

ВНИМАНИЕ!

Лекция началась !!!

Химиотерапия

Часть III

к.м.н., доцент Хмара Л.Е.

Противогрибковые лекарственные средства

– группа препаратов различного происхождения и различной химической структуры, которые подавляют рост и размножение патогенных и условно-патогенных грибов, вызывающих микозы у людей и животных.

Системные микозы

характеризуются поражением внутренних органов, костей, мозга, септицемией и др. проявлениями.

Кандидоз пищевода: эндоскопическая картина



Системные микозы

Орофарингеальный
кандидоз:



Поверхностные микозы

могут иметь
локализацию на
коже, ее
придатках
(ногти, волосы)
и слизистых.

ОНИХОМИКОЗ:



**Классификация
противогрибковых средств
по происхождению**

АНТИБИОТИКИ

**ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА
РАЗНЫХ
ХИМИЧЕСКИХ ГРУПП**

Антибиотики

а) полиеновые

- амфотерицин В
- микогептин
- нистатин
- леворин

б) тетраеновые макролиды

- натамицин

в) разных групп

- гризеофульвин

Противогрибковые средства разных химических групп

Производные имидазола:

- кетоконазол
- клотримазол
- изоконазол
- миконазол
- бифоназол
- оксиконазол
- эконазол

Производные триазола:

- флуконазол
- итраконазол

Противогрибковые средства разных химических групп

N - метилнафталина (аллиламины):

- тербинафан
- нафтифин
- амолорин

Производные пиримидина:

- флуцитозин

Синтез эргостерина в клетке гриба

Ацетил-КоА

ГМГ-КоА редуктаза

мевалонат

скваленэпоксидаза

сквален

ланостерол

ланостерин

холестерин
клетки
хозяина

P450зависимая α диметилаза

Эргостерин

(компонент клеточной стенки грибов)



Синтез эргостерина в клетке гриба



механизм действия полиенов

**нарушают
структуру
эргостерина гриба**

**взаимодействуют
с холестерином
клеточных мембран
хозяина**

МНОГО ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

механизм действия азолов

ингибируют
P450 зависимую
 α диметилазу

↓ синтез эргостерина

↑ проницаемость
стенки гриба
нарушется
размножение

↓ активность цитохрома P450
хозяина

Нарушается синтез
кортизола, альдостерона,
тестостерона ХОЗЯИНА
!!!

механизм действия триазолов

**Селективно ингибируют
P450 зависимую
 α диметилазу грибов**

**Итраконазол ↓ синтез метилстерина,
который не может заменить эргостерол**

Меньшая токсичность

механизм действия аллиламинов

Ингибируют скваленэпоксидазу

↓ синтез
ланостерола из сквалена

↓ синтез эргостерола

Накапливается токсичный для гриба сквален

Противовирусные средства

Противовирусные средства

- Противовирусные химиосредства
- Интерфероны
- Интерфероногены
- Иммуностимуляторы



Изменяют
иммунный ответ

Классификация по химической природе

1 группа – синтетические средства

- а) Аналоги нуклеозидов - зидовудин, видарабин, ацикловир, идоксуридин, ганцикловир, трифлуридин.
- б) Производные пептидов – саквинавир.
- в) Производные адамантана – ремантадин, мидантан.
- г) Производные индолкарбоновой кислоты – арбидол.
- д) Производные фосфономуравьиной кислоты – фосканет.
- е) Производные тиосемикарбазона – метисазон.

2 группа – биологические вещества, продуцируемые клетками макроорганизма.

Интерфероны

Иммуноглобулины

Классификация по направленности действия

- 1 группа.** Подавляют адсорбцию вируса на клетке и проникновение в клетки (**гамма-глобулины**).
- 2 группа.** Угнетают «депротеинизацию» вирусной нуклетновой кислоты (**мидантан, ремантадин**).
- 3 группа.** Угнетают синтез «ранних» вирусных белков – ферментов (**гуанитидин**).
- 4 группа.** Угнетают синтез нуклеиновых кислот (**зидовудин, видарабин, ацикловир, идоксуридин и другие аналоги нуклеозидов**).
- 5 группа.** Угнетает синтез «поздних» вирусных белков (**санвинавир**).
- 6 группа.** Угнетает «сборку» вирионов (**метисазон**).

Характеристика отдельных типов интерферонов человека

характеристика	Интерфероны I типа		Интерфероны II типа
	α	β	γ
Молекулярная масса (кД)	19-24	22-23	45
Количество подтипов	14	1	1
Индукцирующие факторы	вирусы, бактерии, В-митогены	вирусы, бактерии, чужие НК	все антигены, Т-митогены
Продуцирующие клетки	В-лимфоциты	фибробласты, макрофаги, эндотелиальные клетки	Т-лимфоциты

Дифференцирован Int типа ω , изучается

Характеристика отдельных типов интерферонов человека

характеристика	Интерфероны I типа		Интерфероны II типа
	α	β	γ
Характер образования	вырабатываются немедленно при первой встрече с вирусами, бактериями, антигенами		вырабатываются медленно сенсебилизованными Т-лимфоцитами при повторной встрече с антигенами

характеристика отдельных типов интерферонов человека

характеристика	Интерфероны I типа		Интерфероны II типа
	α	β	γ
Общий характер действия	быстрое распространение от места образования, свободная циркуляция, защита отдаленных органов	медленное распространение локальное действие направлено на предотвращение распространения вируса и его репликацию	медленное распространение от места образования, действие направленное на стимуляцию иммунной системы и образование антител

характеристика интерферонов человека

характеристика	Интерфероны I типа		Интерфероны II типа
	α	β	γ
механизм действия	Активируют клеточные ферменты, фрагментирующие РНК, ингибируют образование рибосом, синтез клеточных белков, тормозят переход клетки из фазы G в S, подавляют продукцию фактора роста, повышают экспрессию антигенов I класса большого комплекса гистосовместимости		Активно стимулируют макрофаги, повышают их способность распознавать чужеродные антигены, повышают действие др. Int, активируют NK, стимулируют синтез антител, комплемента, TFN_2 , ИЛ-1, ИЛ-2, активируют антигены II класса большого комплекса гистосовместимости

Антиретровирусные химиопрепараты (лечение ВИЧ-инфекции)

Ингибиторы обратной транскриптазы			ингибиторы ВИЧ-протеазы
аналоги нуклеозидов	аналог нуклеотидов	ненуклеотидные производные	
АЗИДОТИМИДИН	АДЕНОФИР	НЕВИРАПИН	ИНДИНАВИР
ДИДАНОЗИДИН			РИТОНАВИР
ЗАЛЬЦИТАБИН			НЕЛЬФИНАВИР
ЛАМИВУДИН			САКВИНАВИР
СТАВУДИН			

Противогерпетические химиопрепараты

неселективные аналоги нуклеозидов	селективные аналоги нуклеозидов	селективные ненуклеозиды
ИДОКСУРИДИН ФЛОКСУРИДИН ТРИФЛУРИДИН	ВИДАРАБИН АЦИКЛОВИР ФАМЦИКЛОВИР ПЕНЦИКЛОВИР ГАНЦИКЛОВИР*	ФОСКАНЕТ*

* - используется для лечения ЦМВ инфекции

для лечения гриппа

РИБАВИРИН

ЗНАМИВИР

ОСЕЛТАМИВИР

АДАМАНТАНЫ

препараты интерферонов

РОФЕРОН А

ИНТРОН А

БЕФОР

РЕАЛЬДИРОН

РЕАФЕРОН

применение интерферонов

1. ГЕПАТИТЫ В, С, D

2. ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ:

Волосато-клеточный лейкоз

Миелолейкоз

Неходжкинская лимфома и др.

Хр. лимфолейкоз