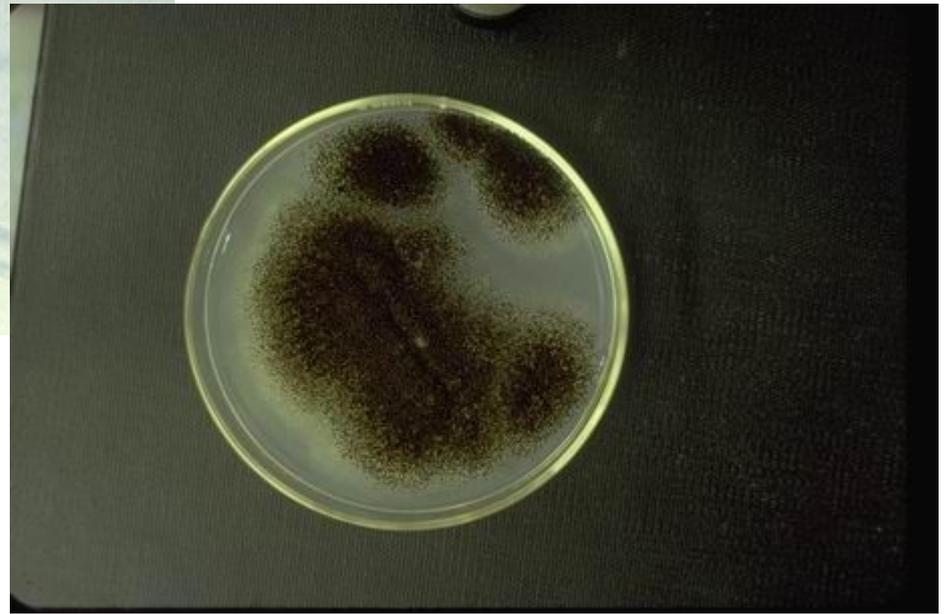


*Aspergillus fumigatus*

*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

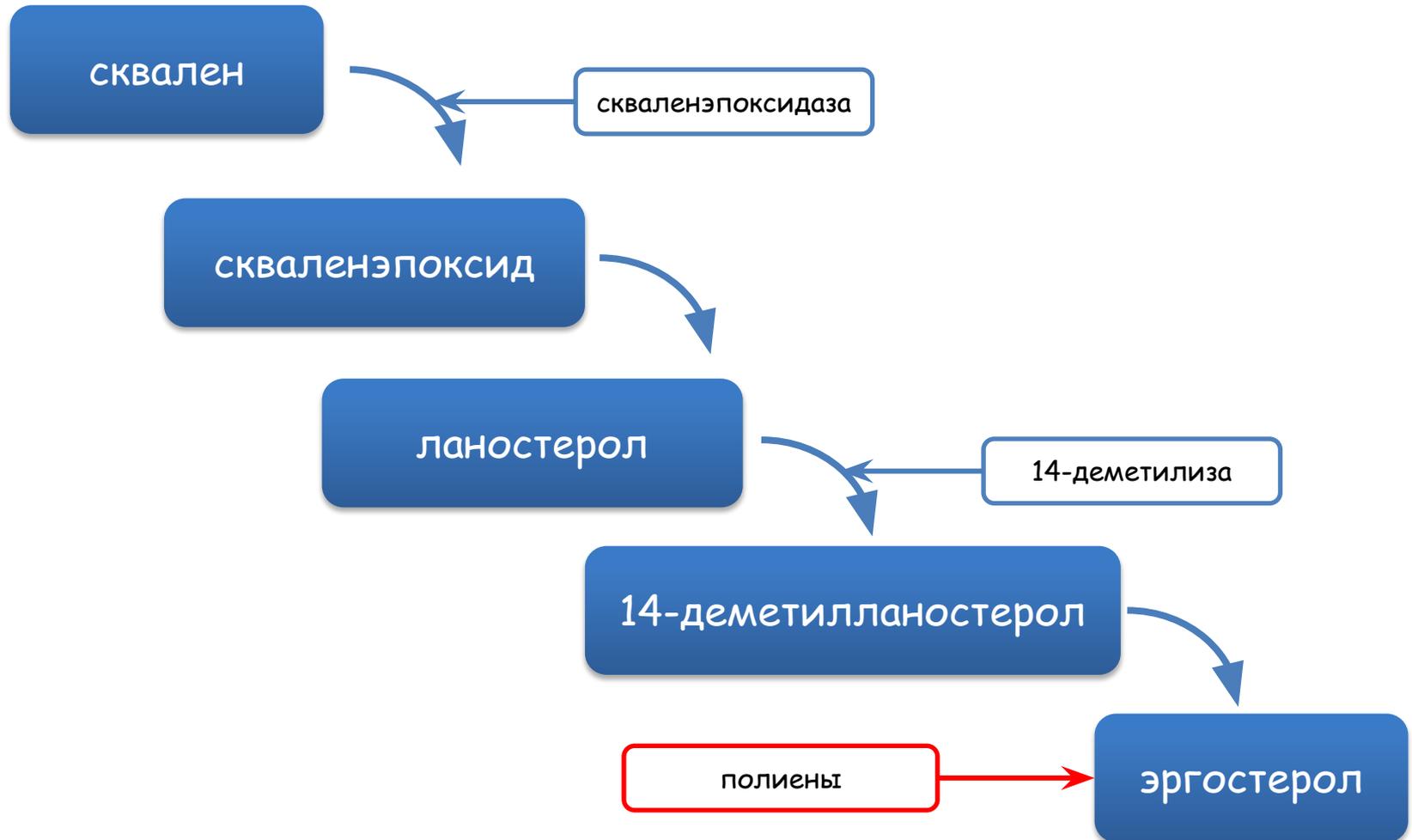
# Полиеновые противогрибковые средства:

- 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.

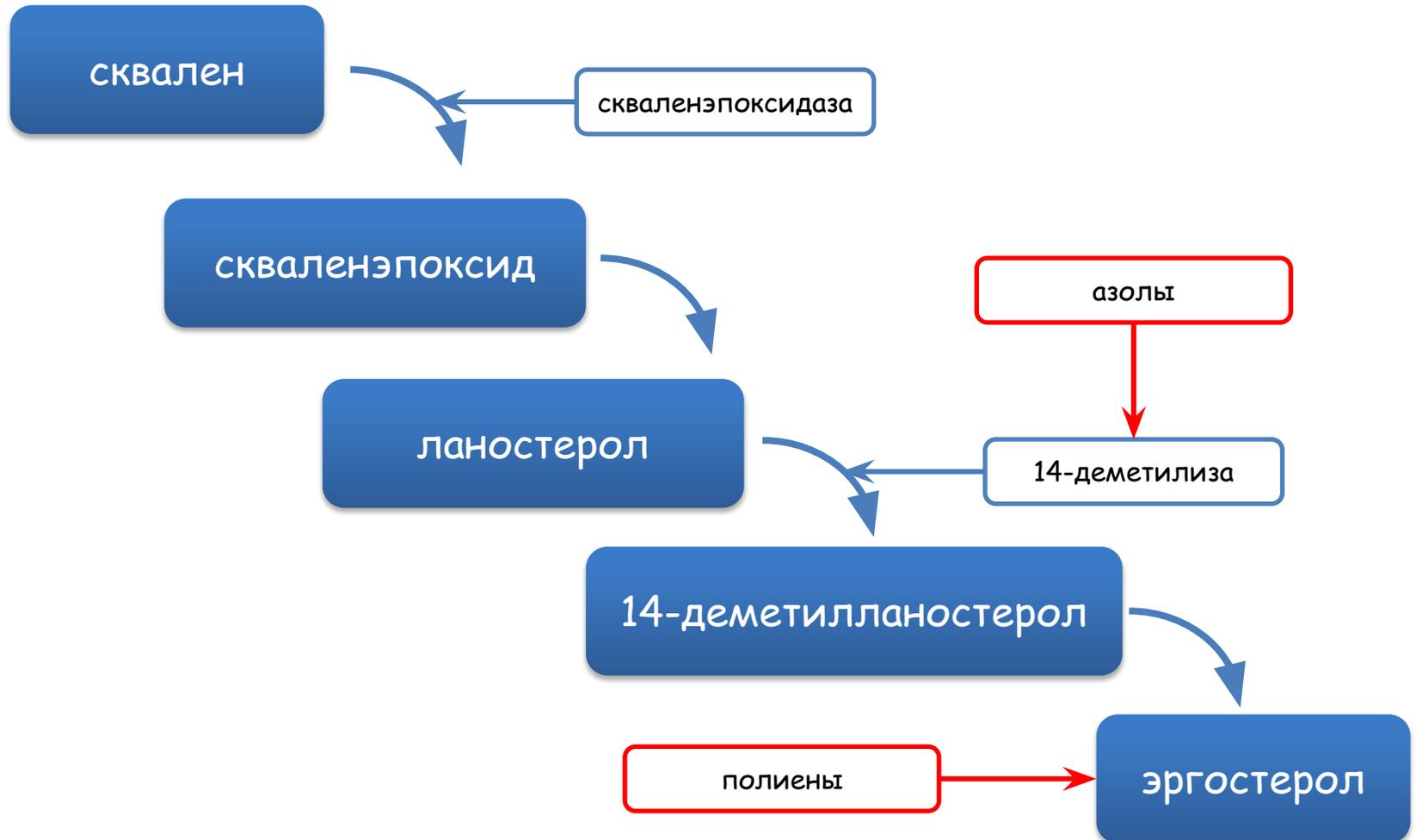
# Азолы:

- Синтетические противогрибковые препараты широкого спектра действия

## Азолы:

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

# Направленность действия противогрибковых средств



# Азолы:

- Синтетические противогрибковые препараты широкого спектра действия
- Ингибируют цитохром Р-450-зависимую 14 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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

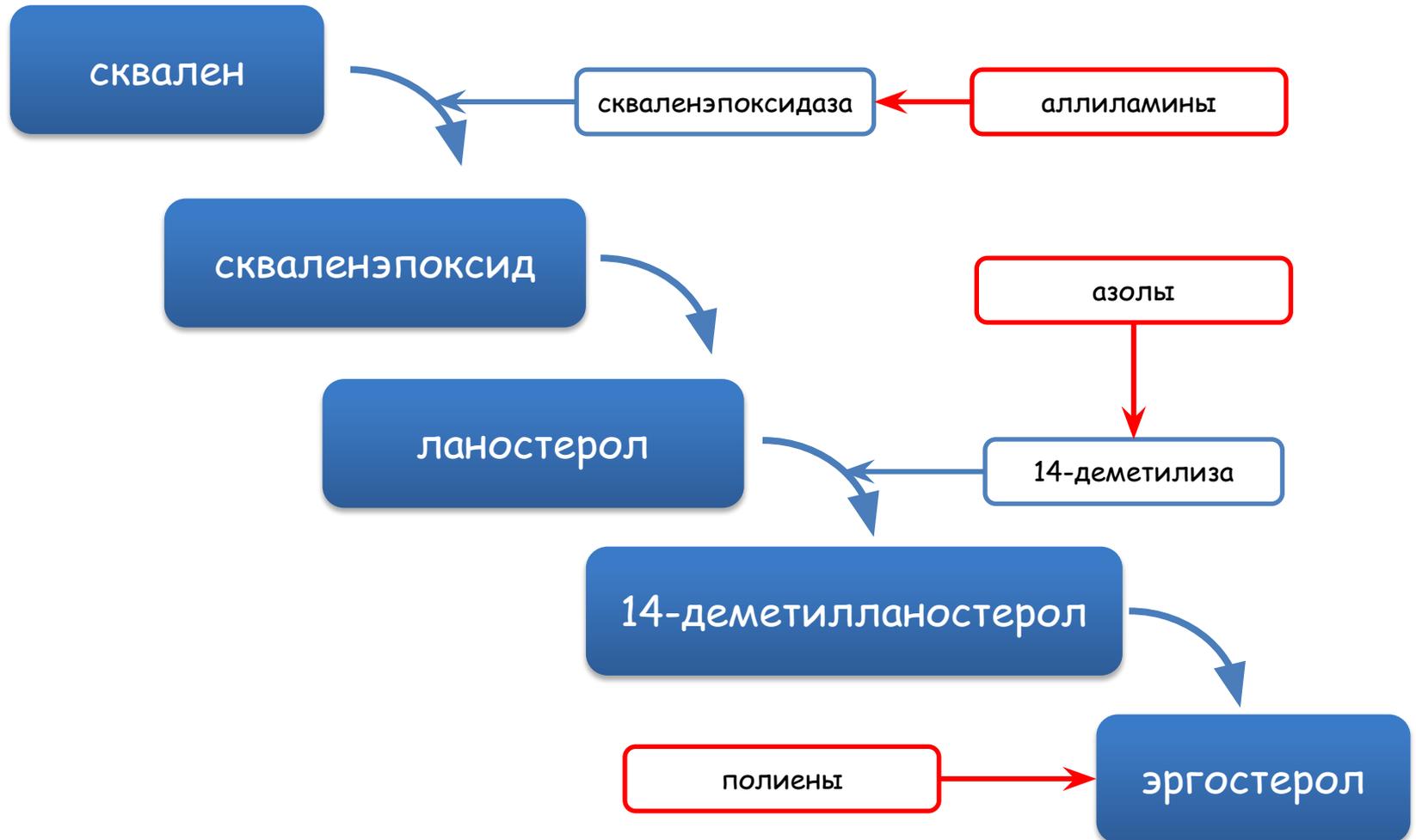
## Аллиламины:

- 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:

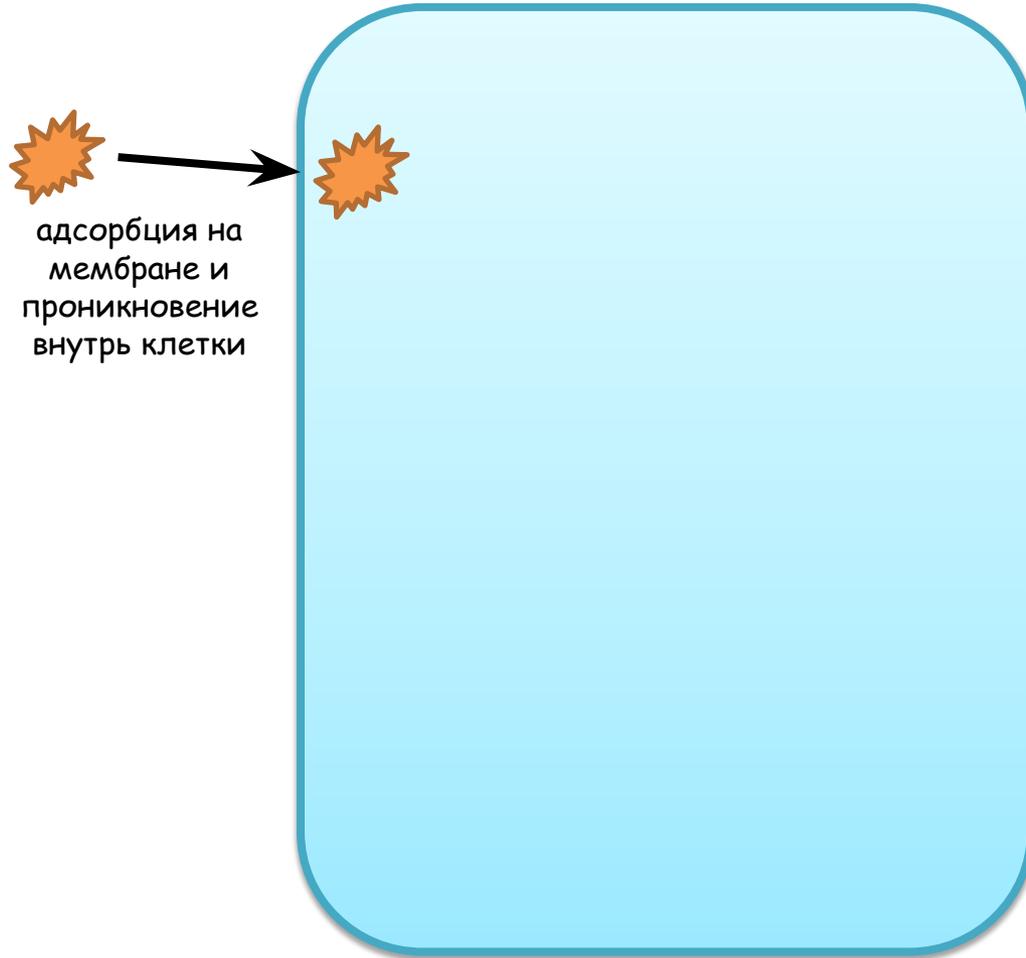
- Один из ранних биосинтетических противогрибковых средств (продуцируется грибом рода *Penicillium*), обладает узким спектром активности
- Обладает фунгистатическим эффектом, который обусловлен ингибированием митотической активности грибковых клеток в метафазе и нарушением синтеза ДНК
- Избирательно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

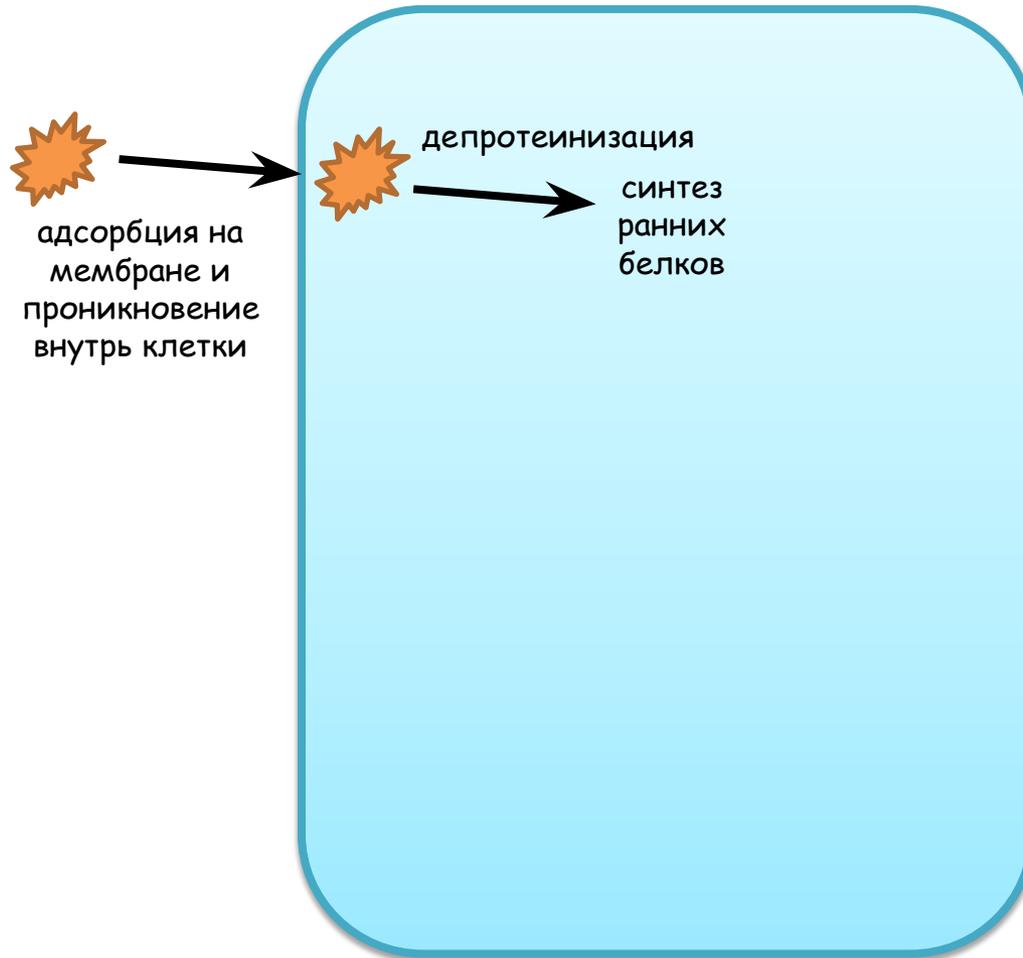
- Один из ранних биосинтетических противогрибковых средств (продуцируется грибом рода *Penicillium*), обладает узким спектром активности
- Обладает фунгистатическим эффектом, который обусловлен ингибированием митотической активности грибковых клеток в метафазе и нарушением синтеза ДНК
- Избирательно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

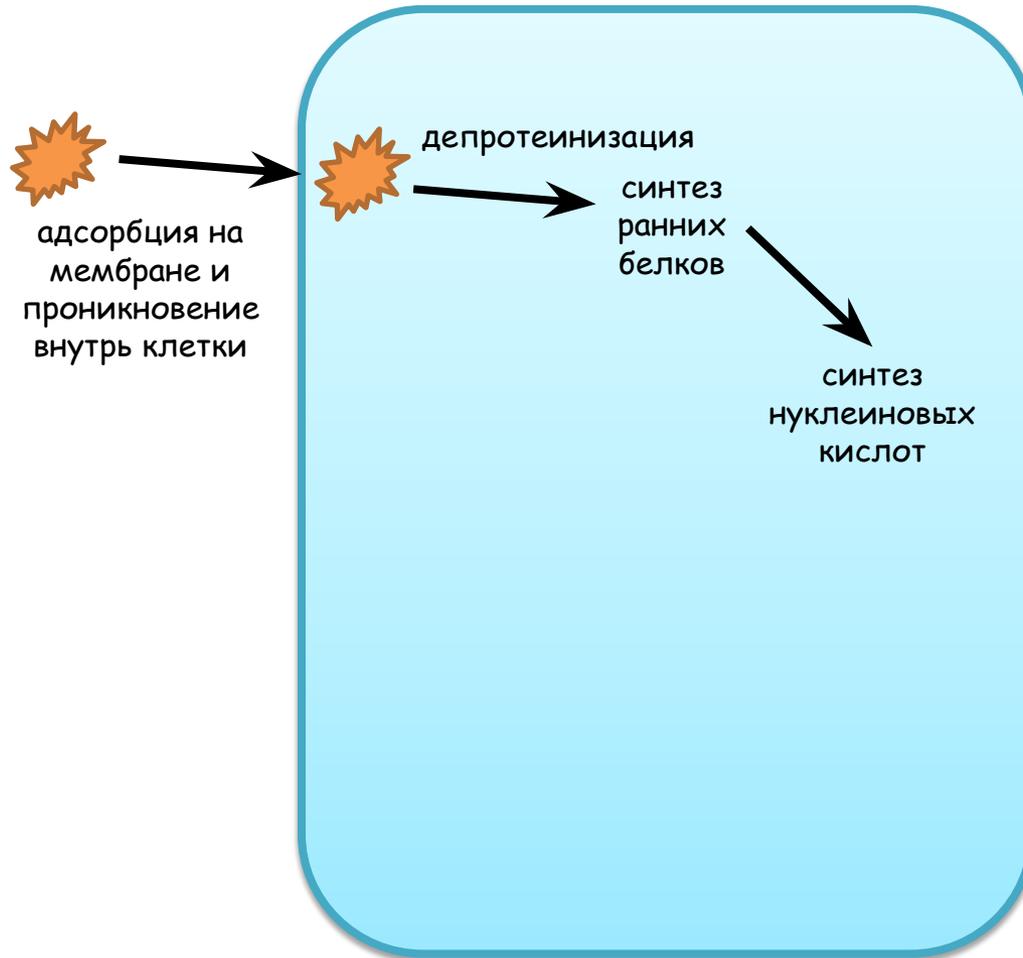
# Основные этапы репродукции вирусов



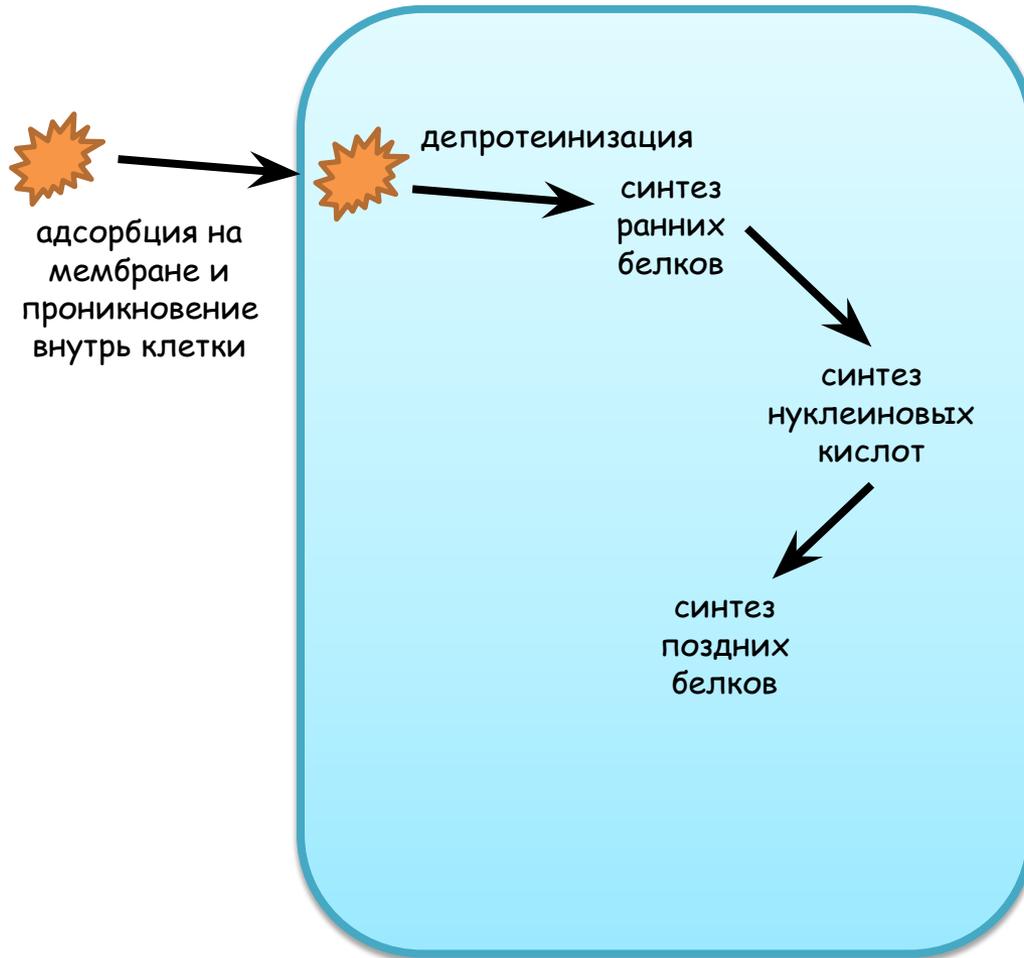
# Основные этапы репродукции вирусов



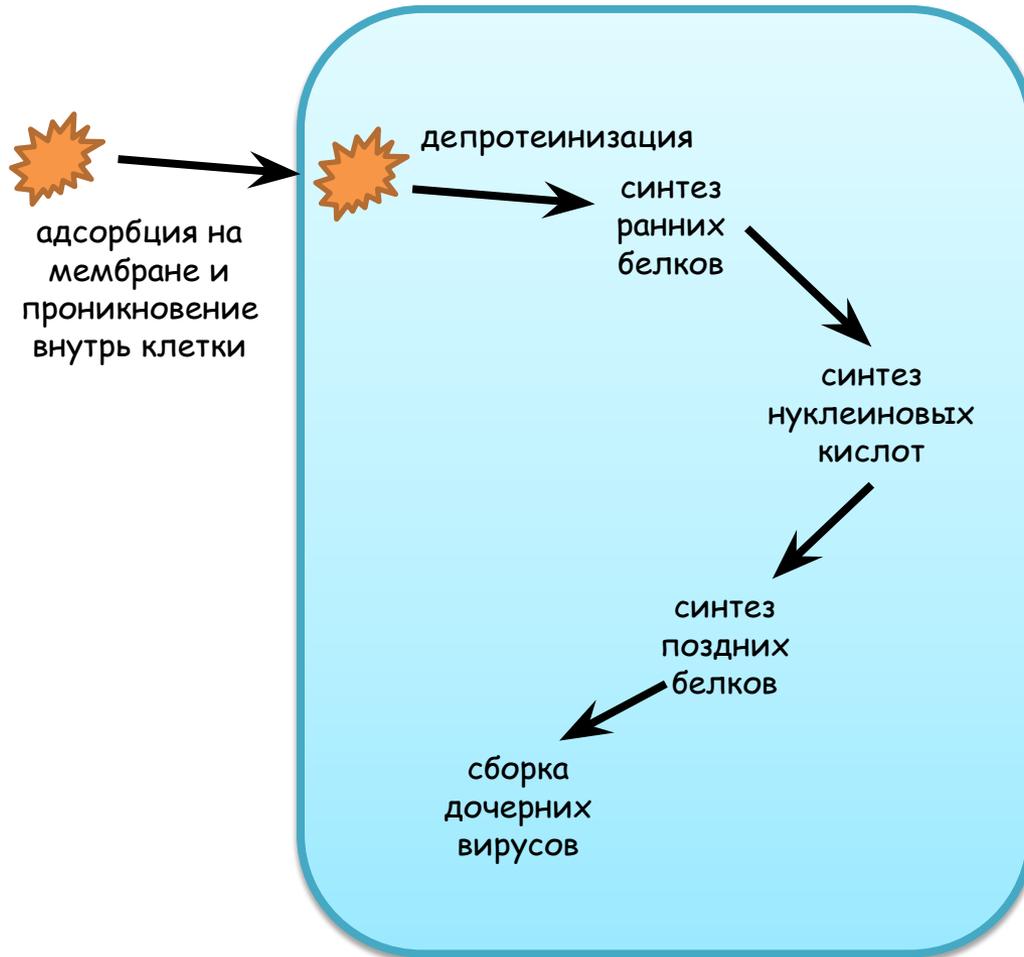
# Основные этапы репродукции вирусов



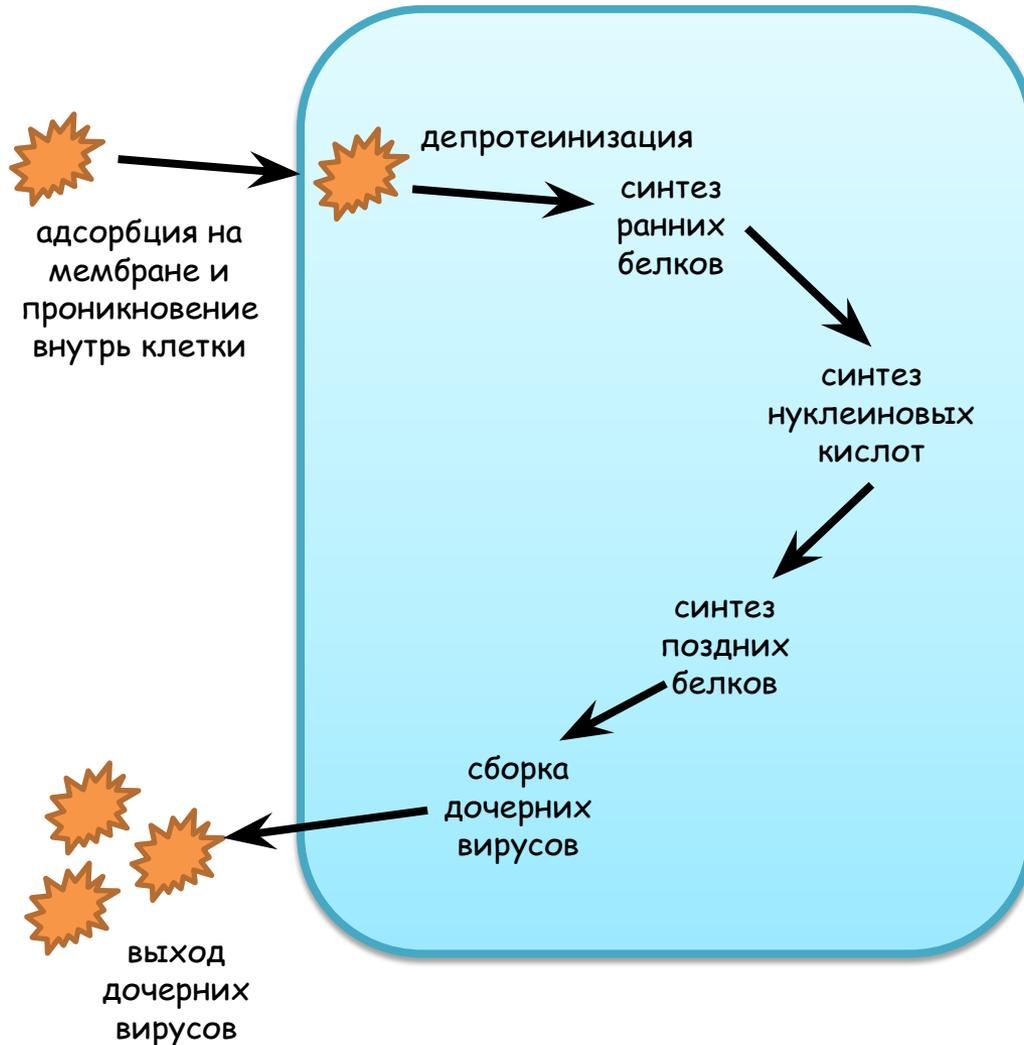
# Основные этапы репродукции вирусов



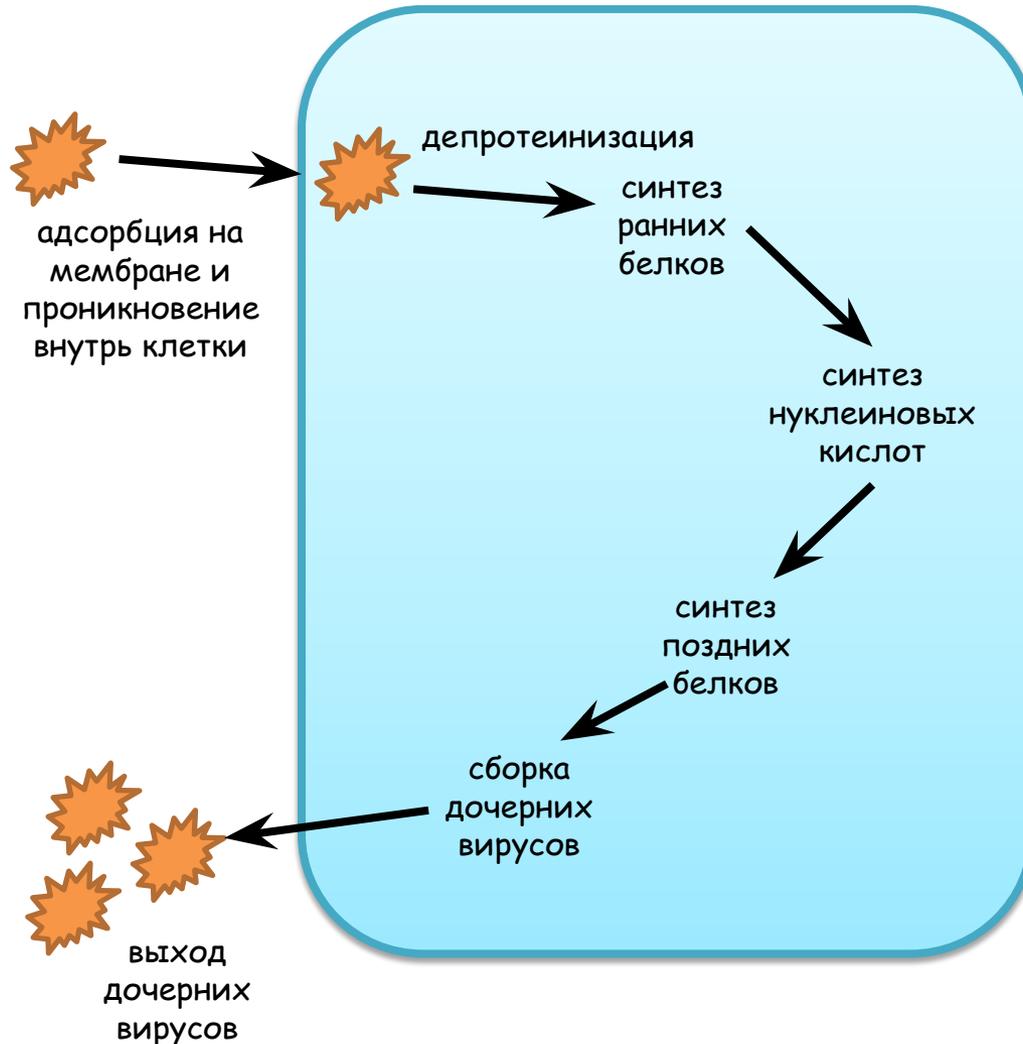
# Основные этапы репродукции вирусов



# 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 М2-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:

- Антитретровирусные 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 противогерпетических 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).