

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Башкирский государственный медицинский университет министерства здравоохранения России
Кафедра фармакологии №1 с курсом клинической фармакологии»

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ И ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА



ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

Классификация:

Группа	Представители
Противогерпетические	<ul style="list-style-type: none">□ Ацикловир□ Валацикловир□ Пенцикловир□ Фамцикловир
Противоцитомегаловирусные	<ul style="list-style-type: none">□ Ганцикловир□ Фоскарнет
Противогриппозные Блокаторы M₂-каналов Ингибиторы нейраминидазы	<ul style="list-style-type: none">□ Амантадин□ Римантадин □ Занамивир□ Озельтамивир

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

Группа	Представители
Противоретровирусные	
Ингибиторы обратной транскриптазы Аналоги нуклеозидов Ненуклеозидные производные	<ul style="list-style-type: none">□ Зидовудин□ Ламивудин□ Абакавир□ Ставудин□ Диданозин□ Залцитабин □ Невирапин□ Ифаверенц

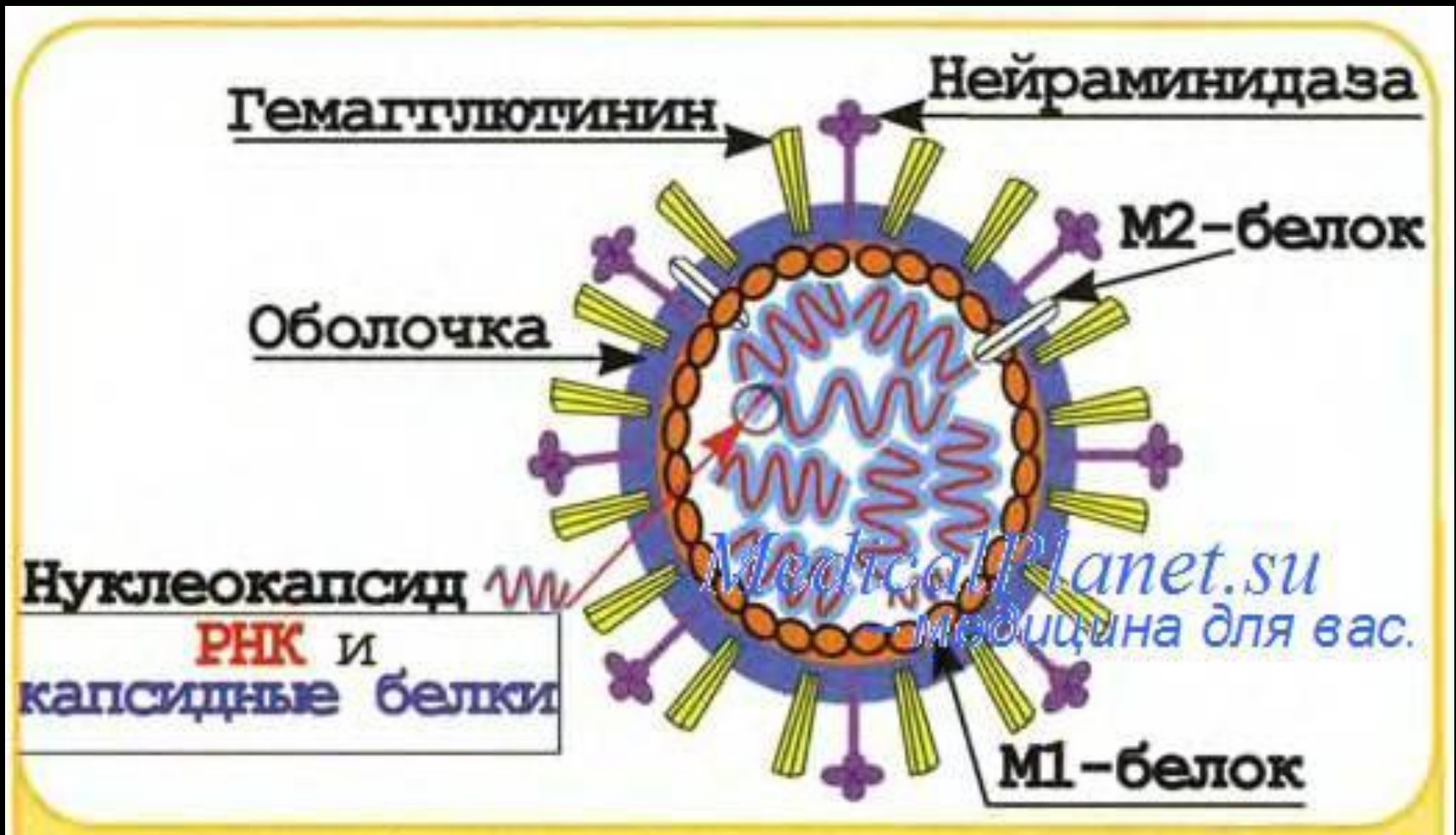
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

Группа	Представители
Противоретровирусные	
Ингибиторы ВИЧ-протеаз	<ul style="list-style-type: none">□ Индинавир□ Саквинавир□ Нельфинавир
С расширенным спектром активности	<ul style="list-style-type: none">□ Рибавирирн□ Интерфероны

ПРОТИВОГРИППОЗНЫЕ СРЕДСТВА

- 11 июня 2009 года ВОЗ объявила о начале очередной пандемии гриппа.
- Последний раз ВОЗ провозглашала начало пандемии этого заболевания почти 41 год назад, в августе 1968 года.

СТРОЕНИЕ ВИРУСА ГРИППА



- **Гемагглютинин**- белок, содержащий рецепторный сайт связывания с клеткой-мишенью и несущий основные антигенные детерминанты
- **Нейраминидаза**- один из ключевых ферментов, ответственных за репликацию вируса гриппа
- **M1**- матриксный белок, формирующий внутренний слой оболочки вириона

- **M2**- белок, формирующий протонные каналы в оболочке вируса **гриппа А**. Необходим для проникновения нуклеокапсида в клетку-мишень.
- **NP**- белок, формирующий протонные каналы в оболочке вируса **гриппа В**.

БОРЬБА С ГРИППОМ

```
graph TD; A(БОРЬБА С ГРИППОМ) --> B(Профилактика); A --> C(Лечение); B --> D[Профилактика путем вакцинации<br/>Химиопрофилактика с помощью<br/>противовирусных средств]; C --> E[Противовирусные средства];
```

Профилактика

- Профилактика путем вакцинации
- Химиопрофилактика с помощью противовирусных средств

Лечение

- Противовирусные средства

ПРОТИВОГРИППОЗНЫЕ СРЕДСТВА. ИНГИБИТОРЫ M_2 - КАНАЛОВ

- **Амантадин и римантадин** были открыты в 1960-х годах и появились в продаже в начале 1980-х гг.
- Они представляют собой С-10 трициклические первичные амины, которые оказывают действие на M_2 ионные каналы, в результате чего **нарушается высвобождение рибонуклеопротеида в процессе репликации вируса в клетке хозяина.**

- **M₂-каналы** имеются только в вирусах гриппа А, поэтому ингибиторы M₂-каналов не эффективны при гриппе В.
- Эффективность ингибиторов M₂-каналов при гриппе А ограничивается **быстрым появлением устойчивых штаммов** вируса.
- Между ингибиторами M₂-каналов существует **перекрестная резистентность**, то есть вирусы, устойчивые к амантадину, проявляют резистентность к римантадину и наоборот.

ПРОТИВОГРИППОЗНЫЕ СРЕДСТВА. ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ

- **Нейраминидаза** находится на поверхности вирусов гриппа А и В и играет важную роль в их репликации.
- Хотя генетическая структура вирусов гриппа и нейраминидаза постоянно меняются, **аминокислотная последовательность активного участка фермента остается постоянной, что** делает ее идеальной мишенью для противовирусной терапии.

- При подавлении нейраминидазы вирус не в состоянии покинуть клетку, и погибает.
- В этой ситуации вирус не способен распространяться в другие клетки организма и инфицировать их.
- В отличие от ингибиторов M_2 , ИНА эффективно действуют на вирусы гриппа типа А и В.

ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ. ОС (З)ЕЛЬТАМИВИР (ТАМИФЛЮ®)



ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ. ОСЕЛЬТАМИВИР (ТАМИФЛЮ®)

Механизм действия Тамифлю

- 1 Вирус инфицирует клетку организма
- 2 Появляются новые частицы вируса
- 3 Частицы покидают клетку и она умирает. Вирус распространяется на другие клетки

За размножение вируса и проникновение в клетки "отвечает" один из 8 его белков – нейраминидаза. Этот белок одинаковый во всех штаммах гриппа

Распространение вируса



- 1 Вирус попадает в клетку организма
- 2 Составляющая Тамифлю – озельтамивира фосфат – блокирует действие белка нейраминидаза в клетке и вирус не может размножаться
- 3 Другая составляющая – озельтамивира карбоксилат – действует вне клетки – не дает вирусу распространяться

Действие препарата



ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ. ОСЕЛЬТАМИВИР (ТАМИФЛЮ®)

- **Является доказанным эффективным средством лечения гриппа у взрослых и детей старше года, и профилактики у взрослых и детей старше 1 года.**
- **Назначается перорально.**
- **Форма выпуска- капсула (75 мг).**
- **Препарат обладает системным действием, то есть может проникать во все органы и ткани организма, где происходит размножение вируса.**

ОСЕЛЬТАМИВИР (ТАМИФЛЮ®)

Показания к применению:

- **Лечение гриппа типа А и В у взрослых и детей в возрасте старше 1 года.**
- **Профилактика гриппа у взрослых и подростков в возрасте старше 12 лет, находящихся в группах повышенного риска инфицирования вирусом (в воинских частях и больших производственных коллективах, у ослабленных больных).**

ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ. ОСЕЛЬТАМИВИР (ТАМИФЛЮ®)

- Доза для лечения гриппа взрослых составляет 75 мг (1 капсула) два раза в сутки в течение 5 дней.
- Для достижения максимальной эффективности терапия должна начинаться в первые 48 часов после появления симптомов заболевания.
- Профилактическая доза составляет 75 мг (1 капсула) один раз в сутки (возможная длительность приема - до 6 недель).

ОСЕЛЬТАМИВИР (*ТАМИФЛЮ®*)

Нежелательные лекарственные реакции:

- **самые частые:** тошнота и рвота
- **редкие:**
- диарея
- бронхит
- боли в животе
- головокружение
- боли в животе
- кашель
- нарушения сна

ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ. ЗАНАМИВИР (РЕЛЕНЦА®)



ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ. ЗНАМИВИР (РЕЛЕНЦА®)

- Ингибируя нейраминидазу, тормозит распространение вирусов гриппа в организме.
- Кроме того, он уменьшает продукцию цитокинов (интерлейкина-1, фактора некроза опухоли), препятствуя развитию местной воспалительной реакции и ослабляя системные проявления вирусной инфекции (лихорадка и др.).

ЗАНАМИВИР (РЕЛЕНЦА®)

Фармакокинетика:

- биодоступность при приеме внутрь низкая, поэтому **используется ингаляционно**. При этом 10-20% проникает в трахеобронхиальное дерево и легкие.

ЗАНАМИВИР (РЕЛЕНЦА®)

Нежелательные лекарственные реакции:

- диспептические и диспепсические расстройства
- головная боль, головокружение
- синусит
- бронхоспазм (у пациентов с обструктивными бронхолегочными заболеваниями)

ЗАНАМИВИР (РЕЛЕНЦА®)

Показания к применению:

- **вирусы гриппа А (в т.ч. свиной) и В**
- **птичий грипп**

ЗАНАМИВИР (РЕЛЕНЦА®)

- **Дозировка:** взрослые и дети старше 7 лет ингаляционно (с помощью дискхалера) - по 0,01 г каждые 12 ч в течение 5 дней. Начинать следует в первые 36 ч от момента появления клинических симптомов.

**ИМИДАЗОЛИЛЭТАНАМИД
ПЕНТАДИОНОВОЙ КИСЛОТЫ
(ИНГАВИРИН®)**



**ИМИДАЗОЛИЛЭТАНАМИД
ПЕНТАДИОНОВОЙ КИСЛОТЫ
(ИНГАВИРИН®)**

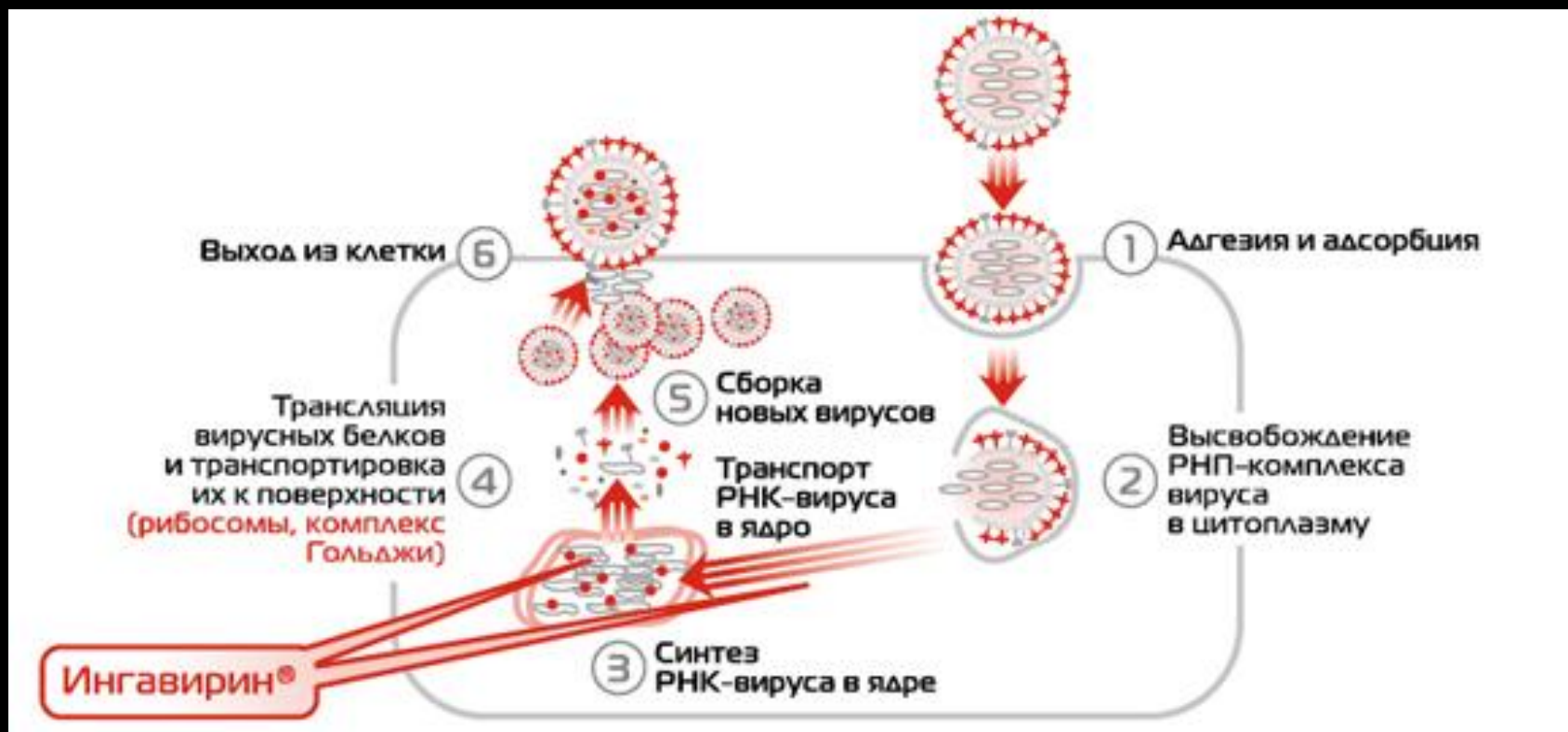
Механизм действия:

- действует на принципиально новую мишень вируса: нуклеопротеин (NP)

ИМИДАЗОЛИЛЭТАНАМИД ПЕНТАДИОНОВОЙ КИСЛОТЫ (ИНГАВИРИН®)

- благодаря множественной роли NP-белка в жизненном цикле вируса препарат обеспечивает двухуровневую защиту клетки: на стадии проникновения РНП вируса в ядро клетки, и на стадии сборки конформационно зрелых олигомеров нуклеопротеина вируса

ИМИДАЗОЛИЛЭТАНАМИД ПЕНТАДИОНОВОЙ КИСЛОТЫ (ИНГАВИРИН®)



**ИМИДАЗОЛИЛЭТАНАМИД
ПЕНТАДИОНОВОЙ КИСЛОТЫ
(ИНГАВИРИН®)**

- 👍 **Консервативные участки NP-белка стабильны и не изменяются, поэтому вероятность развития резистентных штаммов к препарату крайне мала**

ИМИДАЗОЛИЛЭТАНАМИД ПЕНТАДИОНОВОЙ КИСЛОТЫ (ИНГАВИРИН®)

- Оказывает модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона: вызывает повышение содержания интерферона в крови до физиологической нормы, стимулирует и нормализует сниженную α -интерферонпродуцирующую способность лейкоцитов крови, стимулирует γ -интерферонпродуцирующую способность лейкоцитов.

**ИМИДАЗОЛИЛЭТАНАМИД
ПЕНТАДИОНОВОЙ КИСЛОТЫ
(ИНГАВИРИН®)**

- **Вызывает генерацию цитотоксических лимфоцитов и повышает содержание НК Т-лимфоцитов, обладающих высокой киллерной активностью по отношению к трансформированным вирусами клеткам и выраженной противовирусной активностью.**

**ИМИДАЗОЛИЛЭТАНАМИД
ПЕНТАДИОНОВОЙ КИСЛОТЫ
(ИНГАВИРИН®)**

- **Противовоспалительное действие обусловлено подавлением продукции ключевых провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-6), снижением активности миелопероксидазы.**

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ***ИНГАВИРИНА®***

- **нормализует температуру тела уже в первые 1-1,5 суток у 66,6% пациентов**
- **устраняет катаральные симптомы в первые 2 суток лечения**
- **уменьшает продолжительность заболевания**
- **уменьшает продолжительность симптомов интоксикации**
- **предотвращает развитие бактериальных осложнений**

**ИМИДАЗОЛИЛЭТАНАМИД
ПЕНТАДИОНОВОЙ КИСЛОТЫ
(ИНГАВИРИН®)**

Нежелательные лекарственные реакции:

- **аллергические реакции (редко)**

**ИМИДАЗОЛИЛЭТАНАМИД
ПЕНТАДИОНОВОЙ КИСЛОТЫ
(ИНГАВИРИН®)**

- **Дозировка:** внутрь независимо от приема пищи по 90 мг 1 раз в день, 5 дней.

Характеристика некоторых противогерпетических препаратов

Ацикловир:

Механизм действия:

- Ингибирует вирусную ДНК-полимеразу**

Спектр активности:

- Вирусы простого герпеса I и II типов**
- Вирус Варицелла-Зостер в 10 раз менее чувствителен**

Фармакокинетика:

- Биодоступность при приеме внутрь низкая (15-20%)**
- Хорошо распределяется в организме**
- Проникает в слюну, внутриглазную жидкость, вагинальный секрет, жидкость герпетических пузырьков**

Характеристика некоторых противовирусных препаратов

Ацикловир:

Нежелательные лекарственные реакции:

- **Местные:** жжение при нанесении на слизистые; флебиты при в/в введении
- **ЖКТ-** диспепсические и диспептические расстройства
- **Нейротоксичность:** заторможенность, тремор, судороги, галлюцинации, бред, экстарпиримидные расстройства
- **Нефротоксичность:** кристаллурия, обструктивная нефропатия

Недостатки:

- В последнее время все больше выявляется штаммов ВПГ, частично или полностью резистентных к ацикловиру

Характеристика некоторых противогерпетических препаратов

Валацикловир:

- Валиновый эфир ацикловира, предназначенный для приема внутрь**
- В процессе всасывания в ЖКТ и в печени превращается в ацикловир**

Отличия от ацикловира:

- Имеет более высокую биодоступность (более 50%)**
- У пациентов с иммуносупрессией иногда вызывает тромботическую микроангиопатию**

Характеристика некоторых противоцитомегаловирусных препаратов

Ганцикловир:

Механизм действия:

- Ингибирует вирусную ДНК-полимеразу**

Спектр активности:

- Цитомегаловирус**
- Герпетические вирусы**

Фармакокинетика:

- Биодоступность при приеме внутрь низкая (5-9%)**
- Хорошо распределяется в организме при в/в введении**
- Проникает во многие ткани и секреты**

Характеристика некоторых противоцитомегаловирусных препаратов

Ганцикловир:

Нежелательные лекарственные реакции:

- **Гематотоксичность**- нейтропения, тромбоцитопения, анемия
- **Нефротоксичность**- почечная недостаточность, азотемия
- **Нейротоксичность**- головная боль, заторможенность, психоз, энцефалопатия
- **ЖКТ**- диспепсические и диспептические расстройства
- **Местные**- флебиты

Характеристика некоторых противоцитомегаловирусных препаратов

Фоскарнет:

Механизм действия:

- ▣ **Образует неактивные комплексы с ДНК-полимеразой герпетических вирусов, цитомегаловируса**

Спектр активности:

- ▣ **Цитомегаловирус**
- ▣ **Ацикловирустойчивые штаммы герпетических вирусов**

Фармакокинетика:

- ▣ **Биодоступность при приеме внутрь низкая**
- ▣ **Применяется только в/в**
- ▣ **Проникает во многие ткани и секреты**
- ▣ **Депонируется в костях**

Характеристика некоторых противоцитомегаловирусных препаратов

Фоскарнет:

Нежелательные лекарственные реакции:

- **Гематотоксичность**- анемия, гранулоцитопения
- **Нефротоксичность**- протеинурия, почечная недостаточность, острый тубулярный некроз, кристаллурия, интерстициальный нефрит
- **Нейротоксичность**- головная боль, галлюцинации, депрессия, тремор, судороги
- **ЖКТ**- диспепсические и диспептические расстройства
- **Электролитные нарушения**- гипокальциемия, гипомagneмия, гипофосфатемия
- **Местные**- тромбофлебит

Характеристика некоторых противоретровирусных препаратов

Зидовудин:

- Синтетический аналог натурального нуклеозида тимидина**

Механизм действия:

- Внутри клетки препарат фосфорилируется, превращаясь в активный метаболит АЗТ-трифосфат, который конкурентно ингибирует присоединение тимидина к растущей цепи ДНК, осуществляемое обратной транскриптазой.**

Спектр активности:

- Селективный ингибитор репликации ВИЧ-1 и ВИЧ-2**

Характеристика некоторых противоретровирусных препаратов

Зидовудин:

Нежелательные лекарственные реакции:

- Гематотоксичность**- анемия, лейкопения, нейтропения
- ЖКТ**- тошнота, рвота, анорексия
- Нейротоксичность**- судороги, бессонница, парестезии и пр.

Характеристика некоторых противоретровирусных препаратов

Саквинавир:

Механизм действия:

- Избирательное ингибирование протеаз ВИЧ-1 и ВИЧ-2

Спектр активности:

- Вирусы ВИЧ-1 и ВИЧ-2

Особенности:

- Подавляет *in vitro* образование синцития, улучшая функцию дендритных клеток, несущих антиген, что позволяет предполагать способность препарата восстанавливать иммунный статус
- Проявляет выраженную противовирусную активность как при монотерапии, так и при комбинированной

Характеристика некоторых препаратов с расширенным спектром активности

Рибавирин:

Механизм действия:

- **До конца не выяснен**

Спектр активности:

- **Широкий в отношении многих ДНК- и РНК-содержащих вирусов**
- **Клиническое значение имеет активность против РС-вируса, а также вирусов, вызывающих ГЛПС, гепатит С и лихорадку Ласса**

Характеристика некоторых препаратов с расширенным спектром активности

Интерфероны

Функции ИФН:

- Защита организма от инфицирования вирусами, бактериями, простейшими**
- Потенцирование лимфоцитов**
- Ингибирование роста злокачественных клеток (что связано с подавлением интерферонами деления клеток, особенно быстро размножающихся)**
- Радиопротективный эффект.**

Характеристика некоторых препаратов с расширенным спектром активности

Побочные эффекты интерферонотерапии:

- Гриппоподобный синдром**
- Сахарный диабет**
- Заболевания щитовидной железы**
- Синдром депрессии**
- Аутоиммунный синдром: РА, волчаночный синдром, тромбоцитопеническая пурпура**
- Гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения**
- Ишемический колит, мелена**
- Сепсис**
- Отслоение сетчатки**
- Ухудшение слуха**
- Эректильная дисфункция**

Характеристика некоторых препаратов с расширенным спектром активности

Преимущества индукторов ИФН:

- Вырабатывают эндогенный ИФН, не обладающий аллергенностью**
- Не возникает негативных эффектов, присущих препаратам экзогенного ИФН**
- Синтез индуцированного ИФН в организме сбалансирован и подвергается контрольно-регуляторным механизмам, обеспечивающим защиту организма от перенасыщения ИФН**
- Даже однократное введение ИИ приводит к длительной продукции ИФН в терапевтических дозах, тогда как для достижения подобных концентраций при использовании экзогенных ИФН, требуется многократное введение значительных доз ИФН, т.к. срок полужизни этих препаратов очень невелик и измеряется минутами (что значительно удорожает интерферонотерапию)**

Индукторы интерферона

Препарат	Механизм действия	Свойства
Амиксин (таб. по 0,06 или 0,125 г в п/э банках по 6 и или 10 шт)	Ингибирует трансляцию вируспецифических белков в инфицированных клетках, вследствие чего подавляется репродукция вируса.	<ul style="list-style-type: none">✓ стимулирует образование альфа, бета и гамма-ИФН✓ увеличивает продукцию антител✓ оказывает антитуморогенное и антибактериальное действие
Кагоцел (таб. по 0,1 г №10)	Индукцирует образование позднего ИФН, являющегося смесью альфа- и бета-ИФН с высокой противовирусной активностью	<ul style="list-style-type: none">✓ вызывает продукцию ИФН практически во всех клетках, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, фибробластах и пр.

Препарат	Механизм действия	Свойства
<p>Неовир (12,5% р-р для в/м введения в амп. по 2 мл №5)</p>	<p>Индукцирует образование в организме высоких титров эндогенных ИФН, особенно альфа.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ противовирусная активность в отношении ДНК- и РНК-содержащих вирусов ✓ выраженное противохламидийное действие
<p>Панаевир ✓ 0,004% р-р для в/в инъекций в амп. по 5 мл №5; ✓ гель защитный 3 г.</p>	<p>Блокирует синтез вирусных белков, индуцирует образование ИФН в организме.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ противовирусная активность в отношении ДНК- и РНК-содержащих вирусов

Препарат	Механизм действия	Свойства
Циклоферон (12,5% р-р для в/м введения в амп. по 2 мл №5)	Быстро проникает в клетки, накапливаясь в ядре и цитоплазме, интеркалирует в ДНК клетки, с чем связан механизм ИФН-И активности	<ul style="list-style-type: none"> ✓ противовирусная активность ✓ иммуномодулирующая ✓ противовоспалительная ✓ антитуморогенная
Циклоферон (таб. по 0,15 №10)	То же	То же
Циклоферон (линимент 5% во флаконах по 5 мл №5)	То же	То же

Актуальность проблемы: в течение последних 20 лет во всем мире наблюдается значительный рост частоты инвазивных грибковых инфекций, а также летальности вследствие микозов, в первую очередь у иммунокомпрометированных лиц.

Противогрибковые химиопрепараты

В зависимости от химической структуры их разделяют на несколько групп, отличающихся по спектру активности, фармакокинетике и клиническому применению при различных грибковых инфекциях (микозах).

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

Классификация:

Химическая группа		Представители
Полиены		<input type="checkbox"/> Амфотерицин В <input type="checkbox"/> Нистатин <input type="checkbox"/> Леворин <input type="checkbox"/> Натамицин
АЗОЛЫ	Для системного применения	<input type="checkbox"/> Кетоконазол <input type="checkbox"/> Флуконазол <input type="checkbox"/> Итраконазол <input type="checkbox"/> вориконазол
	Для местного применения	<input type="checkbox"/> Клотримазол <input type="checkbox"/> Миконазол <input type="checkbox"/> Бифоназол <input type="checkbox"/> Эконазол <input type="checkbox"/> Изоконазол <input type="checkbox"/> оксиконазол

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

Классификация:

Химическая группа		Представители
Эхинокандины		□ Каспофунгин
Аллиламины	Для системного применения	□ Тербинафин
	Для местного применения	□ Нафтифин

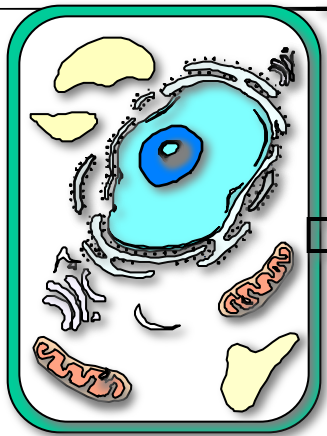
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

Классификация:

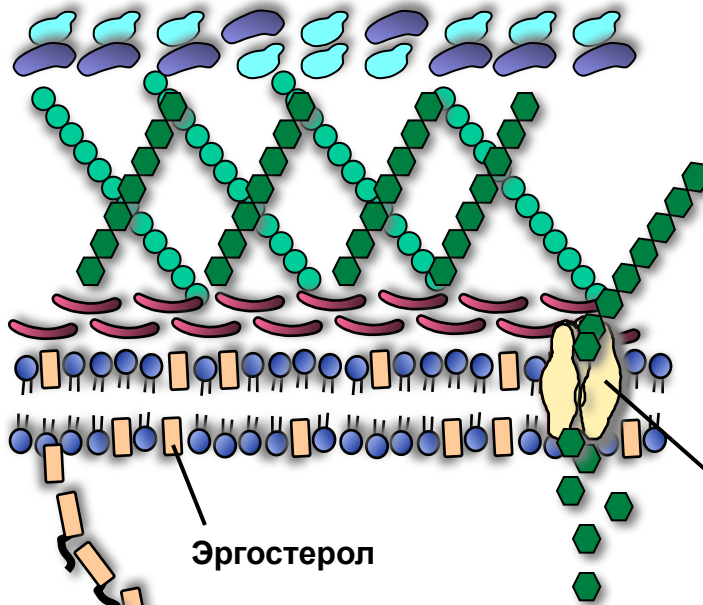
Химическая группа		Представители
Препараты разных групп	Для системного применения	<input type="checkbox"/> Гризеофульвин <input type="checkbox"/> Калия йодид
	Для местного применения	<input type="checkbox"/> Аморолфин <input type="checkbox"/> Циклопирокс

Место приложения действия противогрибковых препаратов.

Грибковая клетка



Клеточная мембрана и клеточная стенка



Ингибиторы синтеза глюкозана (кл.стенка):
эхинокандины

Ингибиторы синтеза хитина (кл.стенка)

Бислой фосфолипидов мембраны клетки
антибиотики

Непосредственное взаимодействие с эргостерином. Необратимо связываются со стеринами мембраны, нарушая ее проницаемость (нистатин и др. антибиотики)

Синтез эргостерола: аллиламины, азолы, морфолины

Синтез эргостерола

Эргостерол

Сквален

Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот/белка

РНК/ДНК синтез

Флюцитозин, сордарины, азасордарины



ПОЛИЕНЫ

Происхождение:

- являются продуктами жизнедеятельности лучистых грибов (актиномицетов)

Механизм действия:

- с помощью полиеновых связей взаимодействуют с клеточной стенкой мембраны грибов, вызывая ее повреждение
- клетки грибов вследствие этого начинают терять низкомолекулярные водорастворимые соединения (калий, фосфор, аминокислоты, сахара и т.п.), что влияет на их жизнеспособность.

ПОЛИЕНЫ

Тип действия:

- В зависимости от концентрации могут оказывать либо **фунгицидное**, либо **фунгистатическое действие**.

Характеристика отдельных полиеновых антимикотиков

Нистатин:

□ Открыт в 1949 году

Спектр активности: узкий

□ дрожжеподобные грибы рода *Candida*

Фармакокинетика:

□ в ЖКТ практически не всасывается. Поэтому применяется только при местном нанесении!

Характеристика отдельных полиеновых антимикотиков

Нистатин

Нежелательные лекарственные реакции:

- **При системном применении:** боль в животе, тошнота, рвота, диарея; аллергические реакции.
- **При местном применении:** раздражение кожи и слизистых оболочек, сопровождающееся ощущением жжения.

Характеристика отдельных полиенов

Нистатин. Показания:

- Кандидоз кожи
- Кандидоз полости рта и глотки
- Кандидоз кишечника
- Кандидозный вульвовагинит
(профилактическое применение неэффективно!!!)

Характеристика отдельных полиенов

Нистатин. Формы выпуска:

- Таблетки (250 000 и 500 000 ЕД)- возможно использование только при кандидозе ЖКТ поскольку всасывания в кровь не происходит. Суппозитории вагинальные (250 000 и 500 000 ЕД)
- Мазь (100 000 ЕД,г 10, 15, 30 г)
- **Тержинан** (таблетки вагинальные): тернидазол 200 мг, неомицин 100 мг, нистатин 100 МЕ, преднизолон 3 мг.

Характеристика отдельных полиенов

Леворин

- Сходен с нистатином по спектру активности, фармакоконетике и показаниям к применению.

Формы выпуска:

- Таблетки по 500 000 ЕД
- Защечные таблетки по 500 000 ЕД
- Мазь (500 000 ЕД/1г)

Характеристика отдельных полиенов

НАТАМИЦИН. Спектр активности:

- дрожжеподобные грибы рода *Candida*
- фузарии
- трихомонады

Фармакокинетика:

- в ЖКТ практически не всасывается.

Характеристика отдельных полиенов

Натамицин. Показания:

- Кандидоз кожи
- Кандидоз полости рта и глотки
- Кандидоз кишечника
- Кандидозный вульвовагинит
- Кандидозный баланопостит
- Трихомонадный вульвовагинит

Характеристика отдельных полиенов

Натамицин. Нежелательные ЛР:

- **при приеме внутрь** возможны диспепсические явления, проходящие самостоятельно в ходе лечения
- **при местном применении** (крем, вагинальные суппозитории) возможно легкое раздражение

Характеристика отдельных полиенов

Натамицин. Формы выпуска: пимафуцин

- **Таблетки (100 мг №20)- для лечения кандидоза кишечника**
- **Крем для наружного применения (2%-30 г)- для лечения кандидоза кожи и слизистых облочек**
- **Свечи вагинальные (100 мг/1 суп №3)**

Характеристика отдельных полиенов

Амфотерицин В:

- Первый системный антимикотик для лечения глубоких микозов. Разработан в середине 50-х годов 20 в.

Спектр активности: широкий

- **Грибы:** дрожжеподобные грибы рода *Candida*, плесневые грибы (аспергиллы, мукор), возбудители глубоких микозов (бластомицеты, криптококки, гистоплазмы, кокцидоид, паракокцидоид, споротрикс). Не действует на дерматофиты.
- **Простейшие:** лейшмании, некоторые амебы.

Характеристика отдельных полиенов

АМФОТЕРИЦИН В. Фармакокинетика:

- В ЖКТ практически не всасывается. Применяется только внутривенно капельно, эндолюмбально или в полости
- Хорошо проникает во многие органы и ткани, но не водные среды
- Плохо проходит через ГЭБ
- $T_{1/2}$ - 24-48 ч, но при длительном применении может возрастать до 15 дней, вследствие кумуляции в тканях
- Выделяется из организма почками

Характеристика отдельных полиенов

АМФОТЕРИЦИН В. Нежелательные реакции:

клетки грибков, как и клетки человеческого организма относятся к эукариотам, они имеют много общего в своем строении, связывание полиенов происходит и с холестерином в мембранах клеток человека. Поэтому эти препараты очень токсичны.

- Нефротоксичность (интерстициальный нефрит)
- Гепатотоксичность
- Гематотоксичность (анемия, лейкопения, тромбоцитопения)
- Нейротоксичность (парезы, тремор, судороги)
- Электролитные расстройства (гипокалиемия, гипомогниемия)
- Гипотония
- Снижение толерантности к глюкозу
- Местнораздражающее действие (флебиты)
- Аллергические реакции

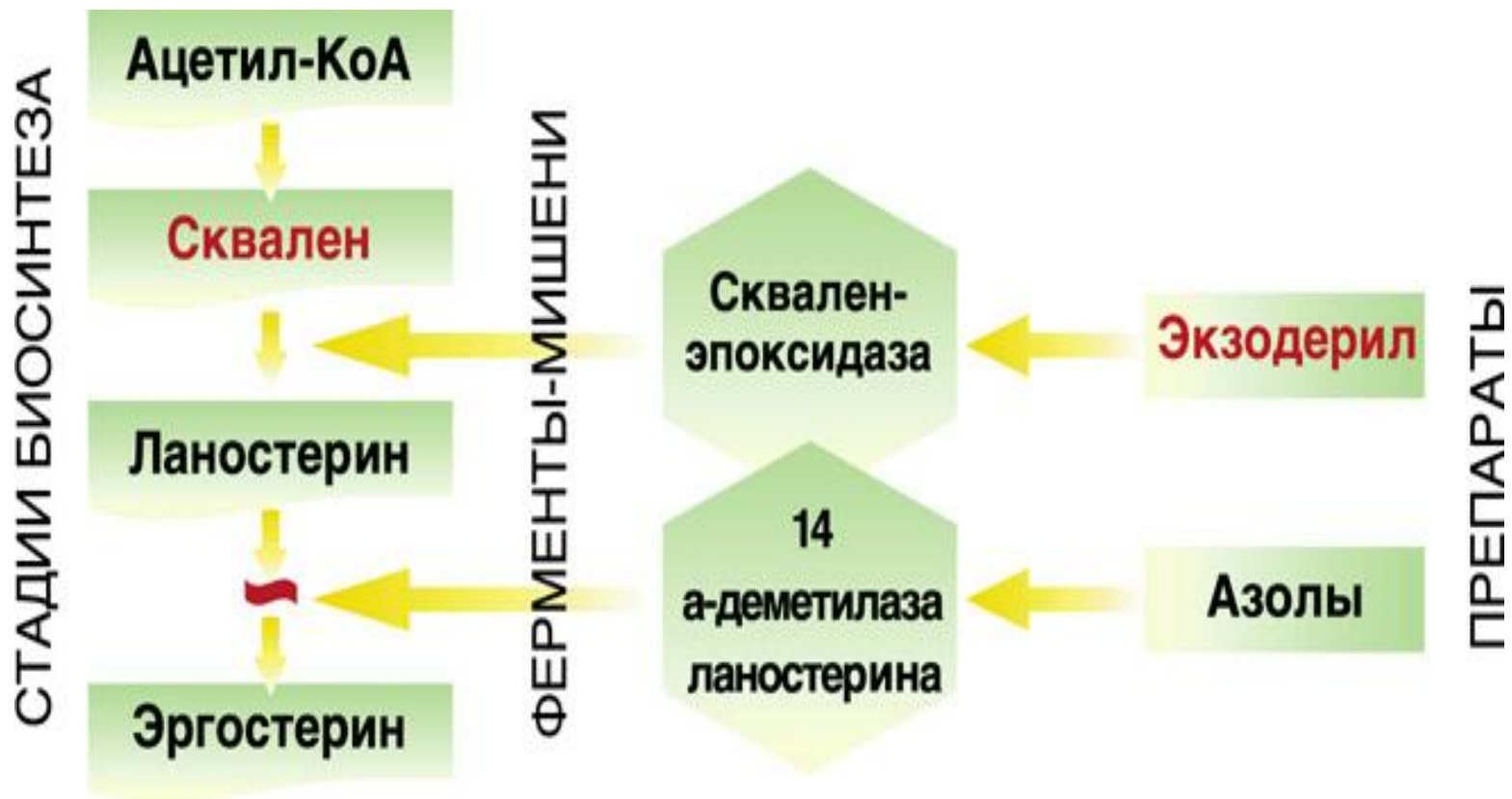
Азольные соединения (АЗОЛЫ)

- **Азолами** называются вещества, в молекуле которых имеются пятичленные гетероциклы, содержащие 2 или 3 атома азота

Механизм действия:

- специфически связываются с цитохромом P-450 грибковой клетки, в результате чего ингибируется цитохром P-450-зависимые ферменты, участвующие в биосинтезе эргостерина. Вследствие этого вместо эргостерина в мембрану встраивается 14-метилстерин, что приводит к резкому изменению проницаемости мембраны: клетка гриба начинает терять ионы, обезвоживается и погибает. Кроме того, в клеточной стенке нарушается синтез хитина.

Стадии биосинтеза эргостерина и ферменты-мишени, на которые действуют АНТИМИКОТИКИ. (Сергеев Ю.В, 2003)



Азольные соединения (АЗОЛЫ)

Тип действия:

- Преимущественно фунгистатический

Азольные соединения (АЗОЛЫ)

- Между препаратами для **местного применения** (клотримазол, миконазол, оксиконазол и др.) нет принципиальных различий.
- Несколько обособленную позицию занимает бифоназол.

Спектр активности клотримазола, миконазола, оксиконазола и пр. азолов для местного применения:

- Дрожжеподобные грибы рода *Candida*
- Аспергиллы
- Возбудители дерматомикозов: *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum*
- Возбудители разноцветного лишая, эритразмы

Азольные соединения (АЗОЛЫ)

Азолы для местного применения (клотримазол, миконазол, оксиконазол и пр.)

Фармакокинетика:

- плохо всасываются с кожи и слизистых оболочек, поэтому системного действия практически не оказывают
- обладают хорошей проникающей способностью в кожу, накапливаются в роговом слое эпидермиса
- при нанесении на ногти обнаруживаются в кератине

Формы выпуска:

- мази, кремы, растворы, вагинальные таблетки

Азольные соединения (АЗОЛЫ)

Системные азолы: КЕТОКОНАЗОЛ

Фармакокинетика:

- хорошо всасывается в ЖКТ
- биодоступность- 75%
- для всасывания необходима кислая среда желудка, которая способствует образованию растворимого кетоконазола гидрохлорида
- проникает во многие органы и ткани, но плохо проходит через ГЭБ
- $T_{1/2}$ - 6-10 ч
- ингибирует микросомальные ферменты системы цитохрома Р-450 в печени, что тормозит метаболизм и может повышать токсичность совместно принимаемых лекарственных препаратов

Азольные соединения (АЗОЛЫ)

КЕТОКОНАЗОЛ. Спектр активности:

- Грибы рода *Candida*
- *Aspergillus* spp.
- *Fusarium* spp.
- Дерматофиты (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton* spp.)
- и пр.

Азольные соединения (АЗОЛЫ)

КЕТОКОНАЗОЛ. Нежелательные реакции:

- **нейротоксичность** (головная боль, оглушенность, сонливость)
- **гепатотоксичность** (вплоть до фатального гепатита)
- **нарушение синтеза стероидных гормонов**, что проявляется уменьшением выработки тестостерона, гинекомастией, олигоспермией, эректильной дисфункцией

Азольные соединения (АЗОЛЫ)

КЕТОКОНАЗОЛ. **Формы выпуска:**

- таблетки по 0,2 г
- шампунь (низорал) 2%

Азольные соединения (АЗОЛЫ)

ФЛУКОНАЗОЛ (дифлюкан, дифлазон, микомакс, микосист и пр). **Спектр активности:**

- дрожжеподобные грибы рода *Candida* («золотой стандарт» лечения кандидоза)
- криптококки
- кокцидоид
- в меньшей степени- дерматофиты

Азольные соединения (АЗОЛЫ)

ФЛУКОНАЗОЛ. Фармакокинетика:

- **очень хорошо усваивается из ЖКТ (более 90%)**
- **быстро проникает в разные ткани и жидкости, включая ликвор**
- **не метаболизируется в организме**
- **имеет длительный $T_{1/2}$ - 30 ч**
- **полностью выводится почками в неизменном виде**
- **хорошо переносится**

Азольные соединения (АЗОЛЫ)

ФЛУКОНАЗОЛ. Нежелательные реакции:

- диспепсические расстройства
- обратимая гепатотоксичность

Азольные соединения (АЗОЛЫ)

ФЛУКОНАЗОЛ. Формы выпуска:

- капсулы для приема внутрь, флаконы с раствором для в/в введения, флаконы с порошком для приготовления суспензии (для детей: дифлюкан, микомакс)**

АЛЛИЛАМИНЫ

Происхождение:

- являются синтетическими антимикотиками

Механизм действия:

- Нарушение синтеза эргостерола

Тип действия:

- фунгицидный

АЛЛИЛАМИНЫ

Тербинафин (ламизил, тербизил)

Спектр активности:

- Дерматофиты
- Кандиды
- Бластомицеты
- Гистоплазмы
- Споротрикс

АЛЛИЛАМИНЫ

Тербинафин (ламизил, тербизил)

Нежелательные лекарственные реакции:

- Диспепсические и диспептические расстройства
- Изменения вкуса
- Головные боли
- Раздражение и зуд кожи

Показания:

- Дерматофитозы- поражения стоп, кистей, паховых областей, волосистой части головы
- Онихомикозы
- Разноцветный лишай (местно)