Практическое занятие № 7 группы **11Ф и 22Ф**

преподаватель Галактионова А.Н.

Учебная дисциплина общепрофессионального цикла ОП 05 «Фармакология»

специальность **31.02.01 Лечебное дело.**

Раздел III. Частная фармакология

Тема: Синтетические противомикробные средства. Противотуберкулезные, противомикозные, противовирусные, противогельминтные средства

Вопросы к занятию:

1. Сульфаниламиды
2. Фторхинолоны
3. Нитрофураны
4. Нитроимидазолы
5. Противовирусные средства
6. Противогриппозные средства
7. Противогерпетические средства
8. Лекарственные средства, применяемые для лечения хронических вирусных гепатитов
9. Лекарства, влияющие на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) (антиретровирусные)
10. Интерфероны и интерфероногены
11. Противотуберкулезные средства
12. Противогрибковые средства
13. Антигельминтные средства
14. Противоэктопаразитарные средства

Цель:

- рассмотреть принципы применения синтетических противомикробных средств, противотуберкулезных, противопротозойных, противомикозных, противовирусных, противогельминтных средств.

уметь:

- выписывать лекарственные формы в виде рецепта с использованием справочной литературы;
- находить сведения о лекарственных препаратах в доступных базах данных;
- ориентироваться в номенклатуре лекарственных средств;
- применять лекарственные средства по назначению врача;
- давать рекомендации пациенту по применению различных лекарственных средств.

знать:

- лекарственные формы, пути введения лекарственных средств, виды их действия и взаимодействия;
- основные лекарственные группы и фармакотерапевтические действия лекарств по группам;
- побочные эффекты, виды реакций и осложнений лекарственной терапии;
- правила заполнения рецептурных бланков.

Основная литература:

1. Аляутдин, Р. Н. Фармакология : учебник / Аляутдин Р. Н. , Преферанский Н. Г. , Преферанская Н. Г. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 688 с.

2. Михайлов И. Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии. Руководство для врачей.3-е издание / Санкт-Петербург: СпецЛит 2023. – 1006с.

Дополнительная литература:

1. Приказ МЗ РФ от 24 ноября 2021 года № 1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов».
2. Постановление Правительства РФ от 30.06.1998 № 681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».

Задание студентам:

1. В рабочей тетради записать:
- выписать препараты, выделенные в таблицах в тексте синим.

- таблицу с файла «Таблица» переписать в тетрадь (можно печатный вариант)

Синтетические антибактериальные средства – это ненатуральные препараты, синтезированы в химических лабораториях.

К ним относят: сульфаниламиды, хинолоны, нитрофураны и нитроимидазолы.

Эти лекарственные средства используют при непереносимости больными антибиотиков; при инфекциях, возбудители которых устойчивы к антибиотикам, или совместно с антибиотиками для расширения спектра действия и повышения эффективности.

1. Сульфаниламиды

СУЛЬФАНИЛАМИДЫ

Были первыми синтетическими антибактериальными препаратами

Фармакодинамика

Сульфаниламиды являются структурными аналогами парааминобензойной кислоты (ПАБК), которая необходима бактерии для синтеза фолиевой кислоты, роль которой заключается в образовании нуклеиновых кислот и белков.

Нечувствительность клеток человека к действию сульфаниламидов связана с отсутствием этого механизма.

Фармакологический эффект - бактериостатический.

У препаратов, комбинированных с триметопримом, - бактерицидный.

Спектр действия - широкий.

Большинство сульфаниламидов влияет на Гр. (-) энтеробактерии (эшерихии, некоторые штаммы сальмонелл, шигеллы, иерсинии, клебсиеллы), Гр. (+) кокки (кроме энтерококков и зеленящего стрептококка) и слабо на нейссерии.

Сульфапиридазин и сульфамонометоксин дополнительно оказывают небольшое действие на хламидии, токсоплазмы, протей, плазмодии малярии.

Препараты, комбинированные с триметопримом, влияют, кроме вышеназванных микроорганизмов, на пневмоцисты, Pasteurella multocida, моракселлы, бордетеллы, морганеллы, листерии, гемофильные палочки, аэромонады, легионеллы и актиномицеты.

Утратили свое значение из-за низкой эффективности по сравнению с антибиотиками.

Многие микроорганизмы выработали устойчивость к СА.

Классификация сульфаниламидов:

1. Резорбтивного действия:
– **Сульфатиазол** (норсульфазол)
– Сульфадиазин
2. Действующие в просвете кишечника
– Фталилсульфатиазол (фталазол)
3. Местного действия
– Сульфацетамид (**сульфацил-натрий**)
4. Комбинированные с триметопримом
– **Котримоксазол** (комбинация триметоприма с сульфаметоксазолом)

5. Комбинированные с салициловой кислотой
– **Салазопиридазин**
– **Сульфасалазин**

Из-за низкой эффективности резорбтивные сульфаниламиды индивидуально очень редко используются в настоящее время

Нежелательные эффекты:
В целом – низкая токсичность
При использовании сульфаниламидов относительный риск развития нежелательных явлений ***приблизительно в 10-20 раз выше***, чем при применении бета-лактамных антибиотиков.
Особенно часто возникают диспепсические расстройства (тошнота, рвота, диарея).
Наиболее часто – аллергия (крапивница, сыпи, экзантемы, зуд)
Сульфаниламиды резорбтивного действия вызывают кристаллурию в почках, сильнее в кислой среде. Профилактика – обильное щелочное питье
Редко – фотосенсибилизация, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, тромбоцитопения

Показания к применению.
Сульфацетамид (**сульфацил натрия**) – водорастворимый сульфаниламид, используют 20 – 30% растворы в виде глазных капель, в акушерстве – в глаза детям, если у матери гонорея
Триметоприм не является сульфаниламидом, но имеет сходный механизм действия, а при совместном применении его с сульфаниламидами оказывается бактерицидный эффект (котримоксазол, бисептол, бактрим)
В комбинации с салициловой кислотой применяется для лечения воспалительных заболеваний кишечника (**салазопиридазин**)
Комплексное лечение ревматоидного артрита используют комбинированные препараты сульфаниламидов с салициловой кислотой. **Сульфасалазин** препараты проявляют антибактериальное, противовоспалительное, иммунокорригирующее и антиоксидантное действия.

Классификация сульфаниламидов:	
1. Резорбтивного действия:	Сульфатиазол (норсульфазол) Сульфадиазин Сульфакарбамид (уросульфан)
2. Действующие в просвете кишечника	Фталилсульфатиазол (фталазол)
3. Местного действия	Сульфацетамид (сульфацил-натрий)
4. Комбинированные с триметоприм	Котримоксазол (комбинация триметоприма с сульфаметоксазолом)
5. Комбинированные с салициловой кислотой	Салазопиридазин Сульфасалазин

2. Фторхинолоны

ФТОРХИНОЛОНЫ

Нефторированные хинолоны (налидиксовая кислота) широко применялись при инфекциях МВП в 1960–70-е гг., но в настоящее время почти полностью вытеснены фторхинолонами.

Классификация хинолонов включает 4 поколения препаратов: к I относят нефторированные хинолоны, к II–IV – фторированные.

2-е поколение - ципрофлоксацин (цифран, ципробай), офлоксацин (таривид), пефлоксацин (абактал), норфлоксацин (нолицин), ломефлоксацин.

3-е поколение препаратов: левофлоксацин (таваник), спарфлоксацин;

4-е поколение препаратов: моксифлоксацин (авелокс),

Фармакодинамика.

Фторхинолоны инактивируют ферменты ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, нарушая тем самым синтез ДНК в микроорганизме.

Фармакологический эффект - бактерицидный.

При этом в отношении быстроделящихся микробных клеток эффект возникает уже через несколько часов, а медленноделящихся - через 1-2 дня.

У фторхинолонов очень высокая активность в отношении большинства возбудителей инфекционных заболеваний. Они подавляют индукцию экзотоксинов микроорганизмами, и у данных препаратов выраженный постантибиотический эффект (5-11 ч) против Гр. (-) и Гр. (+) бактерий.

Спектр действия. *Фторхинолоны — это препараты ультраширокого действия*.

В перечень микроорганизмов, чувствительных попадают следующие: нейссерии, гемофильные палочки, моракселлы, аэромонады, эшерихии, протей, шигеллы, сальмонеллы, бациллы сибирской язвы, цитобактер, клебсиеллы, серрации, ацинетобактер, легионеллы, холерный вибрион, псевдомонады, бордетеллы, иерсинии, кампилобактер, бруцеллы, коринебактерии, стафилококки (кроме метициллинрезистентных), стрептококки, энтерококки (кроме Enterococcus faecium), пневмококки, листерии, хламидии, микоплазмы.

На микобактерии туберкулеза и лепры наиболее эффективно влияет **спарфлоксацин**. По своей активности он соответствует противотуберкулезному препарату 2-й линии этамбутолу.

Первичная (природная) устойчивость к фторхинолонам выявлена у бледной трепонемы, грибков, вирусов, простейших, а также, как уже было сказано, у метициллинрезистентных стафилококков, Ps. cepacia, Ps. pseudomonallei и Enterococcus faecium.

Вторичная резистентность микроорганизмов к фторхинолонам развивается медленно, что имеет очень важное практическое значение.

Новые фторхинолоны (моксифлоксацин = авелокс, левофлоксацин = таваник), обладающие большей активностью в отношении Гр. (+) бактерий (пневмококков,

стрептококков, стафилококков), а также анаэробов и атипичных внутриклеточных микроорганизмов (хламидий, микоплазм), чем ранние фторхинолоны.

Поэтому фторхинолоны должны быть препаратами глубокого резерва.

Фармакокинетика. Фторхинолоны вводят внутривенно (кроме спарфлоксацина), но возможна фотодеструкция препаратов в растворе, поэтому их надо *готовить ex tempore* и при их введении обеспечить защиту от света.

Все препараты можно назначать внутрь, есть лекарственные формы и для местного применения.

Именно поэтому одно из названий фторхинолонов - «системные» хинолоны.

Время сохранения терапевтической концентрации в крови — 12 ч (для пролонгированных препаратов - 24 ч), поэтому их назначают 2 раза в день (пролонгированные - 1 раз в день).

Взаимодействие фторхинолонов.

Совместный прием внутрь фторхинолонов с антацидами, сукральфатом и препаратами железа уменьшает всасывание хинолонов.

Фторхинолоны (кроме ципрофлоксацина, офлоксацина, ломефлоксацина) нельзя комбинировать с бактериостатическими антибиотиками и нитрофуранами - возникает антагонизм.

Для усиления влияния «системных» хинолонов на Гр. (+) кокки их сочетают с ванкомицином, на анаэробы - с метронидазолом, клиндамицином.

Нежелательные эффекты.

Фторхинолоны - малотоксичные препараты с хорошей переносимостью.

Однако при их приеме могут появиться:

- диспепсические явления, тошнота, анорексия, рвота, диарея,

- аллергические реакции: сыпь, кожный зуд;

- фотосенсибилизация (реже фотодерматоз) связана с фотодеградацией молекул фотохинолонов под влиянием УФ-лучей и с образованием свободных радикалов кислорода, повреждающих кожные структуры.

Пациентам, получающим фторхинолоны, не следует назначать физиотерапевтические процедуры, связанные с УФ-воздействием, а кроме того, их необходимо предупреждать о риске инсоляции в течение 5-7 дней после отмены препарата; головокружение, головная боль, бессонница, изменение настроения, дезориентация.

Иногда возникают нарушения зрения (диплопия, хроматопсия), вкуса и обоняния, шум в ушах, временная тугоухость (избирательно в отношении высоких звуков);

Показания к применению.

Фторхинолоны нужно использовать только при в следующих случаях:

- осложненные инфекции мочевыводящих путей, вызванные полирезистентной флорой: Гр. (-) аэробными бактериями, в первую очередь синегнойной палочкой;

- тяжелая гнойная хирургическая инфекция, вызванная Гр. (-) полирезистентной флорой и золотистым стафилококком; сепсис, менингит, перитонит, остеомиелит);

- длительная терапия хронических бактериальных инфекций (туберкулез, муковисцидоз, осложненный инфекцией, и т. п.);

- профилактика (например, перед операцией) и лечение бактериальных инфекций у больных с нейтропенией, онкологическими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями;

- особо опасные инфекции (чума, холера, брюшной тиф, бруцеллез, туляремия, сибирская язва).

При лечении тяжелой формы сибирской язвы применяют комбинацию ципрофлоксацина и бензилпенициллина;

- внутрибольничные инфекции нижних дыхательных путей (пневмония, обострение бронхоэктатической болезни) или в случаях тяжелого и/или упорного течения «домашней» (амбулаторной) пневмонии.

Препаратами выбора являются «респираторные» фторхинолоны - левофлоксацин (таваник) и моксифлоксацин (авелокс).

При аспирационной пневмонии (вызываемой обычно анаэробами в сочетании с пневмококками) применяют моксифлоксацин (авелокс).

Продолжительность курса лечения фторхинолонами зависит от нозологии и тяжести клинического течения заболевания

Фторхинолоны			
Нефторированные хинолоны	Фторированные		
I-е поколение налидиксовая кислота	**2-е поколение** **ципрофлоксацин** (цифран, ципробай), **офлоксацин** (таривид), пефлоксацин (абактал), **норфлоксацин** (нолицин), ломефлоксацин.	**3-е поколение** **левофлоксацин** (таваник), спарфлоксацин;	**4-е поколение** **моксифлоксацин** (авелокс)

3. *Нитрофураны*

НИТРОФУРАНЫ

Нитрофураны уступают по клинической эффективности большинству антибиотиков и имеют значение, главным образом, при лечении острых форм инфекций мочеполовой системы (нитрофурантоин) и кишечных инфекций (фуразолидон).

В данную группу входят следующие препараты: Фурацилин (нитрофурал), Фуразолидон, Фурадонин (нитрофурантоин).

Фармакодинамика.

Нитрофураны являясь акцепторами кислорода, нарушают процесс клеточного дыхания бактерий и угнетают репликацию ДНК.

Таким образом, нитрофураны оказывают **бактерицидное действие**.

Фармакологический эффект зависит от введенной дозы препарата, его концентрации и может быть бактериостатическим или бактерицидным.

Нитрофураны, в отличие от других противоинфекционных средств, не нарушают и, даже наоборот, повышают сопротивляемость макроорганизма инфекции.

Важно, что препараты сохраняют свою эффективность в присутствии гноя и других продуктов тканевого распада.

Спектр действия.

Гр. (-) энтеробактерии (кроме клебсиелл, протея, энтеробактера) и Гр. (-) кокки (менингококки и гонококки), Гр. (+) кокки (стафилококки, стрептококки и пневмококки), простейшие (трихомонады, лямблии). У препаратов есть слабое влияние на спирохеты, клостридии и хламидии.

Вторичная резистентность микроорганизмов к нитрофуранам развивается медленно, носит перекрестный характер в пределах данной группы препаратов и не распространяется на антибактериальные средства других химических групп и антибиотики.

Фармакокинетика.

Все нитрофураны (кроме фурацилина) назначают внутрь после еды.

Время сохранения терапевтической концентрации нитрофуранов в плазме крови - 4-6 ч, поэтому их назначают 4 раза в сутки.

Нежелательные эффекты.

Нитрофураны - малотоксичные препараты при кратковременном применении.

Наибольшую опасность из данной группы представляет фурадонин.

- Диспепсические расстройства (тошнота, рвота, диарея).

- Аллергические реакции (кожные сыпи, эозинофилия, аллергические инфильтраты в легких + кашель + лихорадка, редко анафилактический шок).

- Артериальная гипертензия (чаще при применении фуразолидона).

- Нейротоксикоз (чаще вызывает фурадонин): головная боль, головокружение, парестезии, мышечные атрофии, парезы, параличи, нарушение слуха, шум в ушах, необратимое поражение зрительного нерва, нистагм, артериальная гипотензия.

- Холестаз, токсический гепатит.

- Антабусоподобное действие (снижение толерантности к алкоголю сохраняется в течение 5-7 дней и после отмены препаратов).

Показания к применению.

Применяют нитрофураны по разным показаниям в зависимости от особенностей их фармакокинетики.

Фурацилин применяют местно при различных гнойных поражениях кожи, слизистых оболочек и т. п.

Фурадонин в основном используют при инфицировании мочевыводящих путей, но назначают также и при инфицировании желчевыводящих путей.

Фуразолидон - при инфицировании желудочно-кишечного тракта, особенно при шигеллезе или лямблиозе.

НИТРОФУРАНЫ
Фурацилин (нитрофурал), Фуразолидон (нифурози), Фурадонин (нитрофурантоин, макродантин),

4. Нитроимидазолы

НИТРОИМИДАЗОЛЫ

Основные представители данной группы лекарственных средств, следующие: **метронидазол** (трихопол, флагил, метрогил, клион), тинидазол (фасижин), орнидазол (тиберал).

Фармакодинамика.

Нитроимидазолы, попав внутрь микроорганизма, под влиянием его редуктаз превращаются в высокотоксичные метаболиты, разрушающие нуклеиновые кислоты.

Фармакологический эффект - бактерицидный.

Спектр действия.

Узкий: анаэробы (бактероиды, клостридии, в т.ч. C. difficile), простейшие (трихомонады, амебы, лямблии, лейшмании и др.), а также H. pylori.

Вторичная резистентность микроорганизмов к нитроимидазолам развивается медленно.

Фармакокинетика.

Нитроимидазолы можно назначать внутрь, через прямую кишку, в вагину и внутривенно. В отечественной клинической практике внутривенно применяют только метронидазол.

Время сохранения терапевтической концентрации в крови - 8-12 ч, поэтому кратность назначения препаратов в зависимости от вида возбудителя и тяжести клинического течения может быть 2-4 раза в сутки.

Взаимодействие нитроимидазолов.

Нитроимидазолы часто комбинируют с другими противоинфекционными средствами (антибиотики, сульфаниламиды) для воздействия на микстовую аэробно-анаэробную ассоциацию микробов. При тяжелой анаэробной инфекции золотым стандартом является комбинация метронидазола и клиндамицина.

Нежелательные эффекты.

Нитроимидазолы - малотоксичные препараты.

Все же их применение может сопровождаться:

- диспепсическими расстройствами (тошнотой, рвотой, изжогой, анорексией, появлением металлического или горького вкуса во рту, болями в животе);

- аллергическими реакциями (кожными сыпями, зудом);

- полиурией;

- тетурамоподобным эффектом;

- окрашиванием мочи в красно-коричневый цвет.

Нитромидазолы нельзя назначать беременным, особенно в первом триместре, так как существует опасность тератогенного эффекта.

Показания к применению.

- Анаэробные инфекции разной локализации: эндокардиты, абсцессы мозга и легких, болезнь Крона, некротизирующий и псевдомембранозный колит и т. п.
- «Хирургическая» инфекция, чаще смешаной аэроноанаэробной этиологии. Препараты вводят внутривенно.

Заболевания, вызываемые простейшими: урогенитальный трихомониаз, инвазивный (кишечный) и внекишечный амебиаз, лямблиоз, кожный лейшманиоз.

При тяжелой форме кишечного и печеночного амебиаза препараты вводят внутривенно.

- Язвенная болезнь желудка

НИТРОИМИДАЗОЛЫ
Метронидазол (трихопол, флагил, метрогил, клион) Тинидазол (фасижин)

5. Противовирусные средства

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

Вирусы - внутриклеточные паразиты.

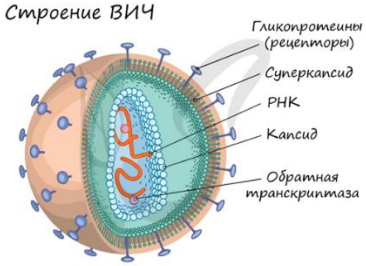
Оказать на них влияние с помощью лекарства, не повредив при этом клетки макроорганизма, практически невозможно.

Они метаболически инертны и размножаются только в клетке-хозяине после ее заражения, поэтому их называют «облигатные внутриклеточные паразиты».

Вирусы содержат только одну нуклеиновую кислоту (ДНК или РНК), которую защищает оболочка, представленная, в зависимости от типа вируса, одним или двумя слоями.

Первый слой – капсид (лат. capsa футляр) – состоит из одного или более белков, структура которых контролируется вирусным геномом.

Второй (внешний) липопротеиновый слой – суперкапсид – имеет гликопротеиновые шипы, предназначенные для фиксации вируса на клеточной мембране. При наличии второго слоя вирусы носят название оболочечных, а при его отсутствии – безоболочечных.



Геном ДНК-содержащих вирусов проникает в ядро клетки, где происходит его транскрипция с образованием мРНК вируса, которая транспортируется в цитоплазму для синтеза вирусных белков.

Существуют РНК-содержащие вирусы (ретровирусы), которые используют для репликации генома уникальный механизм обратной транскрипции, когда в качестве матрицы выступает РНК. К таким вирусам относят вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

В большинстве случаев действие противовирусных средств направлено на ингибирование вирусной репликации, которая полностью встроена в клеточный метаболизм, поэтому любое вмешательство в вирусный синтез может оказывать токсическое влияние на организм человека.

Это основное препятствие для активной разработки и синтеза новых противовирусных средств, число которых относительно невелико.

По механизму действия противовирусные средства делят на две основные группы:

- антиметаболиты и
- препараты, действующие на уникальные вирусные белки.

В большинстве случаев применение противовирусных препаратов малоэффективно, а опасность возникновения нежелательных эффектов очень велика.

Противовирусные средства - препараты *с малой широтой терапевтического действия*.

Максимальной эффективности можно достичь при их использовании с профилактической целью или местно, когда удается создать высокую концентрацию.

Наибольшее практическое значение имеют следующие группы противовирусных средств:

- противогриппозные препараты;
- противогерпетические и противоцитомегаловирусные;
- лекарства, влияющие на вирус иммунодефицита человека;
- препараты широкого спектра действия (интерфероны и интерфероногены).

О необходимости назначения противовирусного препарата не всегда можно принять решение, основываясь только на клинической картине.

При выборе этих средств играют также важную роль следующие критерии:

- гистологические признаки - обнаружение вирусных включений в биопатах;
- присутствие антител к вирусу;
- обнаружение вируса в культуре клеток.
- выявление вирусного антигена или ДНК-вируса методом молекулярной гибридизации (полимеразная цепная реакция).

Существует несколько групп противовирусных препаратов, различающихся по клинико-фармакологическим характеристикам и особенностям практического использования.

Классификация противовирусных средств

	Группы	**Лекарственные средства**
1.	*Противогриппозные ЛС*	Осельтамивир, Занамивир Умифеновир Балоксавир марбоксил

2.	*Противогерпетические ЛС*	Ацикловир, Валацикловир Ганцикловир, Валганцикловир
3.	*ЛС, применяемые для лечения гепатита В и С*	
3.1	*ЛС, применяемые для лечения гепатита В*	Пэгинтерферон альфа2а

6. Противогриппозные средства

Противогриппозные средства

Препараты	**Умифеновир**	**Осельтамивир** ЛС для приема внутрь **Занамивир** ингаляционное ЛС	**Балоксавир марбоксил**
Механизмы действия	ингибиторам слияния (фузии), препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран. Оказывает умеренное иммуномодулирующее действие	Ингибирует нейраминидазу → нарушает процесс высвобождения вирусных частиц из инфицированных клеток	Пролекарство. Ингибирует транскрипцию генома вируса гриппа, приводя к подавлению вирусной репликации.
Спектр активности	грипп А и В, ОРВИ	Вирусы гриппа А и В	
Применение	Назначают внутрь до приема пищи по 200 мг 4 раза в сутки в течение 5 дней.	Профилактика и лечение гриппа	Терапию следует начинать в течение 48 ч после начала развития симптомов гриппа. В зависимости от массы тела доза составляет 40-80 мг однократно.
Побочные эффекты	Редко: аллергические реакции.	головокружение, головная боль, тошнота и рвота Дополнительно: занамивир → бронхоспазм у пациентов с гиперреактивностью бронхов	Со стороны пищеварительной системы: рвота, диарея, диарея с кровью, мелена, колит. Со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, крапивница. Со стороны дыхательной системы: бронхит, синусит. Со стороны нервной системы: головная боль. Аллергические реакции.

7. Противогерпетические средства

Противогерпетические средства

Препараты	**Ацикловир** **Валацикловир**	**Ганцикловир** **Валганцикловир**

Механизм действия	Антиметаболит-пролекарство. Ацикловир трифосфат встраивается в цепочку вирусной ДНК и блокирует ее синтез посредством конкурентного ингибирования вирусной ДНК-полимеразы.	Структурно близок к ацикловиру, в большей степени ингибирует ДНК-полимеразу цитомегаловирусов (ЦМВ)
Спектр активности	Наиболее чувствительны вирусы простого герпеса (ВПГ)1 и 2 типов (herpes simplex) и вирусы герпес-зостер (Varicellazoster virus)	ЦМВ, ВПГ, вирусы герпес-зостер (Varicella-zoster)
Применение	Герпетические инфекции: кожи и слизистых (офтальмо-, генитальный, герпесный энцефалит, опоясывающий лишай, ветряная оспа); пневмония, энцефалит	ЦМВ-инфекция у пациентов с иммунодефицитом (ретинит, пневмонит, гепатит). Профилактика ЦМВ-инфекций на фоне иммуносупрессии: после трансплантации органов или химиотерапии по поводу злокачественного новообразования.
Побочные эффекты	Диспепсия (при введении внутрь), нефротоксичность, жжение при нанесении на слизистые оболочки, флебит при в/в введении	Дозозависимые нейтропения, анемия, тромбоцитопения; мукозит, сыпь, лихорадка

Зинамивир и озельтамивир

В лечении гриппа на ранних стадиях и для профилактики стали использовать ингибиторы нейраминидазы А- и В-вирусов гриппа - зинамивир (реленза) и озельтамивир (тамифлю).

Вирусные нейраминидазы обеспечивают выход вновь образовавшихся вирусных частиц из инфицированных клеток и дальнейшее распространение вируса в организме.

Зинамивир и озельтамивир также способны уменьшать продукцию цитокинов (ИЛ-1 и ФНО), препятствуя развитию местной воспалительной реакции и ослабляя такие системные проявления вирусной инфекции, как лихорадка, боли в мышцах и суставах, потеря аппетита.

Зинамивир назначают ингаляционно, интраназально и парентерально; озельтамивир - только внутрь, так как он является пролекарством и в печени превращается в активное вещество.

Лечение, начатое этими препаратами в первые 36 ч от момента появления симптомов заболевания, позволяет приблизительно на 30% сократить продолжительность гриппа, на 40 % уменьшить тяжесть клинических проявлений и на 2 дня раньше, вернуть пациентов к нормальному уровню активности.

Значительно реже возникают и вторичные осложнения гриппа (бронхит, пневмония, синусит, воспаление среднего уха).

Нежелательные эффекты ингибиторов нейраминидазы: тошнота, рвота, головная боль, головокружение, слабость, бессонница, боли в животе, диарея, заложенность носа, боли в горле, кашель, редко - бронхоспазм.

Ацикловир, валацикловир

Нежелательные эффекты.

- Ацикловира, валацикловира: энцефалопатические реакции (тремор, летаргия, головная боль, галлюцинации, судороги); артериальная гипотензия; диспепсические

явления (при назначении внутрь); нарушения функции печени, иммунитета, кроветворения; при внутривенном введении - флебит, образование кристаллов в почечных канальцах.

- Ганцикловира: гематотоксичность; энцефалопатические реакции; иммунодепрессия; повреждение репродуктивной функции у мужчин и женщин; мутагенный, тератогенный и канцерогенный эффекты.

Все названные препараты являются цитостатиками, поэтому при лечении вирусных заболеваний в некоторых случаях их следует сочетать с иммуностимуляторами и интерфероногенами, а также с иммуноглобулинами и с препаратами, стимулирующими кроветворение.

При использовании противогерпетических и противоцитомегаловирусных средств каждые 2 дня необходимо делать анализ крови.

Противогриппозные препараты	**Противогерпетические препараты**	**Противоцитомегаловирусные**
Зинамивир (реленза) Озельтамивир (тамифлю) Умифеновир Балоксавир марбоксил	Ацикловир Валацикловир	Ганцикловир

8. Лекарственные средства, применяемые для лечения хронических вирусных гепатитов

Лекарственные средства, применяемые для лечения хронических вирусных гепатитов

Вирусы гепатитов В (HBV) и С (HCV), геномы которых представлены ДНК и РНК соответственно, являются наиболее частыми причинами хронических гепатитов (ХГ), цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Для лечения вызываемого ими инфекционного процесса разработаны средства этиотропной терапии, которые для повышения эффективности и преодоления резистентности назначаются в комбинации.

При ХГВ используют парентеральное (подкожное) введение пэгинтерферона-α-2а один раз в неделю и пероральные противовирусные средства.

Современная терапия ХГС представляет собой комбинированное лечение противовирусными ЛС только для приема внутрь.

В нее могут быть включены ЛС, которые действуют либо на определенный генотип HCV, либо пангенотипически. Именно последним отдают все большее предпочтение. В некоторых случаях для усиления положительного ответа в схему терапии добавляют рибавирин.

С введением новых ЛС пэгинтерферон-α для лечения ХГС больше не рекомендуется из-за его низкой эффективности и плохой переносимости.

Лекарственные средства, применяемые для лечения гепатита В

ЛС	**Пэгинтерферон альфа2а**
Механизм действия	Противовирусный и иммуномодулирующий эффекты: ингибирует синтез вирусных белков, способствует расщеплению вирусной РНК

Побочные эффекты	Гриппоподобный синдром, угнетение кроветворения, кровотечение, депрессия, кардиотоксичность, миалгия, алопеция

9. Лекарства, влияющие на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) (антиретровирусные)

Лекарства, влияющие на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) (антиретровирусные)

ВИЧ является РНК-ретровирусом.

Для *репликации ВИЧ* использует клетки иммунной системы (*лимфоциты Т-хелперы, моноциты, макрофаги, дендритные клетки и др.*), **несущие на поверхности дифференцировочный антиген CD4.**

Лечение ВИЧ-инфекции проводят, используя комбинированную терапию двумя и более ЛС, действующими на разные этапы репродуктивного цикла ВИЧ, что ведет к заметному снижению вирусной нагрузки и увеличивает выживаемость ВИЧ-инфицированных пациентов.

Такое лечение, получившее название высокоактивной антиретровирусной терапии, требует многократного приема нескольких доз различных ЛС ежедневно.

Создание в последние годы комбинированных лекарственных препаратов пролонгированного действия позволило повысить комплаентность и эффективность антиретровирусной терапии.

К числу особо значимых препаратов, применяемых при ВИЧ-инфекции, относят - азидотимидина (ретровир)и фосфоноформата (фоскарнет).

Препараты первой группы

Азидотимидин и Фосфоноформат, сейчас появились новые противоретровирусные средства. Однако их эффективность меньше, чем азидотимидина и фосфоноформата.

Фармакокинетика азидотимидина.

Препарат назначают внутрь или вводят внутривенно.

Нежелательные эффекты.

У каждого 4-го больного, получающего азидотимидин, возникает анемия, нейтропения, лейкопения, гепатомегалия.

Больные жалуются на головную боль, извращение вкуса, тошноту, диарею. сонливость (или бессонницу), кожную сыпь (иногда с волдырями и язвами), миалгии, парестезии, повышение температуры тела, озноб, кашель, кардиалгию, депрессию.

Антиретровирусные препараты могут быть использованы в качестве средств монотерапии (лечение одним антиретровирусным средством), комбинированной терапии (применение нескольких препаратов, имеющих одинаковый механизм действия) и высокоинтенсивной терапии (назначение препаратов, имеющих разные механизмы действия).

Главная проблема ВИЧ-инфекции — это отношение больного к проводимому лечению.

Для каждого антиретровирусного препарата существуют индивидуальные схемы приема (принимают во время обильной еды или не позже, чем через 2 ч после нее; при лечении показана «легкая закуска»; при назначении для профилактики возникновения нефролитиаза рекомендуют обильное питье - до 1,5 л жидкости в день).

Лечение считается высокоэффективным, если вирусная нагрузка снижается до неопределяемого уровня на фоне значимого повышения уровня С4-лимфоцитов.

10. Интерфероны и интерфероногены

Противовирусные препараты широкого спектра действия (интерфероны и интерфероногены)

Интерфероны (ИФН) – группа низкомолекулярных биологически активных белков, синтезируемых клеткой в процессе защитной реакции и обладающих тремя действиями:

- Противовирусным
- Антипролиферативным
- Иммуномодулирующим

Они разделяются на три основных типа, каждый из которых имеет уникальные функции и специализацию.

Интерфероны типа I: эта категория включает интерфероны альфа и бета. Они являются первым барьером против вирусных инфекций и играют важную роль в активации иммунной системы.

Интерфероны альфа широко используют, чтобы останавливать распространение вирусов.

Интерфероны бета часто применяются в терапии рассеянного склероза, так как они помогают снижать интенсивность воспалительных процессов в нервной системе.

Интерферон типа II: единственный представитель этой категории — ***интерферон гамма.*** Этот тип более специализирован и активируется в ответ на определенные бактериальные и вирусные инфекции.

Гамма-интерферон важен для укрепления иммунитета, он усиливает способность иммунной системы уничтожать зараженные и раковые клетки. Он также играет ключевую роль в борьбе с тяжелыми бактериальными заболеваниями и часто используется в лечении туберкулеза.

Интерфероны типа III: включают ***интерфероны лямбда***, которые схожи по своей антивирусной активности с интерферонами типа I, но обладают уникальным свойством — меньшей степенью системных побочных эффектов.

Это делает их особенно перспективными для использования в лечении хронических вирусных инфекций, таких как гепатиты.

Каждый тип интерферона взаимодействует со специфическими рецепторами на клетках, активируя уникальные сигнальные пути, которые подавляют размножение вирусов и стимулируют иммунный ответ. Это разнообразие позволяет организму эффективно реагировать на различные угрозы, настраивая защитную реакцию в зависимости от типа возбудителя.

В клинике используют следующие препараты:

- Интерферон альфа
- Интерферон альфа-2b
- Реаферон
- Гриппферон
- Виферон, Альфарона

Фармакокинетика и показания к применению.

Выделяют плохо очищенные интерфероны. Их применяют только местно (закапывают в носовые ходы или используют путем распыления), так как в кровь они не всасываются.

Свежеприготовленный раствор (в ампулу с порошком вливают до метки кипяченую воду) вводят интраназально или в коньюнктивальный мешок по 2-3 капли 1-2 раза в день с целью профилактики, а с лечебной целью - 4 6 раз в день.

Высокоочищенные интерфероны (в 1 мг — 5 млн ЕД) для приема через рот и парентерального введения (внутривенно, внутримышечно, внутрикостно, эндолюмбально, эндолимфатически).

Но препараты плохо проникают в ткани и быстро инактивируются, поэтому их приходится назначать 4-6 раз в сутки, длительно и в высоких дозах.

Эти интерфероны применяют для лечения системных вирусных заболеваний (гепатитов и др.) и злокачественных опухолей.

Следует отметить, что **рекомбинантные интерфероны** (реаферон, виферон) являются более стойкими, чем естественные, поэтому вводят их реже (2-3 раза в сутки) и можно ректально.

Альфа- и бета-интерфероны обладают более сильной противовирусной активностью, чем гамма-интерферон.

В отношении новой коронавирусной инфекции наиболее эффективными оказались препараты ИФН альфа-2-бета.

Интерфероны-гамма обладают большей иммуномодулирующей активностью. Поэтому их предпочтительнее применять при таких инфекциях, как лейшманиоз, лепра, трипаносомоз, СПИД, грибковая инфекция; при некоторых опухолях (почечная карцинома, меланома, мелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, метастатический рак почки); а также при вторичных иммунодефицитах, врожденных Т-клеточных иммунодефицитах и при пересадке костного мозга.

Нежелательные эффекты.

При местном применении не выявлены.

При парентеральном же введении могут возникнуть: лихорадка, головная боль, миалгия, артралгия, анафилаксия, снижение артериального давления, аритмия, тахикардия, желудочковая экстрасистолия, парезы, параличи, нарушения кроветворения и функции ЦНС в виде вялости, утомляемости, ухудшения аппетита, тошноты, рвоты. Большие дозы вызывают коллагенозы и некротические изменения в печени.

Интерфероногены — это вещества, способные вызывать образование интерферона.

Интерфероногены стимулируют образование собственных интерферонов в соответствующих тканях организма, что очень важно, так как они, не обладая антигенностью, обладают строгой видо- и тканеспецифичностью.

Синтез индуцированных эндогенных интерферонов в организме сбалансирован и подвергается контрольно-регуляторным механизмам, обеспечивающим защиту организма от перенасыщения интерферонами.

Одним из свойств индукторов ИФН является формирование стойкой неспецифической резистентности в организме на продолжительный период после их введения, который может длиться иногда неделями.

К числу таких препаратов относят следующие.

Полудан

Используют местно при вирусных заболеваниях глаз (герпетические коньюнктивиты). Вводят его под коньюнктиву или назначают в виде глазных капель.

Циклоферон

Это низкомолекулярный индуктор синтеза альфа-, бета- и гамма-интерферонов в организме.

Циклоферон способствует коррекции иммунного статуса организма, нормализуя выработку интерферона и состояние иммунной системы как в случае иммунодефицитов, так и при аутоиммунных состояниях.

11. Противотуберкулезные средства

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА (ПТС)

Для рационального фармакотерапевтического воздействия при всех формах туберкулеза применяют, как правило, одновременно несколько противотуберкулезных препаратов в течение длительного срока, в связи с тем, что микобактерии туберкулеза достаточно быстро приобретают устойчивость к противотуберкулезным средствам.

Нелечившимся больным назначают препараты I ряда и только в случае их неэффективности - препараты II ряда.

При повторных курсах лечения выбор препаратов зависит от чувствительности к ним возбудителей туберкулеза. Лечение должно быть регулярным под постоянным врачебным контролем. Лекарственное лечение обязательно сочетают со специальным режимом жизни и труда, рациональным питанием, аэротерапией, закаливающими процедурами, санаторным лечением.

Комбинированная химиотерапия является основой лечения туберкулеза. В силу различного происхождения и химического строения ПТС обладают разными механизмами действия и представляют собой либо синтетические ЛС, спектр действия которых чаще всего ограничен только МБТ, либо антибиотики, активные против целого ряда патогенов, включая МБТ.

Традиционно ПТС подразделяют на ЛС:

первого ряда – основные ПТС, предназначенные для лечения туберкулеза, вызванного лекарственно-чувствительными микобактериями;

второго ряда – резервные, использующиеся для лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью.

Продолжительность комбинированной терапии при наличии лекарственно-чувствительного туберкулеза препаратами первого ряда составляет 6 – 12 месяцев; туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью – с включением в схемы лечения препаратов второго ряда — 18 месяцев и более.

Недостаточная длительность и/или несоблюдение режима дозирования повышают риск рецидивирования заболевания и появление множественной резистентности МБТ к противотуберкулезным средствам.

Классификация противотуберкулезных средств по эффективности

ЛС 1-го ряда	*ЛС 2-го ряда*
– Изониазид – Рифампицин – Пиразинамид – Этамбутол – Стрептомицин	– Канамицин, амикацин – Левофлоксацин – Бедаквилин – Деламанид – Линезолид

Противотуберкулезные средства I ряда

Препараты	**Изониазид**	**Рифампицин**	**Пиразинамид**	**Этамбутол**
Тип и механизм действия	Бактерицидный; угнетение синтеза миколевой кислоты в клеточной стенке микобактерий	Бактерицидный; ингибирование ДНК-зависимой РНК-полимеразы → угнетение синтеза РНК	Бактерицидный или бактериостатический (зависит от дозы); точный механизм неизвестен (повидимому, влияет на синтез миколевых кислот)	Бактерицидный; ингибирует синтез арабиногалактана (компонент клеточной стенки)
Спектр активности	Узкий, ограничен M. tuberculosis	Широкий, активен в отношении M. tubeculosis и Гр. «+» кокков	Узкий, ограничен M. tuberculosis	Узкий, ограничен M. tuberculosis
Применение	Профилактика и лечение всех форм туберкулеза	Туберкулез различной локализации, стафилококковая инфекция	Туберкулез различной локализации	
Побочные эффекты	Гепатотоксичность, периферическая нейропатия, судороги, нарушение зрения, психоз, лекарственная СКВ	Гепатотоксичность, гриппоподобный синдром угнетение кроветворения, оранжево-красное окрашивание выделяемых организмом	Гепатотоксичность, обострение подагры (метаболит пиразинамида тормозит выделение мочевой кислоты), артралгия, миалгия	Ретробульбарный неврит (нарушение восприятия красного и зеленого цветов), обратим при быстрой отмене

		жидкостей, классический индуктор ферментов цитохрома Р450		

Для увеличения эффективности противотуберкулезной фармакотерапии за счет усиления интенсивности проникновения веществ во все ткани и жидкости организма и, как следствие, усиления воздействия на микобактерии, находящихся в разных стадиях развития, используют несколько схем комбинирования лекарственных средств или готовые комбинированные препараты. Возможны комбинации из трех, четырех или пяти препаратов.

Что дает возможность проводить длительное лечение, используя меньшие дозы препаратов; комбинация рифампицина с изониазидом и пиридоксином способствует уменьшению нежелательных побочных эффектов нейротоксического действия.

Назначение витамина В6 уменьшает опасность возникновения осложнений вследствие повышения содержания ГАМК в ЦНС.

Этамбутол, входящий в состав комбинированных препаратов, замедляет развитие устойчивости микобактерий туберкулеза к ним, поэтому он является компонентом многих схем химиотерапии туберкулеза.

При применении готовых комбинированных противотуберкулезных препаратов достигают значимой фармакоэкономической эффективности из-за увеличения суммированного фармакологического эффекта и снижения стоимости курсового лечения.

12. Противогрибковые средства

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

Противогрибковыми называют средства, которые применяют при заболеваниях, вызванных патогенными или условно-патогенными грибами. В благоприятных питательных субстратах они могут вызывать различные заболевания кожи, слизистых оболочек и внутренних органов, которые называют микозами.

Возбудителями микозов являются паразитические микроскопические грибы рода Arthroderma, Aspergillus, Amanita, Mucosporum, Penicillium, Candida, Saccharomyces, Trichophyton и др. Микозы кожи и слизистых оболочек отличаются длительным и упорным течением.

Классификация противогрибковых препаратов

Группы препаратов	**Препараты Системного действия**	**Местного действия**
1. Азолы	Флуконазол, Вориконазол	Клотримазол
2. Аллиламины	Тербинафин	-
3. Полиены	Амфотерицин В	Нистатин
4. Эхинокандины	Каспофунгин	-
5. Средства разных групп	-	Аморолфин

Противогрибковые средства системного действия

Группы	**Азолы**	**Аллиламины**
Препараты	**Флуконазол** **Вориконазол**	**Тербинафин**
Тип и механизм действия	**Фунгистатический:** ингибируют цитохром Р450-зависимую14-деметилазу и нарушают синтез эргостерола и ***образование ЦПМ грибов***	**Фунгицидный:** ингибирует скваленэпоксидазу → синтез ланостерола на ранних стадиях ***нарушение целостности ЦПМ грибов***
Спектр активности	**Широкий:** кандиды (общий спектр) аспергиллы (вориконазол) дерматомицеты	
Применение	**Флуконазол и тербинафин**: поверхностные микозы (кандидоз кожи и слизистых, дерматомикозы, в т.ч. эпидермофития, трихофития, микроспория, онихомикоз); **Флуконазол и вориконазол:** профилактика и лечение инвазивного кандидоза **Вориконазол:** аспергиллез	
Побочные эффекты	**Общие:** аллергические реакции, диспепсия, гепатотоксичность **Вориконазол** (высокие дозы): зрительные и слуховые галлюцинации	

Амфотерицин В

Фунгициды вызывают гибель клетки

Спектр активности широкий: кандиды, аспергиллы

Применение: тяжелые формы системных микозов (инвазивный кандидоз и аспергиллез).

Наиболее серьезный побочный эффект амфотерицина В – нефротоксичность.

Противогрибковые средства местного действия

Препараты	Полиены **Нистатин**	Азолы **Клотримазол**	**Аморолфин**
Тип и механизм действия	Фунгицидный	Фунгистатический	Фунгицидный нарушает синтез эргостерола и целостность ЦПМ грибов
Спектр активности	Узкий: грибы Candida	Широкий: дерматомицеты (эпидермофиты, трихофиты, микроспоры) и плесневые грибы	
Применение	Кандидоз кожи и слизистых*	Дерматомикозы, кандидоз кожи и слизистых, разноцветный лишай	Онихомикозы, профилактика грибковых поражений ногтей

Побочные эффекты	Редко: тошнота, рвота	Покраснение, зуд и жжение в области ногтей, возможна сыпь на коже

13. Антигельминтные средства

ПРОТИВОГЕЛЬМИНТНЫЕ СРЕДСТВА

Антигельминтные средства применяются для лечения и профилактики паразитарных заболеваний – гельминтозов (гельминт, др.-греч. червь).

По строению гельминты – возбудители болезней человека – классифицируются на два типа: круглые и плоские черви, последние подразделяются на два класса: цестоды (ленточные черви) и трематоды (сосальщики).

Выделяют гельминтозы с кишечной и внекишечной локализацией (печень, желчный пузырь, подкожная жировая ткань, кровеносные и лимфатические сосуды).

Препараты	**Левамизол**	**Пирантел**	**Празиквантел**	**Мебендазол**
Спектр активности	Узкий: только круглые черви (нематоды): аскариды, острицы, анкилостомы		Узкий: только плоские черви: бычий цепень, карликовый цепень, свиной цепень, широкий лентец	Широкий: круглые и плоские черви
Применение	Аскаридоз, энтеробиоз, анкилостомидоз		Тениаринхоз, гименолепидоз, тениоз, дифиллоботриоз, шистосомоз	Аскаридоз, энтеробиоз, анкилостомидоз, стронгилоидоз, трихинеллез, тениоз, эхинококкоз печени
Побочные эффекты	Тошнота, рвота, головокружение	Диспепсия, головная боль, сонливость, кожная сыпь	Тошнота, головная боль, головокружение, сонливость	Боль в животе, головокружение, гранулоцитопения (высокие дозы)

14. Противоэктопаразитарные средства

ПРОТИВОЭКТОПАРАЗИТАРНЫЕ СРЕДСТВА

Эктопаразитозы – паразитарные дерматозы, среди которых наиболее распространены чесотка и педикулез. Чесотка вызывается клещом Sarcoptes scabiei var hominis, педикулез – Pediculus humanus и Pthirus pubis.

Препараты	**Перметрин**	**Бензилбензоат**
Механизм действия	Ингибирование закрытия натриевых каналов нервных клеток → длительная	Нейротоксическое действие, точные

	деполяризация мембраны ⇒ паралич и гибель насекомого	механизмы которого не установлены
Спектр активности	**Клещ** Sarcoptes scabiei (чесоточный зудень) **Вши** (Pediculus humanus capiti, Pediculus humanus corporis, Pthirus pubis)	**Клещ** Sarcoptes scabiei
Показания	Чесотка, головной и лобковый педикулез (местно)	Чесотка
Побочные эффекты	Зуд, жжение, контактный дерматит	Зуд, жжение, раздражение кожи