

# Лекция

## Сульфаниламидные, противовирусные и противогрибковые препараты

Д.м.н., профессор

Л.П.Ларионов

# План к лекции

- Особенности фармакотерапии и химиотерапии
- Основные положения (требования) химиотерапии
- Сульфаниламидные препараты
- ПРОТИВОВИРУСНЫЕ препараты
- ПРОТИВОГРИПКОВЫЕ препараты

# 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.**

## **Жизненно важные функции для микробной клетки:**

- дыхание,**
- питание,**
- деление,**
- рост и размножение.**

## **ТРЕБОВАНИЯ К ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ:**

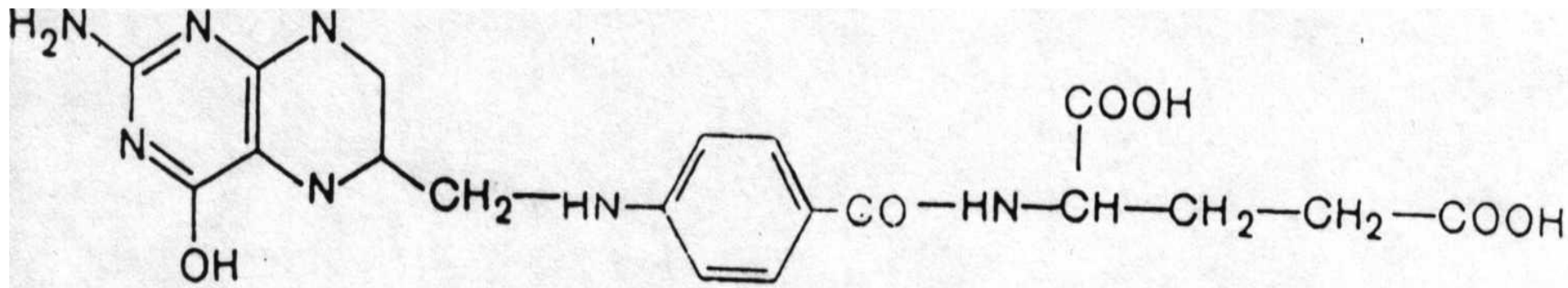
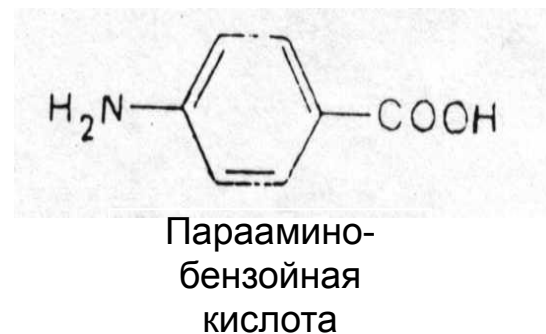
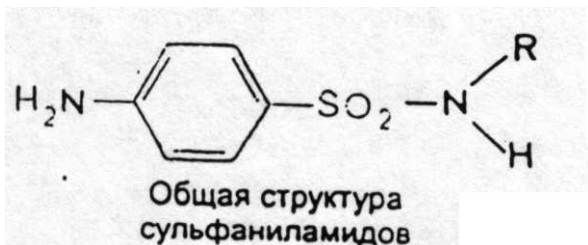
- **СПЕЦИФИЧНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ НА ПАТОГЕННУЮ МИКРОФЛОРУ;**
- **НЕОБХОДИМО, ЧТОБЫ ХИМИОПРЕПАРАТ НЕ ТОЛЬКО ОКАЗЫВАЛ АНТИМИКРОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ, НО И СТИМУЛИРОВАЛ ЗАЩИТНЫЕ РЕАКЦИИ МАКРООРГАНИЗМА;**
- **ПРИ ГИБЕЛИ МИКРООРГАНИЗМОВ ХИМИОПРЕПАРАТ ДОЛЖЕН БЫТЬ НЕЙТРАЛИЗАТОРОМ ТОКСИНОВ.**

## **ТЕРМИНОЛОГИЯ:**

- **СУЛЬФАНИЛАМИДЫ,**
- **СУЛЬФАМИДЫ,**
- **СУЛЬФОНАМИДЫ.**

**СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ХИМИЧЕСКИ ЯВЛЯЮТСЯ ПРОИЗВОДНЫМИ СУЛЬФАНИЛАМИДА (АМИДА СУЛЬФАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ).**

# Химическая структура дигидрофолиевой кислоты



Дигидроптеридинил

Параамино-бензоил

Глутаминовая кислота

Дигидрофолиевая кислота

- МЕТАБОЛИТ микробной клетки ПАБК. Она необходима для построения фолиевой и дигидрофолиевой к-ты.
- Дигидрофолиевая к-та превращается под влиянием редуктазы в тетрагидрофолиевую к-ту. А эта тетрагидрофолиевая к-та выполняет роль кофермента. Данный кофермент участвует в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований. И как вам известно из биохимии эти основания являются предшественниками нуклеиновых кислот (ДНК и РНК).
- Бактериальная клетка осуществляет синтез дигидрофолиевой к-ты из ПАБК, глутаминовой кислоты и производного дигидроптерина ( 2-амино-4-окса-6-оксиметил-ди-гидроптерина).
- Таким образом, фолиевая к-та состоит из остатков ПАБК, глутаминовой к-ты и птеридина.



- Под влиянием сульфаниламидных препаратов нарушается синтез фолиевой к-ты и как следствие этого нарушается образование пуриновых и пиримидиновых оснований, необходимых для построения нуклеиновых к-т, без которых рост и размножение микроорганизмов невозможен.
- Однако для вытеснения одной части ПАБК необходимо 1600 частей стрептоцида, 100 частей сульфазина и сульгина, 26 частей норсульфазола.
- Эти высокие концентрации являются свидетельством того, что чувствительность микробной клетки выше к ПАБК, чем к сульфаниламидам. Однако так, или иначе бактерия получает камень вместо хлеба.
- Окончательная гибель микробной клетки происходит за счет активизации иммунной системы макроорганизма.

# Показания к назначению

## сульфаниламидных препаратов

- Бактериальные инфекции уха – отиты, горла, носа, верхних дыхательных путей, легких, фарингиты, трахеиты, бронхиты, бронхопневмонии, пневмонии.
- Бактериальные инфекции шлаковыводящих и мочевыводящих путей (холециститы, холангиты, циститы, простатиты, пиелиты, пиелонефриты).
- Дизентерия, бактериальные колиты и энтероколиты, сальмонеллезы, брюшной тиф.
- Различные формы гнойной бактериальной инфекции.
- Гнойные менингиты, в первую очередь менингококковые.
- Скарлатина.
- Рожистое воспаление.
- Трахома.
- Токсоплазмоз.
- Лепра.

# 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.)
<b>Стрептоцид</b> <b>Сульфацил-натрий</b> <b>Норсульфазол</b> <b>Этазол</b> <b>Сульфадимезин</b> <b>Уросульфан</b>	<b>Сульфазин</b>	<b>Сульфапиридазин</b> <b>Сульфадиметоксин</b> <b>(Медрибон)</b> <b>Сульфамонетоксин</b>	<b>Сульфален</b> <b>(Келфизин)</b>

# 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 Сульфапири- дазин-натрий	Уросульфан Сульфадиме- токсин Сульфален

Комбинированные препараты: Сульфатон, Бактрим (бисептол, Ко-ТРИмексазол) содержит сульфаметоксазол и триметоприм; Гросептолл, Потесептил.



# ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ИНДЕКС

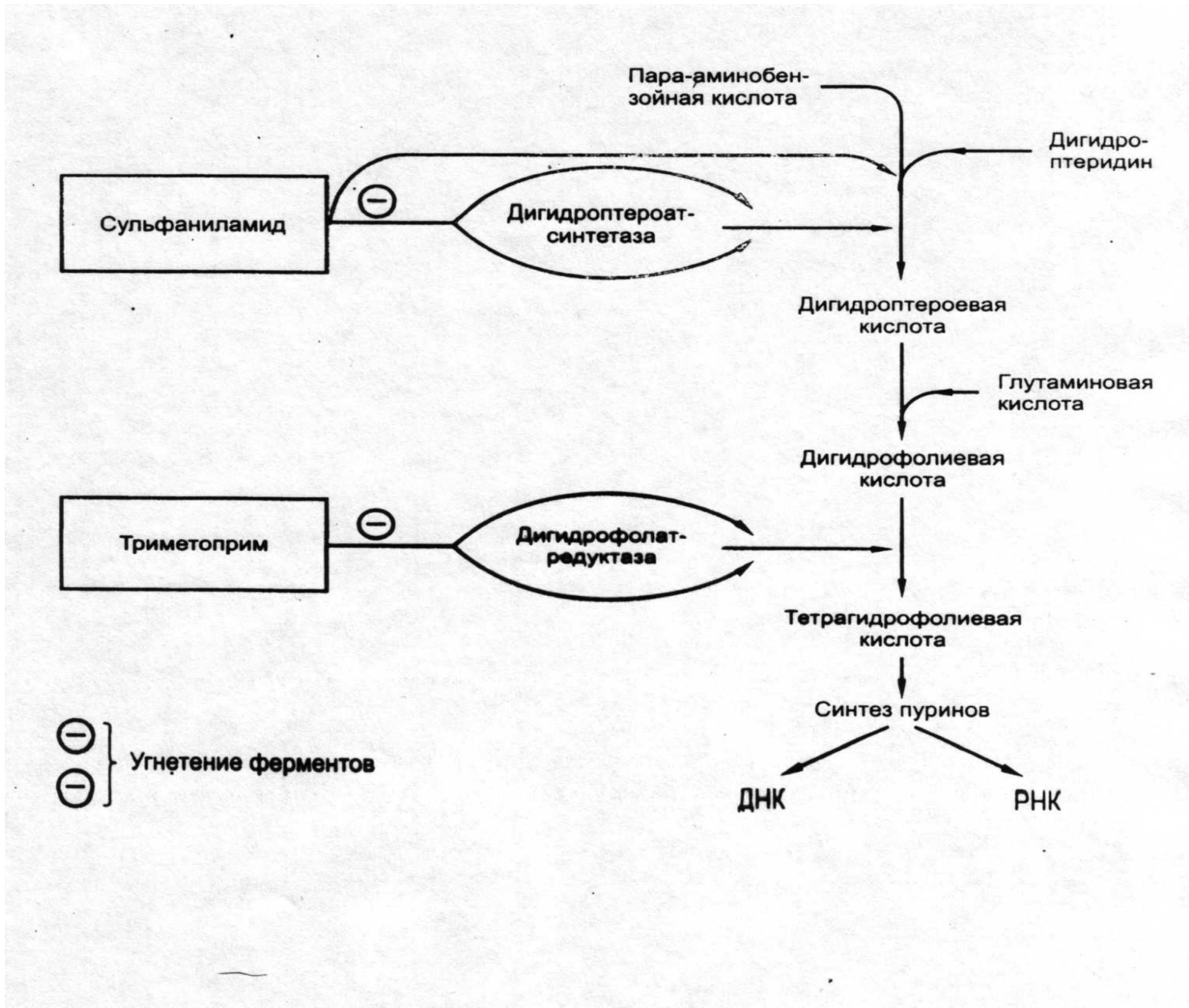
ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ ОТНОШЕНИЕ  
МИНИМАЛЬНОЙ ЛЕЧЕБНОЙ  
(БАКТЕРИОСТАТИЧЕСКОЙ) ДОЗЫ К  
МАКСИМАЛЬНОЙ ПЕРЕНОСИМОЙ,  
ГРАНИЧАЩЕЙ С ТОКСИЧЕСКОЙ:

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.

# Локализация действия сульфаниламидов и триметоприма



Проницаемость ч/з биологические барьеры:

- в церебральную жидкость лучше остальных препаратов проникает

Сульфапиридазин,

- практически не проникает сульфадиметоксин,  
-плацентарный барьер.

В молоке матери концентрация сульфаниламидов равна таковой в её плазме крови, и грудной ребенок может получить сульфаниламид в количестве, достаточном для проявления у него нежелательных эффектов.



# Пример схемы назначения норсульфазола

- Прием внутрь при пневмонии: 1-й прием 2г; затем по 1г через каждые 4-6ч до снижения температуры тела; в дальнейшем принимают по 1г через 6-8ч.
- Всего на курс лечения больной принимает 20-30г препарата.
- Побочные эффекты: ЖКТ, мочевыделительная система (ацетилирование, кристаллоурия).
- Диспепсия, аллергическая реакция, лихорадка с повышением  $T$  до 38-40 С, токсические воздействия на кровь, фотосенсибилизация, угнетение функции щитовидной железы.
- ПАБК, гнойная среда, новокаин приводят к осложнению или полному торможению бактериостатического эффекта.
- Не следует назначать сульфаниламиды новорожденным детям с гипербилирубинемией, т.к. они могут препятствовать связыванию билирубина с белками плазмы крови, этим самым повышают опасность билиребиновой энцефалопатии.

- Иногда у новорожденных и грудных детей сульфаниламиды приводят к окислению иона железа фетального гемоглобина, что вызывает появление метгемоглобина, нарушение транспорта кислорода, гипоксию и ацидоз.
- Для профилактики этого осложнения одновременно необходимо назначать препараты, обладающие антиоксидантными свойствами, например, аскорбиновую кислоту с глюкозой, вит. Е.
- Комбинированные препараты, содержащие триметоприм, у детей с дефицитом фолиевой кислоты могут нарушать превращение фолиевой кислоты в ее активный метаболит – тетрагидрофолиевую кислоту, что ведет к недостатку фолиевой кислоты и сопровождается нейтро- и (или) тромбоцитопенией, нарушениями функции ЖКТ. Иногда наблюдают глоссит, стоматит. При этом можно применять препараты фолиевой кислоты.

## 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	<b>17-56</b>	<b>15-45</b>	<b>17</b>	<b>2-3</b>	<b>100-150</b>	<b>*</b>
Сульфапиридазин Sulfapiridazinum	<b>73-90</b>	<b>20-75</b>	<b>35</b>	<b>1</b>	<b>25</b>	<b>12,5</b>
Сульфамонетоксин Sulfamonomethoxinum	<b>65-92</b>	<b>40-50</b>	<b>30</b>	<b>1</b>	<b>25</b>	<b>12,5</b>
Сульфадиметоксин Sulfadimethoxinum	<b>90-99</b>	<b>10-30</b>	<b>40</b>	<b>1</b>	<b>25</b>	<b>12,5</b>
Сульфален Sulfalenum	<b>33-47</b>	<b>40-75</b>	<b>65</b>	<b>1</b>		<b>12,5</b>

- Примечание. \* - Для препаратов короткого действия и средней длительности действия поддерживающие дозы соответствуют первой суточной дозе.

# Противовирусные и противогрибковые препараты

д.м.н., профессор      Ларионов Л.П.

- Создание противовирусных средств – одна из наиболее сложных задач химиотерапии инфекций. Это связано с тем, что РНК и ДНК содержащие вирусы являются облигатными внутриклеточными паразитами.
- В процессе размножения вирусы в основном используют аппарат биосинтеза клеток макроорганизма, определенным образом модифицируя его.

В связи с этим крайне трудно находить избирательно действующие средства, которые поражали бы вирусы, не повреждая клеток «хозяина». Однако некоторые вирусы (например, вирусы простого герпеса, вирус опоясывающего лишая и др.) после проникновения в клетки индуцируют образование своих ферментов, которые могут отличаться от аналогичных ферментов самой клетки.

- К числу таких ферментов относится, например, ДНК-полимераза. Так, ациклогуанозин (ацикловир), проникая в клетку, фосфорилируется и в виде трифосфата угнетает ДНК-полимеразу вируса простого герпеса (в большей степени, чем ДНК-полимеразу клетки). Кроме того, это соединение встраивается в ДНК вируса.
- Вирусы, как вы уже знаете – облигатные внутриклеточные паразиты, репликация полностью зависит от процессов синтеза ДНК, РНК и белков в клетке «хозяина».



**Репликация** (англ. replication – копирование, воспроизведение) – процесс образования реплики.

# РЕПЛИКАЦИЯ ВИРУСОВ ВКЛЮЧАЕТ НЕСКОЛЬКО ЭТАПОВ:

-АДСОРБЦИЯ НА КЛЕТКЕ; -  
ПРОНИКНОВЕНИЕ В КЛЕТКУ;

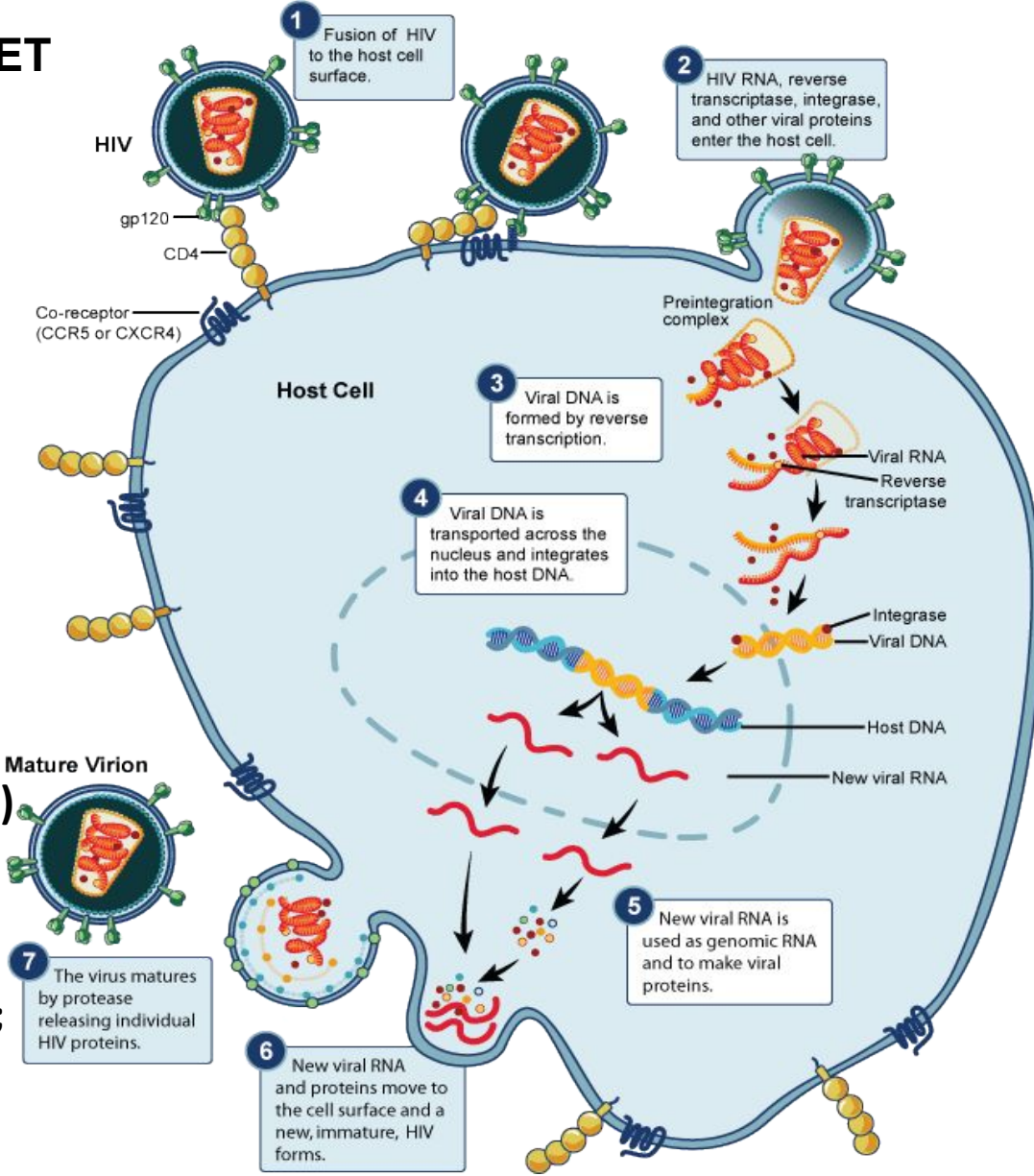
-СИНТЕЗ «РАННИХ»  
НЕСТРУКТУРНЫХ БЕЛКОВ-  
ФЕРМЕНТОВ (НАПРИМЕР,  
ПОЛИМЕРАЗ НУКЛЕИНОВЫХ  
КИСЛОТ);

-СИНТЕЗ РНК ИЛИ ДНК;

-СИНТЕЗ КОНЕЧНЫХ («ПОЗДНИХ»)  
СТРУКТУРНЫХ БЕЛКОВ;

-«СБОРКА» (СОЗРЕВАНИЕ)  
ВИРУСНЫХ ЧАСТИЦ ВИРИОНОВ);

-ВЫХОД ПОСЛЕДНИХ ИЗ КЛЕТКИ.



- В связи с этим многие химические вещества (соединения), тормозящие репликацию вирусов, и так же угнетают некоторые функции клеток «хозяина» и вызывают выраженные токсические эффекты.
- Поэтому вещества, нарушающие репликацию вирусов, должны использоваться до начала заболевания в качестве мер химиопрофилактики.

# 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 СРЕДСТВА

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.

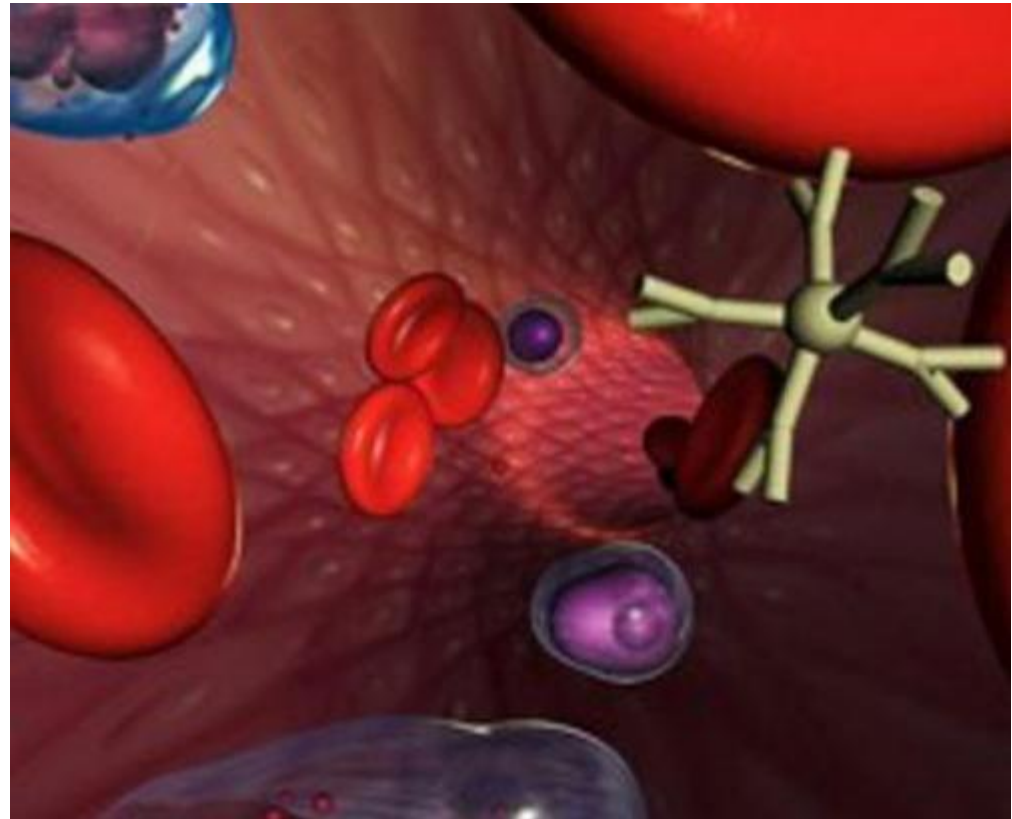
БИОЛОГИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА, ПРОДУЦИРУЕМЫЕ КЛЕТКАМИ МАКРООРГАНИЗМА - интерфероны.

Направленность действия противовирусных средств может быть разной и касаться может 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  
Ритонавир

## Показания к применению ряда противовирусных препаратов

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

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

## Сравнительная характеристика противовирусных средств

Препарат (путь введения)	Спектр действия	Механизм действия	Показания	Побочные эффекты
<b>РЕМАНТАДИН</b> (внутри)	<b>РНК-Содержащие вирусы</b> (миксовирусы, в т.ч. гриппа)	<b>Затрудняет прохождение вируса в клетку хозяина;</b> <b>Ингибирует высвобождение вирусного генома</b>	<b>Профилактика гриппа А</b>	<b>Местнораздражающее;</b> <b>бессонница, кумуляция, диспепсические расстройства, сонливость, депрессия, кожная сыпь</b>
<b>ОКСОЛИН</b> (мазь -местно)	<b>Вирусы гриппа, аденовирусы</b>	<b>Блокирует места связывания вируса с мембраной клетки;</b> <b>взаимодействует с Гуаниновым компонентом ДНК и тормозит ее репликацию</b>	<b>Аденовирусный конъюнктивит, Герпетический кератит опоясывающий лишай, вирусные риниты, профилактика гриппа</b>	<b>Местнораздражающее действие</b>
<b>ИДОКСУРИДИН</b> (глазные капли)	<b>Вирус простого герпеса</b>	<b>Аналог тимидина: Встраивается в ДНК и подавляет ее репликацию</b>	<b>Герпетические инфекции в офтальмологии</b>	<b>Раздражение, отек век. Нельзя - для резорбтивного действия (вызывает</b>

Препарат (путь введения)	Спектр действия	Механизм действия	Показания	Побочные эффекты
<b>АЦИКЛОВИР</b> (зовиракс) (внутри, в/в, местно)	<b>Вирус простого и опоясывающего герпеса</b>	<b>Производное гуанина; фосфодируется до трифосфата и ингибирует ДНК-полимеразу вируса</b>	<b>Простой герпес (поражение глаз, гениталий); опоясывающий герпес; Герпетические поражения легких, герпетический менингит; ветряная оспа при угрозе осложнений</b>	<b>Местнораздражающе; при в/в введении нарушение функции почек, спутанность сознания, падение АД; повышение активности ферментов печени; тошнота, рвота</b>
<b>ВИДАРАБИН</b> (арабинозид) (в/в, глазные капли)	<b>Простой и Опоясывающий герпес, гепатит В</b>	<b>Фосфорилируясь до трифосфата, Ингибирует вирусную ДНК-полимеразу</b>	<b>Герпетический энцефалит, Опоясывающий лишай, Герпетический кератоконъюнктивит, Вирусный гепатит</b>	<b>Кожная сыпь; диспепсия, бред, тремор, психоз, тромбофлебиты, панцитопения, местное раздражение</b>
<b>ИНТЕРФЕРОНЫ</b> (интерферон, виаферон, реаферон) (в/в, в/м, п/к, местно)	<b>Не специфичны</b>	<b>Повышают устойчивость клетки к вирусу, стимулирует синтез Клеткой ферментов, ингибирующих РНК и трансляцию в вирусный</b>	<b>Профилактика гриппа, герпетический кератит, герпетические поражения кожи, половых органов, ОРЗ, ОРВИ, опоясывающий</b>	<b>Повышение температуры тела, эритема и болезненность на месте введения, угнетение кроветворения (в больших дозах)</b>

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:

### **1. ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ:**

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

Б. Ненуклеозидные соединения - невирапин, делавирдин, эфавиренц.

**ИНГИБИТОРЫ ВИЧ-ПРОТЕАЗЫ:** индинавир, ритонавир, саквинавир, нельфинавир.

**Противогрибковые препараты  
(Антимикотики,  
Антифунгальные препараты)**



Рис. 1. Нормотрофический тип  
онихомикоза

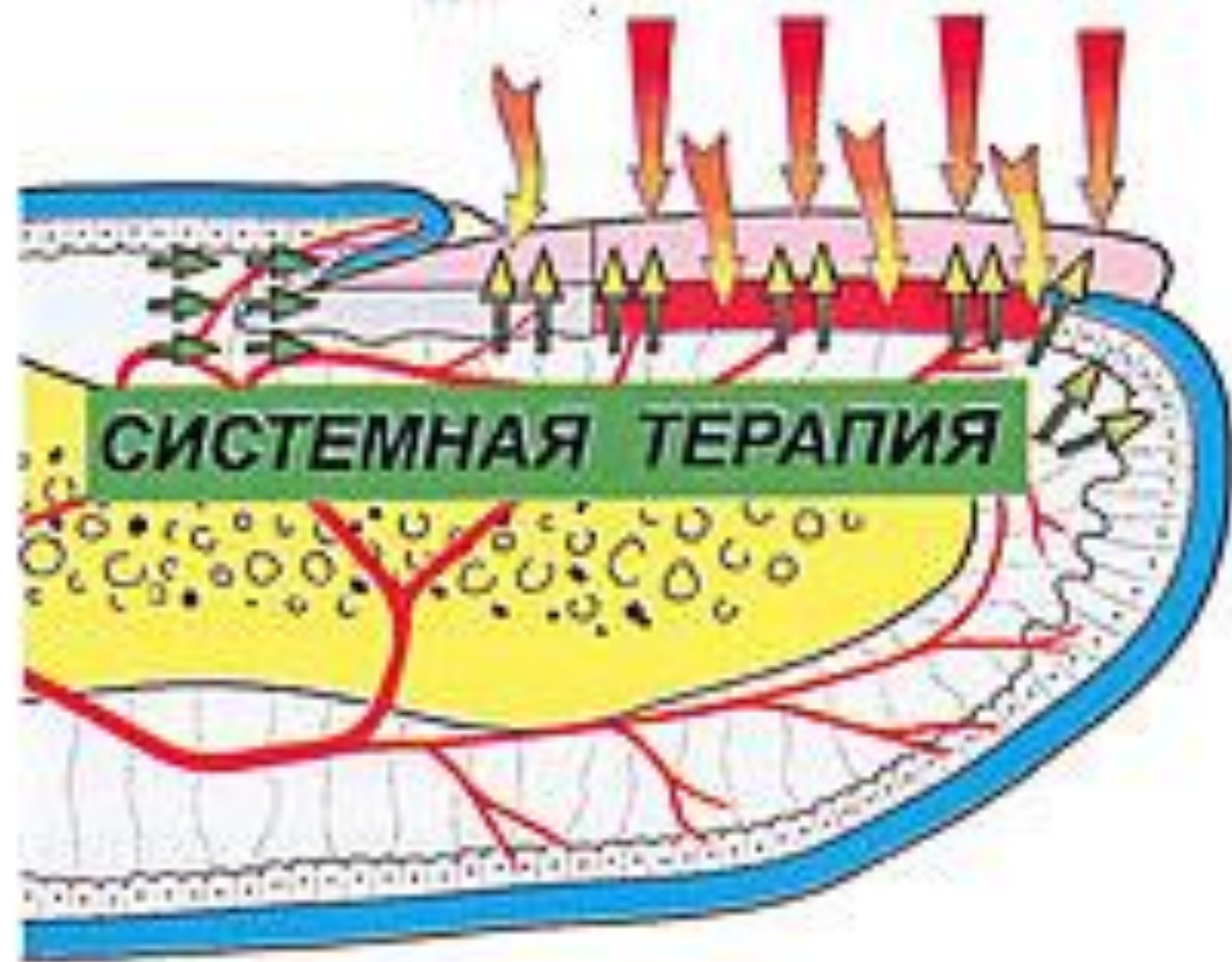
Рис. 2. Гипертрофический тип  
онихомикоза





Лечение заболеваний, вызванных патогенными или условно-патогенными грибами (микозы, от греч. *mykos* – гриб), в последние годы осуществляется рядом лекарственных средств, различных по происхождению (природные или синтетические), механизму действия, показаниям к применению (местные или системные инфекции) и способом использования (наружно, перорально, парентерально).

# МЕСТНАЯ ТЕРАПИЯ



# **Основными современными противогрибковыми препаратами являются:**

- Антибиотики (гризеофульвин, амфотерицин В, нистатин и др.);
- Синтетические соединения – «азолы» - производные имидазола и триазола (клотримазол, кетоконазол, миконазол, интраконазол).
- Также производные N - метилнафталина (тербинафин, нафтифин и т.д.)
- Противогрибковые препараты местного действия (резорцин, производные ундециленовой кислоты).

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

2.1. При системных 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 (нитрофунгины);
- Препараты йода (раствор йода спиртовой, калия йодид).

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

- 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 действия амфотерицина В обусловлено тем, что он связывается с основным липидом клеточной стенки грибов эргостеролом (в клетках человека и бактерий основным липидом является холестерин).
- Препарат вводят в/в; в полости тела, ингаляционно и используют местно. Из организма выводится почками. Выделение препарата происходит очень медленно (за неделю 20-40%, проявляется материальная кумуляция).



- Этот препарат высокотоксичный.  
Побочные эффекты – диспептические расстройства, лихорадка, снижение АД, нефротоксичность, анемия, гипокалиемия. нейротоксические нарушения, тромбофлебит, аллергические реакции.
- Лечение проводят в стационаре!

- Близок к амфотерицину В по химической структуре и противомикробному спектру является антибиотик Микогептин. Этот препарат назначают внутрь и наружно.
- Производные имидазола и триазола, применяются для лечения системных микозов, изменяют синтез эргостерола клеточной мембраны грибов. Это нарушает функцию клеточной мембраны и угнетает репликацию грибов.

- К этой группе относятся: миконазол (вводят в/в, энтерально) показан при кандидомикозе, криптококкозе, паракокцидиомикоз, бластомикозе, диссеминированном кандидомикозе; местно при поражениях слизистой оболочки влагалища кандидами, при дерматомикозах.
- Кетоконазол принимают внутрь при бластомикозе, гистоплазмозе, паракокцидиомикозе, онихомикозе.
- Обладает гепатотоксичностью.

- Из производных триазола для лечения системных микозов используют Флуконазол, итраконазол.
- Флуконазол (дифлукан, максосиет) хорошо всасывается при энтеральном пути введения.
- Выделяется почками в неизмененном виде.
- Применяют при менингите, вызванном грибами (например, при криптококкозе), при кокцидиоидомикозе, кандидамикозе.
- Побочные эффекты. Диспептические явления, угнетает функцию печени, кожные высыпания.

- Итраконазол назначается внутрь. Выделяется почками.
- Применяется при гистоплазмозе, бластомикозе, концидиоидмикозе, кандидамикозе.
- Побочные эффекты. Диспептические расстройства, головная боль, головокружение, угнетение функций печени, аллергические реакции.
- Препараты, применяемые для лечения дерматомикозов:
- Гризеофульвин (грицин, грифульвин) продуцируется *Penicillium griseofulvum*.

- Фунгистатическое действие гризеофульвина, по-видимому, связано с угнетением синтеза нуклеиновых кислот.
- Из ЖКТ препарат всасывается хорошо. Через 4-5 ч в крови обнаруживается максимальная концентрация вещества.
- Гризеофульвин накапливается в значительных количествах в клетках, формирующих кератин, поэтому образующийся роговой слой кожи, волосы и ногти приобретают устойчивость по отношению к грибам – дерматомицетам.

- Выделяется из организма медленно. Через 20 ч выделяется 50%.
- Назначают внутрь ; местно в виде мази с ДМСО.
- Синтетический препарат – Тербинафин (ламизил, тербизил) – он ингибирует синтез эргостерола, необходимого для формирования клеточной стенки грибов.
- Назначают внутрь. Накапливается в коже, подкожной жировой ткани, ногтевых пластинах.
- Метаболизируется в печени.
- Показан при анихомикозе (поражении ногтей), активен и при других видах грибков.

- Местно при лечении грибковых заболеваний кожи используют ряд ЛС: миконазол, клотримазол, мазь цинкундан, ундецин, микосептин, нитрофунгин, препараты йода и др.
- Для лечения кандидозов часто используют нистатин (фунгистатин, микостатин). Механизм действия связан с нарушением проницаемости клеточной мембраны грибов типа *Candida*.
- Назначают внутрь. Всасывается плохо.



- Леворин относится к антибиотикам полиеновой группы. Продуцируется *Streptomyces levoris*.
- Клотримазол – производное имидазола.
- Декамин для лечения кандидамикозов. Назначают под язык карамель и местно мазь.