***Введение***

Микозы - широкораспространенная группа инфекций, вызванных большим числом видов( более 200 ) различных патогенных и условно-патогенных грибов.

Грибы принадлежат к эукариотным микроорганизмам растительного происхождения. Помимо высокого уровня клеточной организации, микроорганизмов этой группы характеризуют морфологическое разнообразие, сложные жизненные циклы, половые и бесполые циклы размножения. Грибы могут существовать в виде олноклеточных микроорганизмов (дрожжи, дрожжеподобные грибы), однако чаще им свойственен мицелиальный тип строения.

Большинство грибов является свободно живущими обитателями различных естественных субстратов окружающей среды, и только немногие из них могут выступать в качестве возбудителей инфекционных заболеваний человека.

Особенности метаболизма, химического состава и морфо-функциональной организации грибов определяют своеобразие инфекций, вызываемых этими микроорганизмами. Так, наличие в составе клеточной стенки гриба хитина и сравнительно крупные размеры их основных клеточных форм затрудняют инактивацию возбудителя факторами иммунитета хозяина. Одной из черт такого своеобразия является резистентность возбудителей микозов к действию антибактериальных антибиотиков.

Грибы, вызывающие инфекции, в таксономическом отношении распределены в различных семействах, подклассах и классах этой обширной группы несовершенных растений. Их систематизация и подробная характеристика детально освещены в специальной литературе (Кашкин П. Н. и соавт. 1978, 1979; Rippon J.W.,1982).

С учетом клинико-патогенетических особенностей вызываемого микоза, тканевого тропизма, своеобразия паразитарного морфогенеза и уровня патогенности возбудители микотических инфекций могут быть условно подразделены на ряд групп: возбудители кератомикозов, дерматофиты, грибы с “истинным” паразитарным диморфизмом, условно-патогенные дрожжеподобные и плесневые грибы -возбудители “оппортунестических” инфекций.

 Краткий анализ современного состояния сложной проблемы микозов показывает:

- резкое увеличение за последние время частоты и тяжести грибковых инфекций, в том числе с хроническим течением, и глубоких микозов;

- значение иммунодефицитных состояний в возникновении, патогенезе, течении и исходе заболевания, в особенности в связи с врожденными иммунодефицитами и пандемии ВИЧ-инфекции;

- большой удельный вес микозов в проблеме так называемых “оппортунестических” инфекций;

- влияние, как это не парадоксально, достижений в других областях медицины (успехи антибиотико- и гормонотерапии, комбинированная терапия, транспланталогия, ряд хирургических вмешательств) на увеличение частоты и длительности течения микозов. Необходимо также отметить, что появление длительно живущих лиц с глубокими нарушениями деятельности иммунной системы создает условия для появления патогенных свойств у грибов, ранее не считавшихся потенциальными возбудителями микозов.

- трудности лечения микозов в связи с многообразием различных по свойствам видов грибов и локализацией патологического процесса;/5/

Проблема микозов на сегодняшний день стоит достаточно остро. Во-первых грибковые поражения обезображивают кожу больного, во-вторых при заболевании происходит аллергизация организма(за исключением кератомикозов), в-третьих поражаются многие органы и ткани( системные микозы), происходит образование гранулем, нарушающих функции многих органов/5/.

Возбудители системных микозов, проникая в кровеносное русло, могут вызвать так называемый грибковый сепсис, который нередко заканчивается летально. Проблема кератомикозов в большинстве случаев косметическая, тогда как субкутанные микозы помимо обезображивания кожных покровов приводят к тяжелым формам аллергий/5/.

Распространению грибковых заболеваний во многом способствуют наши условия существования, а именно, теплота и влажность, отсутствие вентиляции, а также многие детергенты и мыла, удаляющие липидный слой кожи вместе с аутохтонными бактериями, естественными антагонистами грибов.Грибы попадают в наш организм также и при медицинских манипуляциях. Снижение естественной резистентности организма вследствие таких заболеваний как злокачественные новообразования, сахарный диабет, иммуносуп-пресивная терапия, а также длительное применение антибиотиков широкого спектра действия, кортикостероидов, длительные инфузии плазмозамещающих растворов, и иммунодефициты, имеющие особое значение при системных микозах, приводят к инвазивному росту экзогенных и эндогенных грибов. **Необходимо отметить, что в любом случае состояние макроорганизма оказывает определяющее влияние на возникновение, течение и исход заболевания, независимо от того, является ли возбудитель патогенным или условно-патогенным микроорганизмом/**5/.

 Из сказанного выше ясно, что грибковые заболевания возникают чаще всего у лиц с иммунодефицитами и с поражениями кожи негрибкового происхождения( вледствие снижения естественной резистентости последней).Таким образом, планируя противогрибковую терапию необходимо уделить особое внимание следующим аспектам:

**1. Влияние препарата на возбудителя(фунгистатическое или фунгицидное);**

**2. Влияние препарата на макроорганизм( учитывается как состояние иммунной системы, так и индивидуальная чуствительность к данному веществу);**

**Таким образом, противогрибковый препарат должен отвечать следующим требованиям:**

 **-иметь широкий спектр действия;**

 **-обладать избирательным противогрибковым( фунгицидным или фунгистатическим) действием**

 **-хорошо проникать в кожу, ткани, жидкости организма, в том числе и в спинномозговую жидкость (СМЖ);**

 **-быть хорошо совместимым с препаратами других фармакологических групп;**

 **-быть нетоксичным даже в случае длительного применения;**

 **-чтобы к данному препарату как можно длительнее не развивалась резистентность;**

 **-быть устойчивым и хорошо всасываться из ЖКТ;**

 **-длительно действовать;**

 **-быть экономически доступным;/3/**

К сожалению, на сегодняшний день, такого препарата в арсенале медицинских средств пока нет. Утешает то, что ведутся активные исследования, и, вполне возможно, что такие препараты вскоре будут найдены.

***Современные противогрибковые***

 ***препараты***

В течении десятков лет в распоряжении врачей были средства, которые могли применяться только местно. Это такие препараты как клотримазол, микозалон, микосептин, хинофунгин, нитрофунгин, октицил, анмарин, пластырь эпилиновый. Лечение же системных микозов представляло большие трудности. Обнаружение амфотерицина В, нистатина, леворина, пимарицина представляло собой первый большой шаг вперед в лечении висцеральных микозов(до обнаружения данных препаратов системные микозы в большинстве случаев имели летальный исход). Наряду с полиеновыми антибиотиками во всем мире применяются противогрибковые средства, производные пиримидина и имидазола. Данные группы средств, несомненно, представляют особый интерес в качестве химиотерапевтических средств для лечения микозов, так как имидазолы и триазолы обладают высокой степенью биодоступности, в том числе активны при применение per os. Различной степенью противогрибковой активности обладают также различные группы антисептиков широкого спектра действия, например препараты йода, производные ундециленовой кислоты, фенола, применяющихся для местного лечения микозов в виде тех или иных лекарственных форм. Также, при лечении микозов целесообразно применять стероидные противоспалительные препараты для снятия аллергических реакций(в основном ГЗТ), довольно часто сопровождающих данные заболевания/2/.

Прежде чем перейти к характеристике отдельных групп препаратов, целесообразно кратко рассмотреть вопросы механизма противогрибкового действия антимикотиков.

Трудности противогрибковой терапии обусловленны сходством некоторых структурно-биохимических свойств клеток гриба и макроорганизма, относящегося к эукариотам (в отличие от бактерий-прокариотов). Общие метаболитические процессы и возможные мишени действия осложняют поиск препаратов, высокоактивных в отношении грибов и малотоксичных для клеток макроорганизма. **Общие для тех и других мишени (ферментные системы) в первую очередь связаны с синтезом стеролов (эргостерин, холестерин) и гормонов надпочечников.** Производные имидазола и триазола нарушают нормальный синтез эргостерола в плазматических клетках гриба, ингибируя стадию 14а-демитилирования ланостерола за счет инактивации С14-демитилазы. Процесс находится в прямой зависимости от нормальной функции цитохрома Р-450. На молекулярном уровне показано, что атом азота в положении 4 триазольного цикла и в положении 3 имидазольного цикла связывается с гемом железа в цитохроме Р-450, ингибируя активность и соответствующую функцию цитохрома./8/Подавление синтеза эргостерола мембран обеспечивает фунгистатический эффект азолов. Ингибируя синтез эргостерола, азолы, таким образом, являются антагонистами полиенов и амфотерицина В в частности. В основе фунгицидного действия последних лежит прямое избирательное связывание с эргостеролом мембран и как следствие нарушение мембранных структур и проницаемости мембран с конечным лизисом и гибелью клетки/3/.

Способность азолов ингибировать цитохром Р-450-зависимые реакции существенна с точки зрения влияния на синтез гормонов в макроорганизме, где указанные реакции имеют место практически на всех стадиях синтеза стероидных гормонов и простагландинов. Азолы ингибируют в различной степени эти реакции и нарушают синтез стероидов в макроорганизме/3/.**Показаны различие в степени чувствительности цитохрома Р-450 клеток гриба и человека и различная степень инактивации в зависимости от структуры азола.** Нет принципиальной разницы между имидазолами и триазолами в механизме нарушения стадии деметилирования ланостерола, однако существенным является большее сродство триазолов (например, интраконазола) к цитохрому Р-450 клеток гриба и соответственно меньшая токсичность для клеток макроорганизма. При воздействии высоких концентраций азолов имеет место и прямое повреждающее мембраны действие, подавление функции фосфолипидов и как следствие фунгицидный эффект. Кроме того, эти соединения активируют оксидазно-пероксидазную систему клетки, что приводит к накоплению в клетке токсичных эндоперекисей с последующим цитолизом/3/. Важным является свойство азолов в низких концентрациях предотвращать трансформацию дрожжевой фазы грибов Candida в мицелиальную, что купирует развитие кандидозного процесса, в патогенезе которого большое значение имеет формирование мицелиальной фазы гриба/10/.

Производные аллиламина и тиокарбомата ингибируют фермент эпоксидазу и нарушают превращение сквалена в ланостерол. Высокоактивные препараты этой группы (например, тербинафин) проявляют фунгицидное действие, которое объясняют накоплением очень больших количеств сквалена в клетке с последующим полным нарушением ее функции. Степень влияния аллиламинов на синтез стеролов зависит от вида гриба; в наибольшей степени к ним чуствительны дерматофиты и Candida/2/.

5-Фторцитозин (5-ФТЦ) характеризуется принципиально другим механизмом действия, что позволяет сочетать его с ингибиторами синтеза эргостерола и с полиенами. Клетки гриба за счет цитозинпермеазы обеспечивают проникновение 5-ФТЦ в клетку, клеточная цитозиндезаминаза катализирует превращение 5-ФТЦ в активный метаболит 5-фторурацил, конкурентно замещающий урацил в РНК. Подавление синтеза РНК в клетке приводит к фунгистатическому эффекту. Одновременно в клетке идет образование 5-фтордезоксиуридинмонофосфата с последующим ингибированием тимидилатсинтетазы и подавлением синтеза ДНК, что приводит к цитотоксическому и антибактериальному эффектам. Тогда как **в клетках макроорганизма нет ферментных систем, катализирующих превращение 5-ФТЦ в 5-фторурацил.** 5-фторурацил для лечения микозов в настоящее время применяется нечасто, так как он медленно проникает в клетку гриба и одновременно высокотоксичен для макроорганизма. При длительном применении 5-ФТЦ некоторые представители кишечной микрофлоры могут приобретать способность вырабатывать ферменты, катализирующие превращение 5-ФТЦ в 5-фторурацил, что повышает риск развития побочных реакций в виде лейко- и тромбоцитопении, диспепсических расстройств, поражения печени/8/.

  ***Препараты, применяющиеся с целью общерезорбтивного действия.***

***1)группа полиеновых антибиотиков:***

Амфотерицин В - эффективен в отношении многих грибов. Характерной особенностью амфотерицина В по сравнению с другими современными противогрибковыми препаратами является его эффективность при глубоких и системных микозах. Он эффективен при ряде грибковых заболеваний, не поддающихся лечению другими средствами: бластомикозе, криптококкозе, кокцидиоидозе, гистоплазмозе, плесневых микозах и др., а также при хронических гранулематозных диссеминированных формах кандидоза/1/.

Препарат довольно токсичен, но в ряде случаев его применяют в связи с его большой эффективностью/1/.

Пути введения: ингаляционно(во флаконах по 50 000 ЕД - порошок), внутривенно(во флаконах по 50 000 ЕД с растворителем -5% раствором глюкозы), местно(мазь на вазелиновой основе 30 000 ЕД in 1,0 ). При введении в ЖКТ препарат практически не всасывается(возможно, происходит изменение химической структуры молекулы вследствие присоединения Н+ в кислой среде к двойным связям)/1/.

При внутривенном введении возникают тошнота, рвота, озноб, диарея, температурные реакции, головная боль, изменения электролитного состава крови, изменения ЭКГ. К наиболее серьезным осложнениям относятся: нефротоксический эффект и гипокалемия. Унекоторых больных развивается анемия, возможно появление флебитов в месте введения/1/.

Препарат противопоказан больным с сахарным диабетом, при заболеваниях печени, почек, кроветворной системы, и в случае индивидуальной непереносимости/1/.

Амфоглюкамин- является производным амфотерицина В. По спектру действия аналогичен амфотерицину В, но выгодно отличается от него тем, что хорошо всасывается в ЖКТ и относительно хорошо переносится/2/.

И амфотерицин В и амфоглюкамин неэффективны при дерматофитиях и кератомикозах/2/.

Нистатин-действует на патогенные грибы и особенно на патогенные грибы рода Candida, а также на аспергиллы; в отношении бактерий неактивен. Применяют нистатин при кандидозе слизистых оболочек (рта, влагалища и др.), кожи и внутренних органов (желудочно-кишечного тракта, почек, легких ). С профилактической целью препарат назначают при длительном применении антибиотиков тетрациклинового ряда, левомицетина, неомицина и др., а также истощенным и ослабленным больным/2/.

Нистатин малотоксичен; побочных явлений обычно не вызывает, при повышенной чувствительности к антибиотику возможны тошнота, рвота, понос, повышение температуры тела, озноб и др/1/.

Пути введения: per os (таблетки в оболочке по 250 000 и 500 000 ЕД), местно (суппозитории вагинальные и свечи по 250 000 и 500 000 ЕД; мазь по 100 000 ЕД в 1,0); необходимо учитывать, что препарат плохо всасывается внутрь!/1/

Леворин(леворина натриевая соль)-обладает химиотерапевтической активностью в отношении дрожжеподобных грибов рода Candida и других. Является препаратом выбора при неэффективности нистатина/2/.

Применяют леворин местно и внутрь. При поражении слизистых оболочек леворин назначают в виде водной взвеси ( 1: 500 ) для полоскания, для смачивания тампонов при лечении грибковых поражений влагалища; при поражении ЖКТ и кандидоносительстве назначают покрытые оболочкой таблетки по 500 000 ЕД; для лечения кандидозов половых органов у женщин назначают суппозитории, содержащие по 250 000 ЕД леворина; при кандидозных поражениях кожи применяется мазь, содержащая 500 000 ЕД в 1,0/1/.

Имеются данные о некоторой эффективности леворина при лечении аденомы предстательной железы у мужчин (уменьшение дизурических явлений, субъективное улучшение, уменьшение размеров аденомы)/1/.

Леворин противопоказан при болезнях печени, при острых заболеваниях ЖКТ негрибковой этиологии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при беременности/1/.

 Побочное действие леворина -тошнота, кожный зуд, дерматит, диарея.Осторожность необходима при назначении больным с бронхиальной астмой, а также с индивидуальной чувствительностью к леворину/1/.

Леворина натриевая соль действует подобно леворину, но при растворении в воде образует коллоид, который может использоваться при лечении кандидозного поражения легких( введение препарата осуществляется ингаляционно)/1/.

 Нистатин и леворин неэффективны при мукорозах, риноспоридиозах, дерматофитии, кератомикозах/2/.

Микогептин-активен в отношении возбудителей глубоких системных микозов и дрожжеподобных грибов( кокцидиоидоз, гистоплазмоз, криптококкоз, аспергилез, кандидоз)/2/.

Применяют микогептин внутрь в таблетках по 50 000 и 100 000 ЕД. При лечении наружных проявлений микозов (межпальцевые эрозии, хейлиты, поражения складок кожи и наружных половых органов) применяется мазь, содержащая 15 000 ЕД в 1,0/1/.

При приеме препарата внутрь возможны нарушения со стороны ЖКТ, почек, аллергические реакции/1/.

Препарат противопоказан при индивидуальной непереносимости, нарушении функции почек, заболеваниях ЖКТ негрибковой этиологии/1/.

Неэффективен при риноспоридиозе, кератомикозах, дерматофитии/2/.

Примицин-также относится к полиенам. Применяется в виде 0,2% геля при гнойных ранах, ожогах и других кожных поражениях/1/.

***Механизм действия полиеновых антибиотиков:***

Полиены необратимо связываются со стероловыми компонентами клеточной мембраны, что приводит к функциональному поражению клетки и, наконец, к некрозу(вполне возможно, что полиены, связываясь со стиролами биологических мембран, делают последние более хрупкими, так как нарушают трансмембранный транспорт, взаимодействуя с липидными переносчиками, находящимися в мембране/2/.

***2)группа производных имидазола:***

Кетоконазол(низорал, ороназол)-важной особенностью препарата является его высокая избирательная активность в отношении дерматофитов, дрожжей и плесеней, возможность перорального применения благодаря его низкой токсичности и хорошей растворимости в кислой среде желудка, а также его способность избирательно накапливаться в волосяных фолликулах кожи, в потовых и сальных железах/3/. Назначают препарат при дерматомикозах и онихомикозах, вызванных бластомицетами; микозе волосистой части головы; влагалищном микозе; бластомицетоме полости рта и ЖКТ, мочеполовых органов и других микозах внутренних органов. Профилактически может применяться для предупреждения грибковых инфекций при пониженной иммунологической резистентности организма./1/

В терапевтических концентрациях кетоконазол действует как фунгистатик, поэтому полная стерилизация органов при клиническом выздоровлении может не достигаться, что создает возможность рецидивов./3/

Имеются данные об эффективности кетоконазола при некоторых гормоназависимых формах рака предстательной железы. Эффект обусловлен ингибированием образования андрогенов./1/

Применение: внутрь( таблетки по 0,2 г), также в некоторых случаях применяется эмульсия( 1 таб разводится в 5 мл 4,5% раствора борной кислоты)./1/

При приеме кетоконазола возможны рвота, понос, гепатиты( повышение уровня трансаминаз крови у 10% больных). Серьезным осложнением является дозазависимое ингибирование кетоконазолом синтеза тестостерона (у больных наблюдаются гинекомастия, нарушения менструального цикла, олиго- или аспермия, импотенция; возможно нарушение синтеза кортикостероидов, однако клиника недостаточности функции надпочечников наблюдается редко); препарат практически не вызывает индукции микросомальных ферментов печени. Также при применении препарата могут наблюдаться головная боль, кожный зуд, сонливость, артралгия, алопеция./1/

Механизм действия кетоконазола заключается в подавлении цитохрома Р-450 и цитохрома С-оксидазы возбудителя, что приводит к избирательному торможению биосинтеза эргостеролов, входящих в состав клеточной стенки гриба, и нарушению проницаемости последней, что в свою очередь способствует внутриклеточному накоплению препарата и изменению текучести мембран растущей клетки гриба./2/

Миконазол-действует на дерматомицеты, дрожжи и др.Плохо всасывается в желудке, в основном применяется местно( гель, содержащая в 1,0-20 мг миконазола, жидкость, содержащая в 1г 20мг препарата, а также спиртовой раствор кетоконазола)./1/

После назначения per os в ЖКТ всасывается 25-30% препарата, максимальный уровень в сыворотке находится в пределах 1мкг/мл, 90% связывается с белками плазмы; препарат плохо проникает в СМЖ/3/.

Ценность препарата ограничена обилием побочных эффектов. При приеме кетоконазола могут развиваться тошнота, диарея, понос, аллергические явления, озноб. Препарат противопоказан при заболевании печени, почек, при беременности, кормлении грудью./1/

Помимо вышеперечисленных препаратов в клинике применяются: сульконазол (применяют при поверхностном кандидозе и при отрубевидном лишае), вибуназол (в клинике препарат характеризовался хорошей переносимостью и высокой эффективностью при дерматомикозах, поверхностных формах кандидоза; некоторых системных микозах), изоконазол и бифоназол эффективны при поражениях, вызванных грибами рода Candida./1/

Клотримазол( канестен, лотримин) - препарат достаточно эффективен как против системных так и против поверхностных микозов, но из-за высокой токсичности препарат применяется только местно. Обладает высокой активностью и применяется в основном при влагалищном кандидозе/2/.

***Механизм действия имидазолов:***

Основной механизм действия имидазолов заключается в блокаде биосинтеза эргостеринов./2/

***3) группа производных триазола:***

Преимуществом веществ данной группы является их более высокая по сравнению с имидазолами липофильность, высокая специфичность действия, возможность применения как перорально так и наружно./2/

Флюконазол(дифлюкан, фторконазол)- Является ценным препаратом для лечения органных микозов. Оказывает фунгицидное действие на возбудителя криптококкоза(применяют также при криптококкоковом мененгите); широко применяется при системном кандидозе, для профилактики грибковых заболеваний при злокачественных новообразованиях, при трансплантации органов и др./2/

Обычно препарат хорошо переносится. Побочные реакции возможны менее чем у 5% больных. Возможны диарея, метеоризм, кожная сыпь. Не рекомендуется назначать флуконазол лицам с нарушением функции печени, почек, беременным, кормящим грудью./1/ Показано что препарат почти не влияет на продукцию половых гормонов/8/

По фармакокинетическим свойствам препарат принципиально отличается от других азолов с системным действием. Флуконазол быстро абсорбируется из ЖКТ, характеризуется высокой степенью биодоступности (в пределах 85%) при введении per os и парентерально; он слабо связывается с белками плазмы, медленно выводится из организма ( период полураспада в плазме составляет 30 часов), хорошо проникает во все органы и ткани, в СМЖ ( до 60% от концентрации в крови при невоспаленных оболочках мозга, и до 80% - при воспалительных процессах)/3/. Также немалым преимуществом препарата является то, что он избирательно инактивирует энзимы грибов, оставаясь при этом относительно малотоксичным в отношении макроорганизма./2/

Об исключительной эффективности препарата в отношении вагинального кандидоза можно судить по следующим данным: однократный прием пероральной дозы дифлюкана - 150 мг обеспечивает клинический эффект, который достигается при общепринятой схеме лечения низоралом по 400 мг в сутки в течении 5 дней./4/

Интраконазол- в концентрации в 100 раз меньшей чем кетоконазол подавляет включение 14С-ацетата в эргостерин клеток гриба, что объясняется высоким сродством препарата к соответствующим ферментным системам. Активность препарата показана в опытах на мышах, морских свинках, кроликах при инфекциях, вызванных Candida, Aspergillus, Coccidioides immitis, Cryptococcys neoformans, Hystoplasma capsulatum, Paracoccidioides brasiliensis, Sporothrix schenckii при различных путях заражения (в том числе на моделях менингита) и введение препарата внутривенно и per os./2/

Интраконазол по сравнению с кетоконазолом характеризуется лучшей биодоступностью (99-99,8%), более медленным выведением из организма ( Т 1/2 - 17ч ), более широкими уровнями максимальных концентраций ( < 1 мкг/мл ), но такой же высокой степенью связывания с белками плазмы и плохим проникновением в СМЖ, в том числе при менингитах. Интраконазол хорошо проникает и распределяется в органах и тканях, где его концентрация в 2-5 раз выше уровня в плазме./3/

Препарат успешно применяется для лечения поверхностных микозов, однако наибольшее значение имеет его активность при системных микозах./2/

Интраконазол малотоксичен, хорошо переносится больными, однако частота диспепсических реакций (тошнота) колеблется от 1 до 20%; транзиторный подъем уровня печеночных ферментов происходит без клинических симптомов гепатита. Препарат практически не влияет на метаболизм стероидов в макроорганизме. Вместе с тем при лечении интраконазолом рекомендуется контролировать возможные нарушения продукции половых гормонов/3,2/. Побочные реакции при лечении интраконазолом (5-8%) регистрируются в 3-5 раз реже, чем при назначении кетоконазола/3/

 Саперконазол - имеет широкий противогрибковый спектр, аналогичный другим азолам с системным действием, который сочетается с очень высокой активностью. Препарат может применяться как местно, так и парентерально/2,3/.

Препарат обеспечивает фунгицидные концентрации в крови при введении per os, хорошо проникает в СМЖ. Большее сродство к ферментным системам гриба позволяет предполагать меньшее влияние на метаболизм стероидов в организме./3/

**Введенте фтора в структуру производных триазола позволило существенно повысить активность соединений, главным образом благодоря повышению растворимости и оптимизации фармакокинетических свойств препаратов.**

 Фторхинолоны - одни из наиболее демонстративных примеров. В случае фторконазола имеет место именно этот эффект при сравнении его биологической активности с кетоконазолом. Высокая противогрибковая активность препарата, по-видимому, также связана с наличием не только триазольных циклов, но и атомов фтора в молекуле/3/.

***4)группа производных аллиламина:***

Тербинафин(ламизил) - препарат с широким спектром действия, активен в отношении дерматофитов, плесеней( в том числе и аспергилл ), диморфных грибов, с первичным фунгицидным действием и очень высокой активностью при системном применении на моделях поверхностных микозов - трихофитии и микроспории./1/

Тербинафин хорошо всасывается из ЖКТ, не обладает тератогенным и эмбриотоксическим действием и побочными эффектами, характерными для азолов./2/

***Препараты,применяющиеся как перорально и парентерально,так и местно.***

Препараты для лечения поверхностных микозов включают антибиотик гризеофульвин(препарат применяется внутрь); производное нитрофенола - нитрофунгин; имидазолы- клотримазол, тербинафин; препараты йода- раствор йода спиртовой, калия йодид. Также применяются: ундециловая кислота, которая входит в состав таких мазей, как “Цинкудан”, “Ундецин”, микосептин, препарат анмарин( производное псоралена ), пластырь эпилиновый./1,3,4/

***1) группа антибиотиков:***

Гризеофульвин-эффективное противогрибковое средство,антибиотик, продуцируемый Penicillium nigricans. Оказывает фунгистатическое действие на различные виды дерматомицетов( трихофитоны, микроспорумы, эпидермофитоны ), неэффективен при кандидозе. Является одним из основных средств для лечения больных дерматомикозами./6/

Из ЖКТ препарат всасывается хорошо, максимальные концентрации в плазме обнаруживаются уже через 4-5 часов, а период полураспада составляет около 20 часов. Препарат избирательно накапливается в клетках эпидермиса, которые образуют кератин, и, таким образом волосы и ногти приобретают устойчивость по отношению к грибам-дерматомицетам. Выводится препарат в основном почками и кишечником, метаболизируется в печени./6,7/

Применяется: внутрь ( таблетки по 0,125 и суспензия- в 1мл содержится 0,1г гризеофульвина ), местно ( 0,25% линимент )/1/.

При применении гризеофульвина возможны тошнота, головокружение, изменение картины крови, явления дезориентации, крапивница.

Противопоказания: лейкопения, заболевания печени и почек, порфириновая болезнь, злокачественные новообразования, беременность, кормление грудью/1/.

***Механизм действия гризеофульвина;***

По мнению одних авторов фунгистатическое действие гризеофульвина связано с угнетением синтеза пептидогликана клеточной стенки грибов, другие утверждают, что данный препарат влияет на образование нуклеиновых кислот у грибов, третьи - что гризеофульвин взаимодействует с микротрубочками веретена деления, необратимо их разрушая и тем самым останавливая процесс деления/6,7/.

 ***2) группа производных пиримидина и пиридина:***

Анкотил( 3,5-фторцитозин). Препарат обладает узконаправленным действием в отношении дрожжеподобных грибов ( C. albicans, C. neoformans, T. glabrata.), а также эффективен при кожных формах кандидоза, криптококкозе/7/.

Препарат хорошо всасывается в ЖКТ, практически не оказывает токсического действия на организм, хорошо и быстро проникает в спинномозговую жидкость. Недостатками препарата являются его быстрое выведение из организма и выработка устойчивости к нему у микроорганизмов/1,2,3,/.

Переносится препарат хорошо. Из побочных действий изредка наблюдаются расстройства ЖКТ, аллергические явления. Анкотил противопоказан лицам с заболеваниями органов кроветворения/1/.

Механизм действия обусловлен нарушением синтеза нуклеиновых кислот грибковой клетки. Под влиянием цитозиндезаминазы гриба препарат превращается в 5-фторурацил, который активно включается в синтез РНК гриба, что приводит к появлению в клетке дефектной РНК, которая в свою очередь приводит к необратимым нарушениям в метаболизме клетки/3/.

Циклопироксоламин(циклопирокс, батрафен)-антимикотик широкого спектра действия, высокоактивен в отношении дерматомицетов, а также дрожжевых грибов, грамположительных и грамотрицательных бактерий, микоплазм и трихомонад. Фунгицидное действие препарата связано с подавлением трансмембранного транспорта аминокислот, К+ и фосфатов в растущих клетках грибов/2,8,9/

Данный препарат почти не оказывает токсического действия на организм, хорошо высвобождается из основы, избирательно накапливается в эпидермисе и его дериватах/2/.

Яритин - препарат для наружного применения, эффективен при неосложненых формах поверхностных дерматомикозах. Механизм действия препарата аналогичен вышеуказанному/1/.

Далее перечисляемые группы препаратов относятся к неспецифическим противогрибковым средствам ( данные вещества применяются и как бактериостатики и бактерициды ).

***3) группа производных тиокарбаминовой кислоты:***

 Толциклат- высокоактивен в отношении дерматофитов, грибов рода Candida и плесневых грибов (A. niger). Толциклат обладает высокой способностью проникать через роговой слой за счет хорошей растворимости в липидах, и, кроме того препарат имеет высокое сродство к эпидермальным структурам человека и животных. Препарат нетоксичен, хорошо переносится больными, применяется в виде крема или мази/2/.

Толнафтат( хинофунгин )- антимикотик узкого спектра действия, неэффективен против дрожжей. Применяют в виде кремов, мазей, присыпок для лечения поверхностных дерматофитий. По эффективности препарат сопоставим с клотримазолом и нистатином/2/.

***4)группа производных нитрофенола:***

Нитрофунгин- комплексный препарат, содержащий нитрофенол. Назначают для лечения поверхностных микозов: эпидермофитии, трихофитии, грибковых экзем, кандидоза кожи и др. Применяется препарат в виде раствора/1,2/.

Также применяются препараты: галопрогин, фенгифен и др. Данная группа препаратов эффективна не только против грибов, но и против грамположительной и грамотрицательной микрофлоры/2/.

 ***5)группа производных ароматических(салициловой, бензойной и др.) и алифатических(лауриновой и ундециленовой) кислот:***

Препараты этой группы обладают неспецифической фунгицидной и фунгистатической активностью и применяются в основном в качестве кератолитических средств, а также в составе комплексной терапии при лечении больных, страдающих разноцветным лишаем, эритразмой, поверхностными грибковыми поражениями и др.

Салициловая кислота- применяется в виде присыпок, мазей, 1-5% спиртовых растворов или как один из компонентов противогрибковых и кератолитических средств. Ее производное N-бутил-4-хлорсалициламид входит в состав салифунгина/2,3/.

Производные бензойной кислоты также широко применяются для лечения поверхностных микозов (фитекс, содержащий 3,4,5- борилидинтриоксибензойную кислоту)/2/.

Октицил- содержит производное циклопропанкарбоновой кислоты-2-октил-циклопропан карбоновой кислоты. Представляет маслянистую жидкость, плохо растворимую в воде. Применяется для лечения дерматофитий, эритразмы, отрубевидного лишая/2,3/.

Ундициленовая кислота- включена в состав многих мазей и аэрозолей, растворов, присыпок: “ Ундецин”,” Цинкудан”,” Микосептин”,” Дустундан” и др./1/

***6) группа серосодержащих препаратов:***

Гексилкарбонсульфид и Эсулан- препараты, содержащие эфир тиосульфаниловой кислоты. Эффективны при дерматофитиях и поверхностном кандидозе, но в значительной степени уступают другим противогрибковым средствам для наружного применения/2/.

***7) группа красителей( производные трифенилметана):***

В данную группу входят бриллиантовый и малахитовый зеленый, кристаллический фиолетовый, фуксин и др. Красители оказывают специфическое фунгистатическое действие, взаимодействуя со структурами клеточной стенки гриба. Обычно красители применяют в виде спиртовых растворов, фуксин входит в состав фукорецина( жидкость Кастеллани)/1,2,3,5/.

***8)группа производных имидазола:***

Бифоназол(микоспор) - характеризуется широким антимикотическим спектром - эффективен в отношении плесеней, дрожжевых и диморфных грибов. Также препарат действует на грампозитивную флору. По сравнению с другими азолами данный препарат более длительно задерживается в коже (до 40 - 72ч) и эффективен в отношении кандид/3/.

К числу препаратов данной группы относятся также оксиконазол, терконазол, тиоконазол, которые по эффективности хотя и уступают бифоназолу, но применяются более широко вследствие их меньшей токсичности. Также заслуживают упоминания такие препараты, как эконазол и изоконазол, для которых характерен более широкий спектр действия нежели у других препаратов данной группы/8,9/.

  ***Поисковые исследования в области синтетических антимикотиков.***

Поиск антимикотиков ведется широким фронтом в различных рядах химических веществ. К перспективным препаратам относятся:

***Азолы***

1. **Фторсодержащие азолы** - к ним относятся такие уже хорошо известные соединения, оправдавшие себя при применении в клинике, как саперконазол, фторконазол и др., а также препарат ICI - 153066, достаточно активный при введении per os и с широким спектром действия, ICI - 195739, который действует в очень маленьких дозах- 12-20мг/сут (для сравнения: кетоконазол 200-400мг/сут);/8,9/

2. **Дихлорсодержащие азолы** - к ним относится препарат SM-4470, высокоактивный в отношении C.albicans и др. патогенных грибов;/8/

 ***Оксазолидины***

У данной группы препаратов антимикотическая активность изучена пока еще не достаточно, но исследования показывают что в дальнейшем удастся найти немало производных оксазолидинов и изооксалидинов, эффективных против возбудителей микозов. Недавно обнаруженный PR - 967234, производное оксазолидинов, эффективен в отношении дерматофитов, дрожжей и плесеней./8/

***Тиокарбаматы***

Заслуживает внимания новое производное тиокарбаматов - пиритетрат с очень высокой активностью в отношении дерматофитов, диморфных грибов, плесеней; по активности препарат существенно превосходит толнафтат. Притетрат малотоксичен при различных путях введения, однако как антимикотик эффективен только при применении местно./9/

Ведутся поиски активных антимикотиков в рядах таких соединений, как нитровинилиндолы, аминотимолов, гидразидо-гидразонов, тиосемикарбазидов, тиодиазола, триазолов./9/

***Заключение.***

Очевидны трудности проблемы химиотерапии микозов, обусловленные большим числом возбудителей и многообразием клинических проявлений. Имеющиеся неудачи в терапии микозов определяли интенсивное развитие исследований по комбинированной терапии этих инфекций, в том числе по изучению комбинированного действия только синтетических препаратов, их сочетание с противогрибковыми антибиотиками и с синтетическими препаратами другой направленности действия. Важными задачами в случае комбинированной терапии являются повышение прямого противогрибкового эффекта, терапевтической эффективности за счет более оптимальных фармакокинетических свойств одного из компонентов сочетания, предотвращения развития лекарственной резистентности. Проблема приобретенной лекарственной резистентности для грибов не является столь серьезной, как в случае химиотерапии бактериальных и вирусных инфекций. К большинству синтетических антимикотиков, за исключением 5-ФТЦ, резистентность грибов в клинике развивается достаточно медленно или редко. Значительно большее значение имеет природная видовая резистентность грибов к антимикотикам. Важно, что большинство противогрибковых препаратов одновременно активны и против грампозитивной флоры, а некоторые (например, циклопроксоламин) и в отношении грамнегативных бактерий/3,5|.

В плане дальнейших работ по химиотерапии микозов в области антимикотических средств рпедставляется важным отметить следующие направления исследований: поиски новых малотоксичных антимикотиков для приема per os, разработка депо-препаратов, создание препаратов, активных при аспергиллезе, глубоких микозах и пражениях волос, определение выбора антимикотиков при иммунодефицитных состояниях, особенно у детей/3/.

***Cписок использованной литературы.***

1. М. Д. Машковский.- Лекарственные средства.- 1993.- 12-е издание -

 том 2- стр. 427-436, 312-319.

2. В. А. Силин, В. М. Лещенко, Н. Д. Шеклаков // Синтетические противо -

 грибковые средства // Вестник дерматологии и венерологии - 1988. -

 №10 // стр. 26-31.

 3. Е. Н. Падейская, О. В. Бакланова // Синтетические химиотерапевти-

 ческие препараты для лечения микозов (обзор) // Химико-фармацев-

 тический журнал. - 1993. - №4 // стр. 12-21

 4. Н. В. Дмитриева, Е. Н. Соколова, Е. Е. Махова, И. Н. Петухова // Опыт

 применения дифлюкана (флюконазола) у больных вагинальным канди-

 дозом // Антибиотики и химиотерапия. - 1993. - том 38.- №12 // стр. 39-

 41.

 5. П. Н. Кашкин, Н. Д. Шеклаков. Руководство по медицинской микологии

 “Л”-1978.

 6. П. Н. Кашкин и др. Антибиотики- 3-е издание -1970

 7. П. Н. Кашкин, В. В. Лисин, Практическое руководство по медицинской

 микологии - “Л”1983.

 8. Saag M.S., Dismukes W.E. // Antimicrob. Agents Chemother.-1988- Vol.

 32 -N 1.- P.1-8.

 9. Georgopapadakon N. H. // Perspectives in Antimicrob. Therapy.-Wiesba-

 den, 1989 - P. 60-67.

 10. Jonson E. M., Richardson M. D., Warnok D.M. // Antimicrob. Agents Che-

 mother. - 1993 - Vol. 12.- P. 303-316.

безопасности Гиммлера, начальника главной канцелярии нацистской партии Бормана и министра вооружений Шпеера. Выход из создавшегося положения нацистские вожди видели в использованиии противоречий в противостоявшей им коалиции. Предполагалось, что при дальнейшем углублении этих противоречий могут возникнуть условия, делающие возможным сепаратный договор с одной из враждебных сторон. При этом имелись в виду два возможных сценария. Один был ориентирован на соотношение с Соединенными Штатами Америки и Англией и образованием совместно с ними единого фронта против СССР. Его сторонниками выступали, остававшиеся во всем остальном непримеримыми соперниками, Геринг, Гиммлер и Шпеер. В основе другого мнения - расчет на сепаратное соглашение с Советским Союзом. Возможность такого сценария взвешивал Геббельс. Сам Гитлер воздерживался от оценки того или иного сценария. Он выжидал, рассчитывал, видимо, что внутренние противоречия взорвут коалицию, развязав руки нацистской Германии.

Дело, естественно, не ограничивалось размышлениями. одновременно шел интенсивный поиск каналов связи с противной стороной. Гиммлер, используя подчиненный ему аппарат, нащупывал связь через Швецию и Швейцарию. Задание в Швеции осуществлялось, в частности, начальником зарубежной разведки Главного Управления имперской безопасности Шелленбергом, установившем контакты с представителем Международного Красного Креста шведским аристократом Бернадоттом, а в Швейцарии - руководителем службы безопасности итальянского фронта Вольфом, вступившим в переговоры с эммисаром разведслужб США А. Даллесом и видными представителями английской разведки. Пыталось установить связь и нацистское министерство внутренних дел. С этой целью в Ватикан был направлен статс-секретарь германского МИД Вайцзеккер, в Стокгольм - видный чиновник этого министерства Хессе, в Швейцарию - советник фон Шмиден. Одни инициаторы не всегда знали, что делали другие.

Однако изменения на советско-германском фронте все изменило. Победа Советсткой Армии и захват Берлина поставил точку существованию нацистской Германии.

С победой в Великой Отечественной войне расстановка сил в Европе кардинально изменилась. Образовался новый социалистический лагерь в Европе, возникло новое противостояние. В связи с появлением в арсенале современного оружия, атомной бомбы, резко обострилась опасность новой, могущей принести гораздо более разрушительных и горьких последствий, войны. Холодная война привела к развитию гонки вооружений. В Западных странах нагнеталась истерия угрозы с Востока. Создается впечатление, что ядерное оружие сдерживало начало третьей Мировой войны - ведь она могла бы принести колоссальные жертвы- победивших в этой войне вряд ли было бы. Освободительные войны в третьих странах привели к возникновению целого ряда государств, выбирающие свой путь развития. СССР активно включился в борьбу за влияние в этих странах. Возникло соперничество 2-х супердержав: CCCH и США. Как пример обострения отношений между двумя странами можно привести Карибский кризис. Весь мир стоял на пороге катастрофы. Но разум взял верх и державы сумели мирно договориться.

В результате гонки вооружений на Земле накопилось столько оружия, что можно было бы им уничтожить все живое на Земле несколько десятков раз. Даже самые огалтелые антикоммунисты понимали абсурдность ведения войны с СССР. НО гонка вооружения продолжалась. Это сильно отразилось на экономике СССР, которая была уже не в состоянии нести этот груз, что и привело к тем реформам и преобразованиям, по грандиозности которые можно сравнить с Великой Октябрьской социалистической революцией.

Победа в Великой Отечественной войне высоко подняла престиж Советсткого Союза как державы на политической арене. С ней стали считаться. Никто уже не считал СССР “колоссом на глиняных ногах”. Успехи в науке и технике, победы в космосе, военный автортет - благодаря этому Советсткий Союз вырвался в разряд супердержав, одной из двух. Историю не перепишешь - это был самый грандиозный взлет нашего государства.

 РАЗОБЛАЧЕНИЕ АНТИЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ СУЩНОСТИ

 ФАШИЗМА

Фащизм в Германии потерпел серьезное поражение, но не исчез. Партии фашистского толка появляются даже в нашей стране. Поэтому актуальность в современное время ( фашизм) антифашистской борьбы приняло вновь обостренные формы. Чтобы бороться с фашизмом, надо знать его истоки, чем питается эта многоголовая гидра. Новые источники, которые мы имеем в связи с демократизацией общества, дают нам широкие возможности. Особенность тоталитарного госудорства в том, что его граждане не обладают самостоятельным мышлением и способностью независимого суждения. Вместо этого государственная пропаганда вырабатывает у них единообразный условный рефлекс на те или иные имена, события, процессы. Отныне достаточно назвать при гражданине имя художника, философа, политика, как он автоматически выпаливает обязательный набор прилагательных к этому имени. Даже если образцовый гражданин тоталитарного государства не видал картин художника, не читал книг философа, имеет самое приблизительное представление о словах и делах политика, он тем не менее обладает способностью дать развернутую характеристику каждому из них, воспроизводя заученные пропагандисткие мнения. А наиболее законопослушные и лояльные сумеют добавить и пару собственных реплик, разумеется, в том же духе.

Стоит сегодня назвать имя Ницше, как обязательно найдется кто-то, кто скажет, что это небезызвестный мракобес и пресловутый антикоммунист, идеолог немецкого фашизма, хотя едва ли этот кто-то вспомнит названия написанных Ницше книг. Назвав Ницше идейным отцом фашизма, он будет, видимо, очень горд своей принципиальностью и идейной непримиримостью, не подозревая, что он просто повторил утверждение Геббельса и Розенберга, и не догадываясь, как много пришлось потрудиться нацистским пропагандитстам, чтобы сформулировать и распространить именно такой образ философа.

Действительно, Ницше был практически объявлен официальным философом третьего рейха. Адольф Гитлер лично возглавлял комиссию по переизданию его трудов, фотографировался рядом с его бюстом, подарил своему соратнику Бенито Муссолини ко дню рождения роскошно изданное собрание сочинений Ницше в переплетах из телячьей кожи. Но только ли одного Ницше пыталисьб сделать духовным отцом национал-социализма ? Нет!

**Башкирский государственный**

**медицинский университет**

**КАФЕДРА ВОЕННОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ**

**ЛЕКЦИЯ**

по общественно-государственной подготовке

для офицеров кафедры по командирской подготовке

ТЕМА № 6: “ Уроки Великой Отечественной Войны

(1941 - 1945 г. г.). Актуальные проблемы борьбы с проявлениями фашизма в современных условиях “.

ЦЕЛЬ ЛЕКЦИИ:Ознакомить офицеров с уроками ВОВ (1941 - 1945 г. г. ) и вопросами борьбы с фашизмом в современных условиях.

ВРЕМЯ: 2 ЧАСА.

УЧЕБНЫЕ ВОПРОСЫ:

Причины неудач в ходе ВОВ.

Расстановка сил на международной политической арене после окончания второй мировой войны.

Разоблачение античеловеческой сущности фашизма.

Реакционная сущность фашизма и естественной науки.