**Содержание**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Введение | | 3 |
| КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ СРЕДСТВ | | 4 |
| 1. | [АНТИБИОТИКИ](http://vse-zabolevaniya.ru/bolezni-allergologii/syvorotochnaja-bolezn.html#1) | 6 |
| 1.1 | Полиеновые антибиотики | 6 |
| 1.2 | Гризеофульвин | 7 |
| 2. | СИНТЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА | 8 |
| 2.1 | Производные имидазола | 8 |
| 2.2 | Производные триазола | 10 |
| 2.3 | Производные N-метилнафталина | 11 |
| 2.4 | Производные ундеципеновой кислоты | 12 |
| 2.5 | Бис-четвертичные аммониевые соли | 12 |
| 2.6 | Производные морфолина | 12 |
| 2.7 | Производные нитрофенола | 13 |
| Заключение | | 14 |
| Список литературы | | 15 |

**Введение**

Темой реферата являются противогрибковые лекарственные средства.

Грибковые заболевания известны очень давно, еще со времен античности. Однако возбудители дерматомикозов, кандидоза были выявлены только в середине XIX в., к началу XX в. были описаны возбудители многих висцеральных микозов. До появления в медицинской практике антимикотиков для лечения микозов использовали антисептики и калия йодид.

В 1954 г. была обнаружена противогрибковая активность у известного с конца 40-х гг. XX в. полиенового антибиотика нистатина, в связи с чем нистатин стал широко применяться для лечения кандидоза. Высокоэффективным противогрибковым средством оказался антибиотик гризеофульвин. Гризеофульвин был впервые выделен в 1939 г. и использовался при грибковых заболеваниях растений, в медицинскую практику был внедрен в 1958 г. и явился исторически первым специфическим антимикотиком для лечения дерматомикозов у человека. Для лечения глубоких (висцеральных) микозов начали использовать другой полиеновый антибиотик - амфотерицин В (был получен в очищенном виде в 1956 г.).

Крупные успехи в создании противогрибковых средств относятся к 70-м гг. XX в., когда были синтезированы и внедрены в практику производные имидазола - антимикотики II поколения - клотримазол (1969 г.), миконазол, кетоконазол (1978 г.) и др. К антимикотикам III поколения относятся производные триазола (итраконазол - синтезирован в 1980 г., флуконазол - синтезирован в 1982 г.), активное использование которых началось в 90-е годы, и аллиламины (тербинафин, нафтифин).

Антимикотики IV поколения - липосомальные формы полиеновых антибиотиков (амфотерицина В), производные триазола (вориконазол - создан в 1995 г., позаконазол - зарегистрирован в России в конце 2007 г., равуконазол - в России не зарегистрирован) и эхинокандины (каспофунгин).

**КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ СРЕДСТВ**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. | **Антибиотики:** |
| 1.1 | **Полиеновые антибиотики** |
|  | - **амфотерицин В** (фунгизон, фунгилин, амбизон);  - **микогептин**; **леворин** (леворидон); **пимафуцин** (натамицин);  - **нистатин** (антикандин, фунгицидин, микостатий, моронал, нистафунгин). |
| 1.2 | **Гризеофульвин** (грицин, грифульвин). |
| 2. | **Синтетические средства:** |
| 2.1 | **Производные имидазола** |
|  | **кетоконазол** (микозорал, низорал, ороназол);  **клотримазол** (антифунгол, имидил, йенамазол 100, кандибене, кандид, канестен, канизон, кпомазоп, менстан, фунгинал);  **миконазол** (гинезол 7, гино-дактанол, гино-микозал, дактанол, микозон);  **эконазол** (гино-певарил, певарил, экалин, экодакс) и др. |
| 2.2 | **Производные триазола:** |
|  | **- итраконазол** (итразол, кандитрал, орунгал, румикоз);  **- флуканазол** (флюкостат, микосист, форкан, дифлазон, дифлюкан и др.). |
| 2.3 | **Производные N-метилнафталина:** |
|  | **- тербинафин** (ламизил, тербикс, атифин, онихон, тербизил);  **- нафтифин** (экзодерил) |
| 2.4 | **Производные ундеципеновой кислоты:** |
|  | **ундецин; цинкундан; микосептин.** |
| 2.5 | **Бис-четвертичные аммониевые соли:** |
|  | **- деквалиния хлорид** (декамин, флуомизин, деквалон, декваспон, эвазол). |
| 2.6 | **Производные морфолина** |
|  | **- аморолфин** (лоцерил) |
| 2.7 | **Производные нитрофенола** |
|  | **- хлорнитрофенол** (нитрофунгин) |

Несмотря на многообразие антимикотических средств, все они оказывают на грибковую клетку ***фунгистатическое*** или ***фунгицидное*** действие.

**Фунгистатическое действие** - способность препарата нарушать рост и размножение грибов.

**Фунгицидное действие** - способность препарата вызывать гибель грибковой клетки**.**

**Избирательное действие** противогрибковых средств на возбудителя микоза обусловлено разным строением мембран грибов и клеток макроорганизма. Так, в состав мембран клеток человека входит *холестерин*, а клеточные мембраны грибов содержат *эргостерол*. Эти два соединения являются стероидными производными и выполняют аналогичные функции: обеспечивают мембранную проницаемость и поддерживают форму клеток (цитоскелет). Большинство современных противогрибковых средств обладают высоким сродством к эргостеролу клеточных мембран грибковой клетки, но не к холестерину мембран клеток человека.

Механизмы действия основных групп противогрибковых препаратов иллюстрирует рисунок 1.



Рис.1 Механизмы действия противогрибковых средств

Таким образом, основной механизм действия противогрибковых средств обусловлен резкими изменениями проницаемости цитоплазматической мембраны грибковых клеток вследствие нарушения функции эргостерола.

**1. АНТИБИОТИКИ**

**1.1 Полиеновые антибиотики**

Полиеновые антибиотики являются продуктами жизнедеятельности лучистых грибов актиномицетов. Множественные двойные (диеновые) связи в структуре молекулы объясняют не только название этой группы препаратов, но и механизм их действия: ненесыщенные двойные связи в молекуле антибиотика присоединяют эргостерол клеточной мембраны гриба → нарушение проницаемости грибковой клетки и изменение ее цитоскелета → фунгицидное и/или фунгиста- тическое действие.

**Нистатин** - продукт жизнедеятельности гриба Streptomyces noursei.

**Спектр действия:** грибы рода Candida albicans.

**Показания:** лечения кандидомикозов различной локализации.

В связи с тем, что нистатин не всасывается из кишечника, энтерально препарат применяют для лечения и профилактики кандидомикозов ЖКТ.

**Побочные эффекты:**

При местном применении практически не вызывает побочных эффектов. Резорбтивно препарат не назначают в связи с высокой токсичностью.

**Амфотерицин B (Фунгизон, Фунгилин)**

**Показания:**

В силу высокой токсичности препарат применяют только пожизненным показаниям, т.е. при тяжелых формах системных микозов (кандидомикоз, аспергиллез, бластомикоз, гистоплазмоз, криптококкоз и др.).

Амфотерицин эффективен при лечении лейшманиозов.

**Побочные эффекты:**

При внутривенной инфузии наблюдаются:

• Озноб, лихорадка;

• Анемия;

• Нарушения ЦНС;

• Нарушение функции почек;

• Гипокалиемия, гипомагниемия;

• Гипотензия;

• Флебит в месте введения;

**Липосомальный амфотерицин В (Амбизон)** – форма амфотерицина В, инкапсулированного в липосомы. Отличается лучшей переносимостью.

**Фармакокинетика:**

• Высвобождение ЛС происходит только при контакте с клеткой гриба (не затрагиваются ткани макроорганизма);

• Создает более высокую концентрацию препарата в крови;

• Лучше кумулирует;

• Практически не проникает в ткань почек (менее нефротоксичен);

**Побочные эффекты:**

Анемия, лихорадка, озноб, гипотензия, нарушение функции почек проявляются реже в сравнении со стандартным препаратом.

**Микогептин** является антибиотиком, близким по химической структуре и противогрибковому спектру к амфотерицину В.

**1.2. Гризеофульвин**

*Противогрибковый антибиотик*

**Показания:** применяется при дерматомикозах.

Препарат накапливается в стволовых клетках кожи, волос и ногтей, делая молодые кератин содержащие клетки резистентными к грибковой инвазии.

**Механизм действия:** гризеофульвин нарушает структуру митотического веретена деления грибковых клеток и оказывает фунгистатическое действие.

Недостатком гризеофульвина является невысокая избирательность действия.

**Побочные эффекты:**

* Канцерогенная активность;
* Раздражающие действие на ЖКТ;
* Фотосенсибилизация;
* Аллергические реакции некротизированного характера.

Вследствие высокой токсичности в настоящее время препарат применяется редко. Вместе с тем, на основе гризеофульвина был синтезирован ряд современных противогрибковых средств.

**2. СИНТЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

**2.1 Производные имидазола**

В настоящее время наряду с антибиотиками для лечения микозов успешно применяют синтетические производные имидазола. Эти соединения в отличие от полиеновых антибиотиков блокируют цитохром-Р-450-зависимую 14-α-деметилазу и подавляют синтез эргостерола клеточных мембран грибов. В результате нарушается структура и функция клеточной мембраны гриба (рис. 2).

**Механизм противогрибкового действия** производных имидазола дополняет их ингибирующее действие на ферменты, инактивирующие перекись водорода. Это приводит к аутолизу грибковых клеток.



Рис.2 Механизмы действия производных азола

**Кетоконазол; клотримазол; миконазол; эконазол**

**Спектр действия:** грибы родов Trichophyton, Epidermophyton, Candida; Malassezia furfur.

Миконазол также эффективен против Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Petriellidium boydii, Paracoccidioides brasiliensis.

**Показания:**

Поверхностные микозы (т.к. плохо всасываются из ЖКТ):

• Грибковые поражения кожи (трихофития и эпидермофития, кожный кандидоз и др.);

• Кандидоз ЖКТ;

• Ротоглоточный кандидоз и его профилактика при лечении ингаляционными глюкокортикоидами;

• Вульвовагинальные кандидозы.

**Побочные эффекты:**

• Местные кожные реакции (жжение, покалывание, покраснение);

• Раздражение слизистой оболочки влагалища;

• Аллергические реакции (эксфолиативный дерматит, с. Стивенса-Джонсона).

Производные имидазола различаются по длительности терапевтического эффекта, способности проникать в ткани организма, а также по ряду других характеристик фармакокинетики.

Таким образом, производные имидазола целесообразно комбинировать с антиаллергическими средствами.

Препараты, содержащие производные имидазола в комбинации с глюкокортикостероидами. Таблица 1

|  |  |
| --- | --- |
| **Препарат** | **Состав** |
| Микозолон | Миконазол + мазипредон |
| Кандид Б | Клотримазол + бекламетазон |
| Травокорт | Изоконазола + дифлюкортолон |

Входящие в состав препаратов, указанных в таблице 1, производные глюкокортикоидов оказывают противовоспалительное, десенсибилизирующее, антиэкссудативное и противозудное действие. В связи с этим данные комбинированные препараты целесообразно применять при микозах, сопровождающихся воспалительно-аллергическими явлениями.

**2.2 Производные триазола**

Производные триазола обладают высокой фармакологической активностью. Фунгицидное действие производных азолов связано с блокадой системы цитохрома Р-450. Это приводит к угнетению цитохром-Р450-зависимой 14-α-деметилазы и нарушению синтеза эргостерола с последующим изменением структуры и функции цитоплазматической мембраны грибов. Высокую токсичность триазолов объясняет их низкая избирательность действия на ферментные системы грибов. Угнетая цитохром Р-450 в клетках человека, триазолы нарушают метаболизм различных веществ, в том числе - задерживают окисление лекарств. Это необходимо учитывать при назначении производных триазола в комбинации с такими лекарственными средствами как **терфенадин, астемизол, цизаприд, мидазолам, триазолам** (для приема внутрь), **непрямые антикоагулянты, циклоспорин, дигоксин, блокаторы кальциевых каналов, хинидин, винкристин**.

Препараты данной группы можно назначать при микозах любой локализации, так как производные триазолов хорошо проникают через тканевые барьеры и накапливаются в тканях.

Производные триазола обладают самым широким спектром противогрибкового действия.

**Итраконазол (Итразол, Кандитрал, Орунгал, Румикоз)**

**Спектр действия:** активен в отношении дерматофитов (Trichophyton spp., Microsporum spp., Epidermophyton floccosum), дрожжеподобных грибов Candida spp., плесневых грибов (Cryptococcus spp., Aspergillus spp., Histoplasma spp. и др.)

**Показания:**

• При приеме внутрь создаются высокие концентрации препарата в коже и ногтевых пластинках, что делает итраконазол эффективным при лечении поверхностных микозов, кандидозов;

• Системные микозы, особенно на фоне иммунодефицита: аспергиллез, криптококкоз (в т.ч. криптококковый менингит), гистоплазмоз, споротрихоз и др.

**Побочные эффекты:**

• Гепатотоксичность (повышение активности печеночных трансаминаз);

• Эксфолиативные кожные заболевания;

• Дисменорея, отечный синдром, альбуминурия;

•Нейротоксичность (головная боль, головокружение, периферическая нейропатия).

**Флуконазол (Флюкостат, Микосист, Форкан, Дифлазон, Дифлюкан)**

**Спектр действия:** Candida spp., Cryptococcus neoformans, Microsporum spp., Trichophytonи др.

**Показания:**

• Криптококковый менингит;

• Профилактика СПИД-ассоциированных микозов;

• Лечение грибковых инфекций на фоне лучевой терапии, терапии цитостатиками, иммунодепрессантами, антибиотиками;

• Грибковые инфекции кожи и слизистых (ЖКТ, влагалища);

**Побочные эффекты:**

• Гепатотоксичность (повышение активности печеночных трансаминаз);

• Эксфолиативные кожные заболевания;

• Лейкопения, тромбоцитопения;

• Тератогенность.

**2.3 Производные N-метилнафталина**

**Тербинафин (Ламизил, Тербикс, Атифин, Онихон); Нафтифин (Экзодерил)**

**Механизм действия:** Подавляют синтез эргостеролов, ингибируя фермент скваленэпоксидазу.

**Фармакодинамика:** фунгицидное действие (за счет накопления сквалена в клетке гриба).

**Спектр действия:** особо эффективен в отношении Trichophyton spp., Candida spp.

**Показания:**грибковые поражения кожи и ее дериватов, слизистых оболочек.

**Побочные эффекты:**

• Гиперемия, зуд, жжение;

• Аллергические реакции.

**2.4 Производные ундеципеновой кислоты**

**Микосептин, Ундецин, Цинкундан**

**Механизм действия:** снижает барьерные функции клеточной стенки грибка.

**Фармакодинамика:** фунгистатическое и фунгицидное действие.

**Спектр действия:** Дерматофиты (Trichophyton spp., Epidermophyton spp., Microsporum spp.).

**Показания:** профилактика и лечение дерматомикозов, в т.ч. эпидермофитий, и трихофитий кожи нижних конечностей.

**Побочные эффекты:** аллергические реакции.

**2.5 Бис-четвертичные аммониевые соли**

**Деквалиния хлорид (Декамин, Флуомизин)**

**Фармакодинамика:** фунгицидное, бактериостатическое действие.

**Спектр действия:** эффективен в отношении грибов, грамположительных и грамотрицательных бактерий.

**Показания:**

• Кандидоз кожи и ее дериватов;

• Кандидоз слизистой полости рта, влагалища;

• Воспалительные процессы в полости рта.

**Побочные эффекты:** аллергические реакции.

**2.6 Производные морфолина**

**Аморолфин (Лоцерил)**

*Механизм действия:*Уменьшает содержание эргостерола, способствуетнакоплению аномальных стереоизомеров стеролов.

**Фармакодинамика:** Дозозависимый эффект (фунгистатический и фунгицидный)

**Спектр действия:** Широкий (дрожжевые грибы, дерматофитов, плесневых грибов).

**Показания:** профилактика и лечение онихомикозов.

**Побочные эффекты:** Жжение, гиперемия и зуд в области нанесения.

**2.7 Производные нитрофенола**

**Хлорнитрофенол (Нитрофунгин)**

**Фармакодинамика:** дозозависимый эффект (фунгистатический и фунгицидный).

**Спектр действия:** широкий (дрожжевые грибы, дерматофиты, плесневые грибы).

**Показания:** эпидермофитии, трихофитии, грибковых экзем, кандидоза и др.

**Побочные эффекты:** аллергические реакции.

**Заключение**

Заболевания, вызываемые патогенными грибами, получили название микозов. К препаратам, избирательно действующим на патогенные грибы и сопутствующую им инфекцию, относят: **противогрибковые антибиотики**; **противогрибковые препараты синтетического происхождения** (производные азолов, аллиламинов, пиримидинов, нитрофенолов, ундециловой кислоты и других химических групп).

Механизм действия большинства противогрибковых препаратов связан с воздействием на основные ферменты, влияющие на процесс биосинтеза эргостерола, входящего в состав мембраны клеток гриба, однако уровень воздействия различен.

Основными фармакологическими эффектами противогрибковых препаратов являются фунгицидный, фунгистатический и противобактериальный.

Как побочные можно назвать гепатотоксический, нефротоксический, антиандрогенный. При применении этих препаратов могут наблюдаться нарушения со стороны ЖКТ (анорексия, диарея, тошнота, рвота), аллергические реакции, головная боль и т.д. При системном использовании противогрибковых препаратов спектр их побочного действия шире и степень проявления выше.

Благодаря классификации лекарственных препаратов, четко можно разграничить какие препараты, при каких заболеваниях необходимо принимать.

Зная химический состав препарата, можно сказать вреден ли он для организма или нет.

Классификация лекарственных средств дает четкое представление о том, как действуют каждая группа препаратов и на основе чего произведены те или иные препараты, какова их дозировка, переносимость и побочные действия на организм.

**Список литературы**

1. Здравответ. <http://zdravotvet.ru/protivogribkovye-preparaty-v-tabletkax/>
2. Лекции по фармакологии для высшего медицинского и фармацевтического образования / В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев, В.В. Лампатов, А.Ю. Жариков, О.С. Талалаева - Барнаул : изд-во Спектр, 2014. - 560 с., табл. 49, 163 рис.
3. Регистр лекарственных средств России. [https://www.rlsnet.ru/fg\_index\_ id\_250.htm](https://www.rlsnet.ru/fg_index_%20id_250.htm)
4. Файловый архив студентов. http://www.studfiles.ru/preview/5845485/page:2/