



вные вирусные заболевания и фармакотерапия.

Противовирусные препараты
Леонова М.В.

Профессор, член-корр. РАЕН

Кафедра клинической фармакологии



КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ

- 1. Противовирусные химиопрепараты**
- 2. Интерфероны**
- 3. Индукторы интерферона**
- 4. Иммуномодуляторы**

Противовирусные химиопрепараты

Химиопрепараты - вещества, оказывающие токсическое действие на возбудителя или опухолевые клетки, приводя к их гибели или подавлению жизнедеятельности.

К химиопрепаратам относятся:

- антибактериальные химиопрепараты
- противовирусные химиопрепараты
- противоопухолевые химиопрепараты

Перечень вирусов, в отношении которых созданы химиопрепараты

- h вирусы простого герпеса (virus herpes VH-1, VH-2), герпеса зостер (varicella-zoster, VHZ)**
- h цитомегаловирус (cytomegalovirus, CMV)**
- h ВИЧ (human immunodeficient virus HIV)**
- h вирусы гепатита В, С**
- h вирусы гриппа А, В**

Общая характеристика противовирусных химиопрепаратов

<ul style="list-style-type: none">• прямой механизм действия	вирустатический эффект
<ul style="list-style-type: none">• узкий спектр противовирусной активности	строгий этиотропный выбор
относительная вирус-специфичность цитотоксичность	миелотоксичность, нейротоксичность, мутагенность и др.

Механизмы действия противовирусных химиопрепаратов

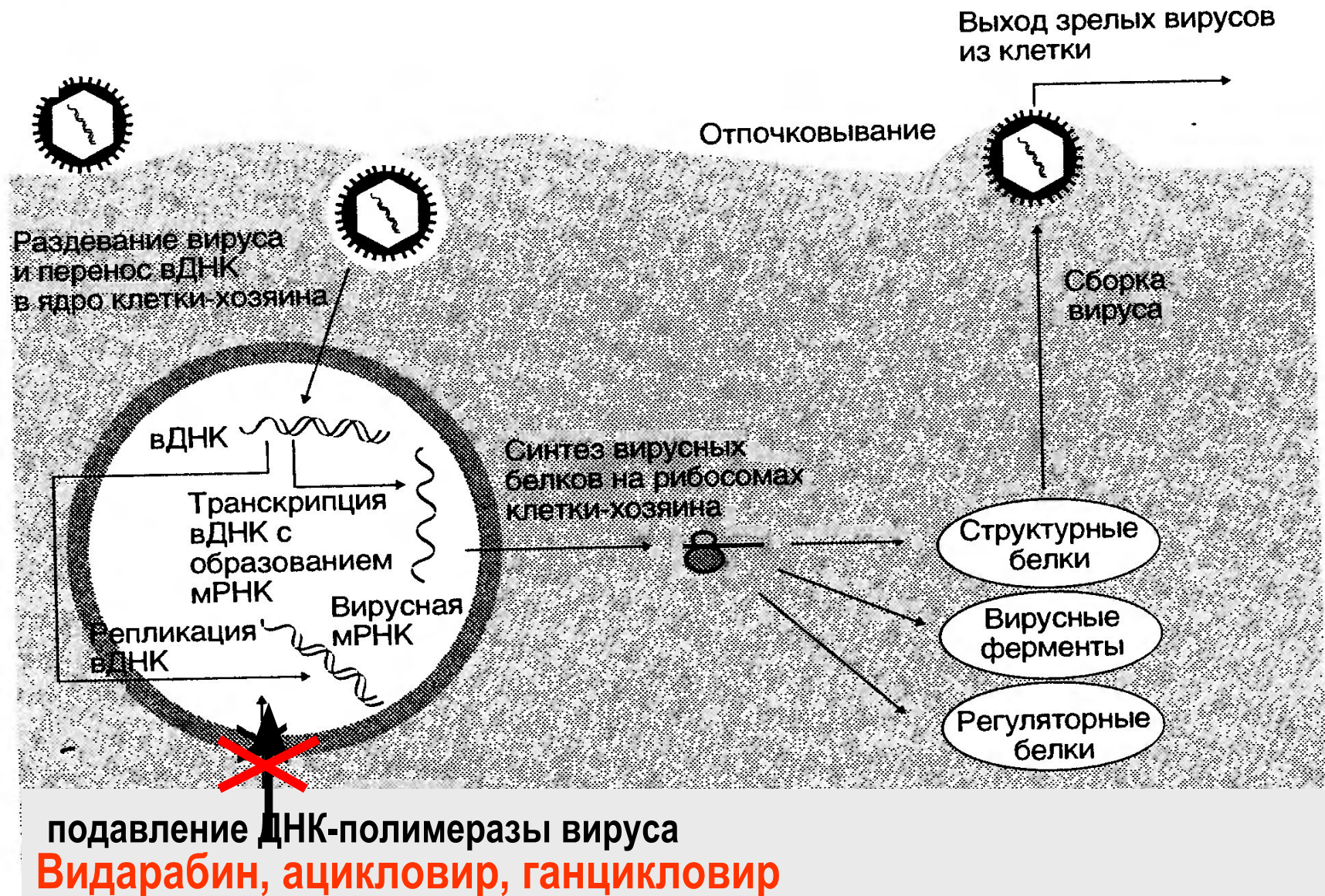
Действие на синтез вирусных белков

- аналоги нуклеозидов (ацикловир, ганцикловир, рибавирин и др.)
- ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (зидовудин, ламивудин и др.)
- ингибиторы ВИЧ-протеазы (ритонавир, лопинавир и др.)

Действие на поверхностные рецепторы вириона

- ионные каналы для H^+ оболочки вируса гриппа (амантадин)
- фермент нейраминидаза оболочки вируса гриппа (оселтамивир)
- гемагглютинин оболочки вируса гриппа (арбидол)
- поверхностный гликопротеид gp41 ВИЧ (энфувертид)

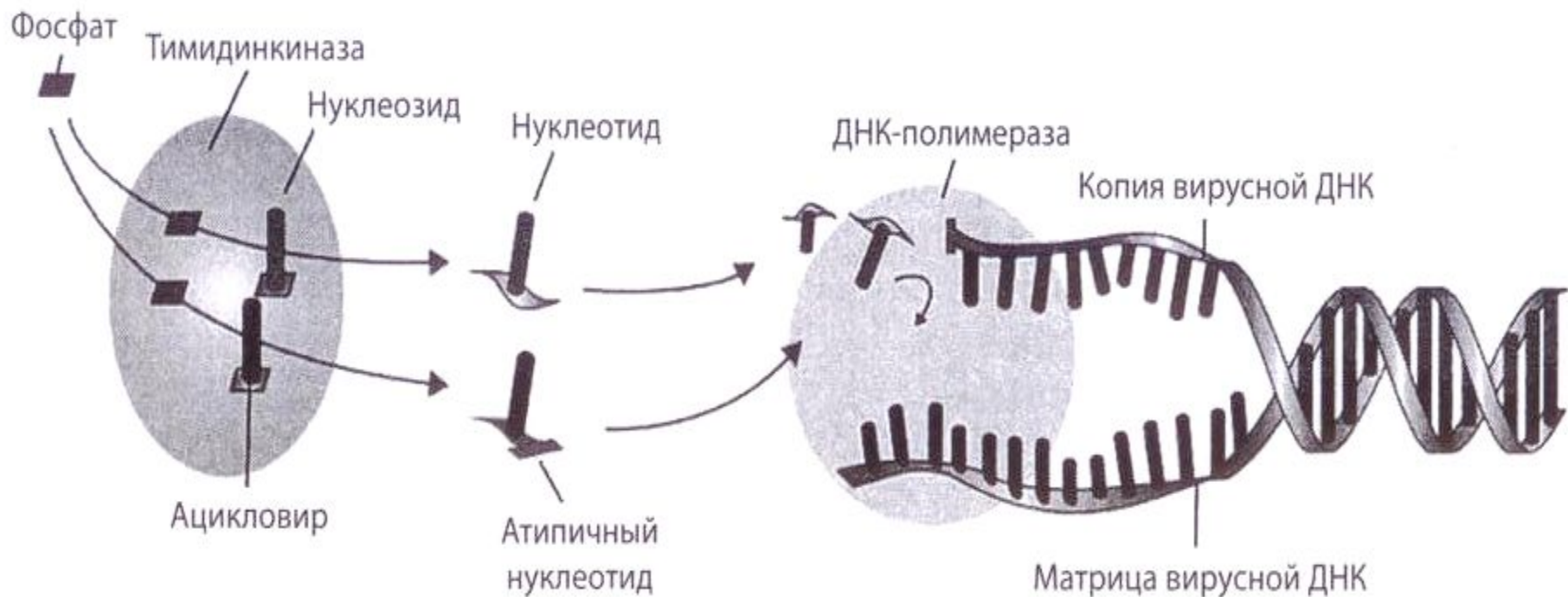
Механизм действия аналогов нуклеозидов



Механизм действия аналогов нуклеозидов

- 1) подвергаются внутриклеточному метаболизму с образованием лженуклеотидов – трифосфатов препаратов
- 2) трифосфаты препаратов конкурентно подавляют активность фермента ДНК-полимеразы вирусной и клеточной
- 3) трифосфаты препаратов как лженуклеозиды встраиваются в молекулу ДНК клеточную и вирусов

Механизм действия ацикловира



ПРОСТОЙ ГЕРПЕС

- h Хроническое течение (пожизненное носительство вирусов)
- h Имеет клинические формы:
 - h лицевой (тип-1) – вызывает поражение кожи лица
 - h генитальный (тип-2) – вызывает поражение половых органов
 - h офтальмогерпес
- h Путь передачи: контактный (низкая гигиена)
- h Симптомы: высыпания в виде пузырьков (везикул), сопровождаются болью, после подсыхания покрываются корочкам, длительность около 1 недели
- h Течение:
 - h редкие эпизоды обострений
 - h хроническое рецидивирующее
 - h генерализованное течение (чаще – менингоэнцефалит)

ГЕРПЕС ЗОСТЕР

(опоясывающий лишай, ветряная оспа)

- h Острое поражение нервных узлов, с поражением участков кожи в виде высыпаний над пораженными нервами
- h Путь передачи: воздушно-капельный, контактный
- h Симптомы: начало с повышения $T^{\circ}C$, «гриппоподобные» симптомы, боли (жжение, зуд) в области грудной клетки (чаще вдоль ребер), через неск. дней появляются обширные высыпания в виде пузырьков (везикул), после подсыхания они покрываются корочкам, длительность около 10 дней
- h Течение: редкие рецидивы
- h Осложнения: постгерпетическая нейропатия (невралгия) длительностью до неск. лет, энцефалит

ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ

Против вирусов простого герпеса и герпеса зостер	Против ЦМВ
видарабин ацикловир валацикловир фамцикловир	ганцикловир

Клинические эффекты противогерпетических химиопрепаратов

- h Не приводят к элиминации вирусов
- h Купируют симптомы, но не приводят к излечению
- h Эффективны при наиболее раннем применении (в продромальном периоде, в первые 24-48 ч от начала симптомов)
- h Обладают разной токсичностью и безопасностью

Характеристика противогерпетических препаратов и лек.форм

Названия	Применение				Токсичность
	внутри	парентерально	местно мази	глазные формы	
ИДОКСУРИДИН				+	++
ВИДАРАБИН	(+)	(+)		+	++
АЦИКЛОВИР	+	+	+	+	-
ВАЛАЦИКЛОВИР	+				-
ФАМЦИКЛОВИР	+				-
ГАНЦИКЛОВИР	(+)	+			++
ВАЛГАНЦИКЛОВИР	+				++

Сравнительная фармакодинамика противогерпетических препаратов

Характеристики	Ацикловир	Пенцикловир
Активируется вирус-специфичным ферментом (тимидинкиназой)	+	+
Селективно встраивается в вирусную ДНК, приводя к терминации синтеза ДНК	+	-
МПК <i>мкг/мл</i>		
- HV-1	0,02-0,9	0,5
- HV-2	0,6-1,3	0,7-2,4
- VHZ	3,1	3,8
- вирус Эпштейна-Барра	10	10
- ЦМВ (CMV)	25	52

Сравнительная фармакокинетика противогерпетических препаратов

Препараты	Биодоступность (%)	T1/2 из плазмы (ч)	T1/2 из клеток (ч)	Путь элиминации
АЦИКЛОВИР	низкая 12-20	2-3	1-2	Почки (90%)
ВАЛАЦИКЛОВИР	высокая 50-70 (pro-drug)	2-3	2	Почки (85%)
ПЕНЦИКЛОВИР	низкая 5%	2	12	Почки (90%)
ФАМЦИКЛОВИР	высокая около 70 (pro-drug)	2	12	Почки (90%)

Сравнение побочных эффектов противогерпетических препаратов

Препараты	Токсичность	Побочные эффекты
ВИДАРАБИН	высокая	<ul style="list-style-type: none">- нейротоксичность- нефротоксичность- гематотоксичность (анемия)
АЦИКЛОВИР	низкая	<ul style="list-style-type: none">- диспепсия- кристаллурия- редко нейротоксичность

Стратегии лечения герпесвирусных инфекций

Локализация инфекции	Препараты	Способ назначения	Стратегия
Лицевой герпес	Ацикловир	Внутрь, местно	Эпизодическое лечение
Рецидивирующий лицевой герпес	Валацикловир	внутри	Эпизодическая/ профилактическая
Генитальный герпес первичный	Ацикловир Валацикловир	Внутрь, в/в внутри	Эпизодическая/ профилактическая
Генитальный герпес рецидивирующий	Ацикловир Валацикловир Фамцикловир	внутри	Профилактическая
Генитальный герпес у беременных	Ацикловир Валацикловир	В/в, внутри внутри	Эпизодическая/ профилактическая

Эпизодическая – короткий курс в период обострения,

Профилактическая – длительная превентивная терапия в течение 1 года

Режимы применения противогерпетических препаратов для лечения инфекций простого герпеса (*per os*)

Курсы	Ацикловир	Валацикловир	Фамцикловир
Лечение первичной инфекции	400 мг 3 р (200 мг 5 р/сут) 7-10 дней	1000 мг 2 р/сут 7-10 дней	250 мг 3 р/сут 5-10 дней
Эпизодическое лечение рецидивов	400 мг 3 р (200 мг 5 р/сут) 5 дней	500 мг 2 р/сут 3-7 дней	125 мг 2 р/сут 5 дней
Профилактическое лечение	400 мг 2 р/сут 1 год	250 мг 2 р/сут (500-1000мг 1р) 1 год	250 мг 2 р/сут 1 год

НЕОНАТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС

Какие препараты?

- h Имеется опыт применения Ацикловира и Валацикловира у женщин в I триместре беременности
- h Нет данных о тератогенном действии Ацикловира
- h Имеются предварительные данные о безопасности Валацикловира у беременных женщин
- h Данные о безопасности фамцикловира отсутствуют

Противовирусная терапия зостер-ассоциированной инфекции

Показания:

- h пациенты старше 50 лет
- h молодые пациенты с умеренным и тяжелым болевым синдромом
- h пациенты с иммунодефицитом
- h офтальмозоoster (ретиниты)
- h осложненная зостер-инфекция (поражение легких, ЦНС, печени)

Режимы применения противогерпетических препаратов для лечения герпеса зостер

Препараты	Схемы
Ацикловир	800 мг 5 раз в сутки 7 дней
Валацикловир	1000 мг 3 раза в сутки 7 дней
Фамцикловир	500 мг 3 раза в сутки 7 дней

Валацикловир и **фамцикловир** имеют преимущества перед ацикловиром по клинической и экономической эффективности

Цитомегаловирусная инфекция

- **Хроническое заболевание или носительство**
- **Симптомы:** - локальное (гриппоподобные, увеличение лимфоузлов (лимфаденопатия), ретинит).
- генерализованное течение (поражение ЖКТ, легких и др.)
- **Группы риска:**
 - **при трансплантации органов на фоне иммуносупрессии:**
 - трансплантация сердца - частота 25%
 - трансплантация печени - частота 29%
 - трансплантация почки - частота 8%
 - трансплантация костного мозга (лейкозы) - частота 35%
 - **ВИЧ-инфицированные больные**
 - **ятрогенные и радиационные нейтропении**

Характеристика препаратов против ЦМВ

Препараты	Фармакологическая группа	Специфичность к вирусу	Токсичность
Ганцикловир	Аналог нуклеозидов	+	+
Ацикловир	Аналог нуклеозидов	±	-
Цидофовир*	Аналог нуклеозидов	±	+

* Применяется только для лечения ЦМВ-ретинитов у больных с ВИЧ инфекцией

РЕЖИМЫ НАЗНАЧЕНИЯ ГАНЦИКЛОВИРА

Препараты	Способ применения	Лечение	Профилактика
Ганцикловир (Цимевен)	В/венная инфузия	5 мг/кг веса 2 р в сутки 14-21 дней	5 мг/кг веса ежедневно или 6 мг/кг веса 5 дней в неделю 90 дней
Валганцикловир (про-лекарство) Вальцит	Внутри (таблетки)	—	900 мг 1 раз в сутки 90 дней

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГАНЦИКЛОВИРА

<i>Препараты</i>	<i>Побочные эффекты (частота %)</i>
Ганцикловир	<ul style="list-style-type: none">- миелотоксичность (угнетение кроветворения)- нейтропения, агранулоцитоз (15-40%)- тромбоцитопения (5-20%)- нейротоксичность (поражение ЦНС 5-15%)
Цидофовир	<ul style="list-style-type: none">- нефротоксичность- нейтропения

СПИД - определение

(синдром приобретенного иммунодефицита - СПИД)

- медленно прогрессирующее инфекционное заболевание, возникающее вследствие заражения вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), поражающего иммунную систему, в результате чего организм становится высоко восприимчив к различным инфекциям и опухолям, которые в конечном итоге приводят больного к гибели.

СПИД

- h Этиология: вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)
- h Путь передачи: половой, гематогенный
- h Симптомы:
 - h Острая лихорадочная фаза (неск. нед) - Т 37.5°C, боль в горле, увеличение лимфоузлов, интоксикация (слабость, головная боль, боль в мышцах, снижение аппетита, диспепсия), кожная сыпь
 - h Бессимптомная фаза (10 лет и более) - снижение числа лимфоцитов Т-хелперов (CD4 ниже 200/мкл свидетельствует о наличии СПИДа)
 - h Развернутая стадия – оппортунистические инфекции (герпес, ЦМВ, вирусные гепатиты, бактериальные, туберкулез и др.), снижение массы тела, поражение нервной системы, онкология

АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

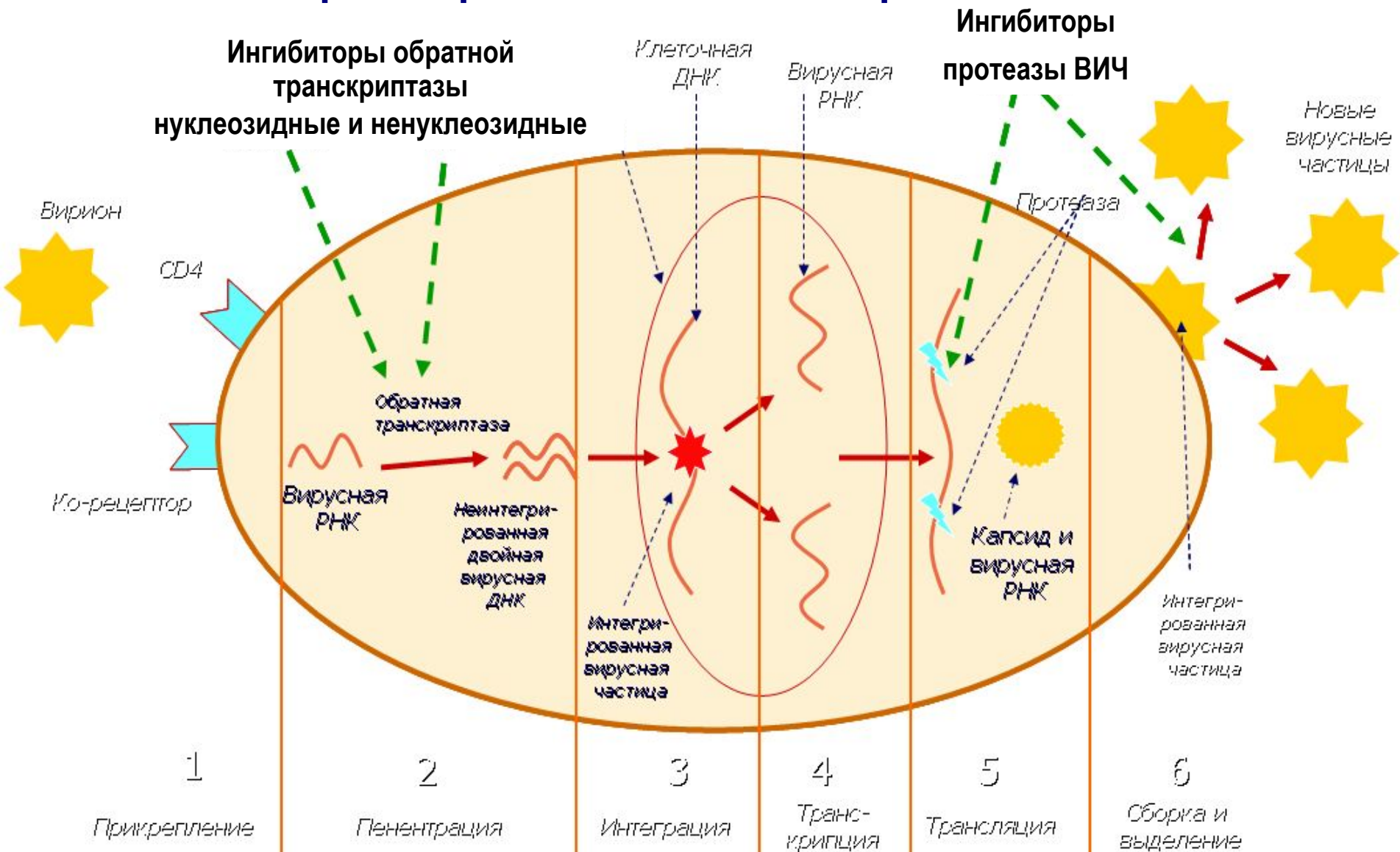
- **1987 г.** - Зидовудин (Азидотимидин, Зидовудин) – первый антиретровирусный препарат
- **1991 г.** – Диданозин (Видекс) – начало комбинированной терапии
- **1995 г.** – Саквинавир (Инвираза) – первый ингибитор ВИЧ-протеазы– начало ВААРТ (НААТ)
- **2000 г.** – «усиленные» ингибиторы ВИЧ-протеазы
- **2003 г.** – ингибитор процесса присоединения ВИЧ первый препарат – ингибитор слияния - Инфувиртид (Фузеон)

Классификация антиретровирусных препаратов

Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ	Ингибиторы ВИЧ-протеазы
<p><u><i>Нуклеозидные аналоги</i></u></p> <p>Зидовудин * Ставудин *</p> <p>Диданозин * Абакавир *</p> <p>Зальцитабин Эмтрицитабин</p> <p>Ламивудин *</p>	<p>Индинавир *</p> <p>Саквинавир</p> <p>Ритонавир *</p> <p>Нелфинавир *</p> <p>Лопинавир *</p>
<p><u><i>Нуклеотидные аналоги</i></u></p> <p>адефовир, фосфазид*, тенофовир*</p>	<p>Ампренавир *</p> <p>Фозампренавир</p>
<p><u><i>Ненуклеозидные производные</i></u></p> <p>Невирапин *</p> <p>Дилавердин</p> <p>Ифавиренц *</p>	<p>Атазанавир *</p> <p>Типранавир</p>

* Зарегистрированы в России

Мишени действия антиретровирусных химиопрепаратов в цикле репликации ВИЧ



Характеристика антиретровирусных химиопрепаратов

Препараты	Селективность действия
Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ	
Зидовудин	низкая
Диданозин	более высокая
Зальцитабин	более высокая
Ламивудин	высокая
Ставудин	высокая
Ненуклеозидные производные (невирапин, дилавердин, ифавиренц)	высокая
Ингибиторы ВИЧ-протеазы	
Индинавир, сакинавир, нелфинавир, ритонавир и др.	высокая

Фармакокинетика ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ

Препараты	Биодоступность	Связь с белками	T ½ из плазмы	T ½ из клетки	Метаболизм	Экскреция
Зидовудин	60-75	20	1	3-4	+	почки
Диданозин	20-40	5	2	>12	+	почки 50% в активн. виде
Зальцитабин	70-80	4	1-3	2,6-10	-	почки 75% в активн. виде
Ламивудин	80-85	30	5-7	11-15	+	почки
Ставудин	80	30	1-2	3,5	+	почки 40% в активн. виде
Абакавир	80	50	3,3	3,3	+	почки
<i>Невирарин</i>	>90	60	20-45		+ CYP3A4	почки
<i>Ифавиренц</i>	>90	80	40-55		+ CYP3A4	почки

Фармакокинетика ингибиторов ВИЧ-протеазы

Препараты	Биодоступность	Связь с белками	T 1/2	Метаболизм	Экскреция
Индинавир	40	60	2	+ CYP3A4	ЖКТ 83%
Саквинавир	4* мягкие капс.-25	97-98	2	+ CYP3A4	ЖКТ 88%
Ритонавир	60-70	98-99		+ CYP3A4	ЖКТ 86%
Нелфинавир	70	98	2,5-5	+ CYP3A4	ЖКТ 87%
Ампренавир	35-90*	90	7-11	+ CYP3A4 и др.	ЖКТ 75%
Лопинавир	<25%	98-99	4-6	+ CYP3A4,2D6	ЖКТ 80%
Атазанавир	70*	86	7	+ CYP3A4	ЖКТ 80%

* - влияние пищи на скорость и полноту всасывания

Побочные эффекты антиретровирусных препаратов

Побочные эффекты	Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ	Ингибиторы ВИЧ-протеазы
Класс-специфические	Угнетение кроветворения (анемия, агранулоцитоз) Периферическая нейропатия, миопатия Гепатотоксичность, панкреатит Синдром липоатрофии	Синдром липодистрофии (центральное перераспределение жира, метаболические нарушения липидов и углеводов) Афтозный стоматит, диспепсия Нефролитиаз
Неспецифические	Миалгия, артралгия Реакции гиперчувствительности	

Цели лечения СПИДа

- Увеличение продолжительности жизни больных
- Улучшение качества жизни
- Снижение вирусной нагрузки, подавление репликации вирусов
- Восстановление функции иммунной системы

Принципы лечения ВИЧ-инфекции

h строгие рекомендации для начала антиретровирусной терапии

- 4 стадия ВИЧ-инфекции
- 3 стадия ВИЧ-инфекции, CD 4 200-350 /мкл
- 1-2 стадия ВИЧ-инфекции, CD 4 <200 /мкл

или при невозможности определения уровня CD 4

- 3 - 4 стадия ВИЧ-инфекции вне зависимости от уровня лимфоцитов
- 2 стадия с уровнем лимфоцитов < 1200 /мкл

h строгие рекомендации по выбору антиретровирусной терапии I ряда, II ряда и альтернативных препаратов

h строгие рекомендации по выбору антиретровирусной терапии у женщин детородного возраста и детей

Принципы высокоактивной антиретровирусной терапии (High active antiretrovirus therapy)

2 НИОТ + ИП	2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы + ингибитор протеазы
2 НИОТ + ННИОТ	2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы + ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
3 НИОТ	3 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы

Схемы ВААРТ первой линии

2НИОТ+1 ИП (8-16 табл.)		
ИП	НИОТ	НИОТ
Лопинавир/Ритонавир Атазанавир	Ламивудин Эмтрицитабин	Зидовудин Ставудин, Абакавир
2НИОТ+1 ННИОТ (3-6 табл.)		
ННИОТ	НИОТ	НИОТ
Ифавиренц Невирапин	Ламивудин Эмтрицитабин	Зидовудин , Тенофовир Ставудин, Абакавир
3 НИОТ (2-6 табл.)		
НИОТ	НИОТ	НИОТ
Абакавир	Ламивудин	Зидовудин , Ставудин

Режимы дозирования ингибиторов ВИЧ-протеазы

Препараты	Разовая доза	Режим (табл.)	Влияние приема пищи
Индинавир	800	2 x 3 раза (6)	пища ↑ биодоступность, запивать большим кол-вом жидкости
Саквинавир	Тв.капс. 600 Мяг.капс.1200	3 x 3 раза (9) 6 x 3 раза (18)	пища (↑рН) увеличивает биодоступность
Ритонавир	600	6 x 2 раза (12)	пища ↑ биодоступность
Нелфинавир	750/1250	3/5 x 3/2 р (9/10)	пища ↑ биодоступность
Ампренавир	1200	8 x 2 раза (16)	пища снижает скорость и полноту всасывания, ↓C _{max} и AUC, ↑T _{max}
Фозампренавир	1400	2 x 2 раза (4)	пища не влияет
Лопинавир	400	3 x 2 раза (6)	жирная пища ↑ биодоступность
Атазанавир	400	1x 1 раз (1)	легкая пища ↑ биодоступность и AUC, ↓ вариабельность

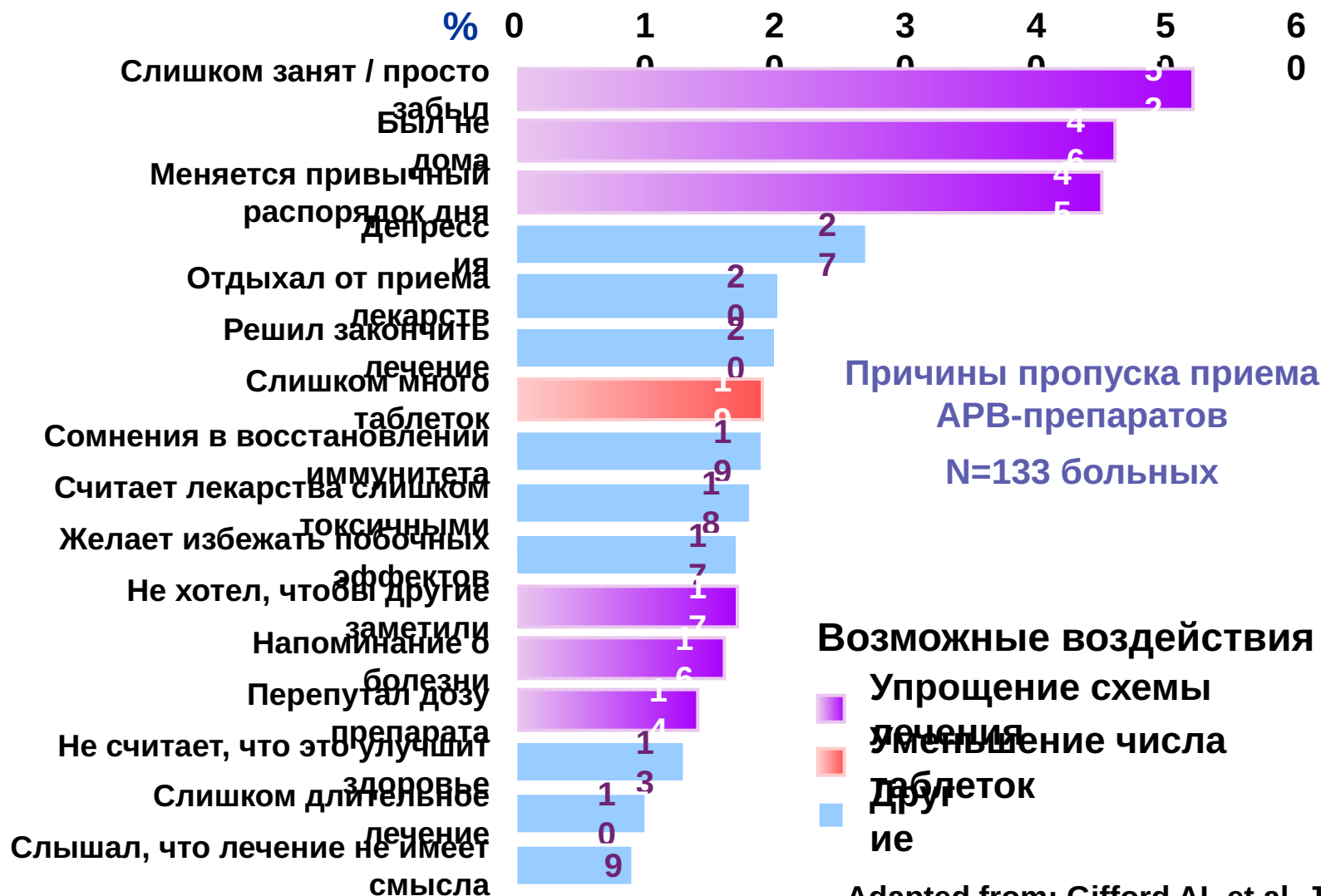
Количество таблеток ингибиторов ВИЧ-протеазы в комбинации с ритонавиром

Препараты	Количество таблеток в монотерапии	Количество таблеток в комбинации с ритонавиром (100мг)
Индинавир	6 (кратность 3 раза)	4 (кратность 2 раза)
Саквинавир	Мягкие капс. 18 (кратность 3 раза)	12 (кратность 2 раза)
Ампренавир	16 (кратность 2 раза)	8 (кратность 2 раза)
Фозампренавир	4 (кратность 2 раза)	2 (кратность 1-2 раза)
Лопинавир	6 (кратность 2 раза)	6 (кратность 2 раза)

Объем обследований для определения уровня РНК ВИЧ и числа CD4+ Т клеток при ВААРТ

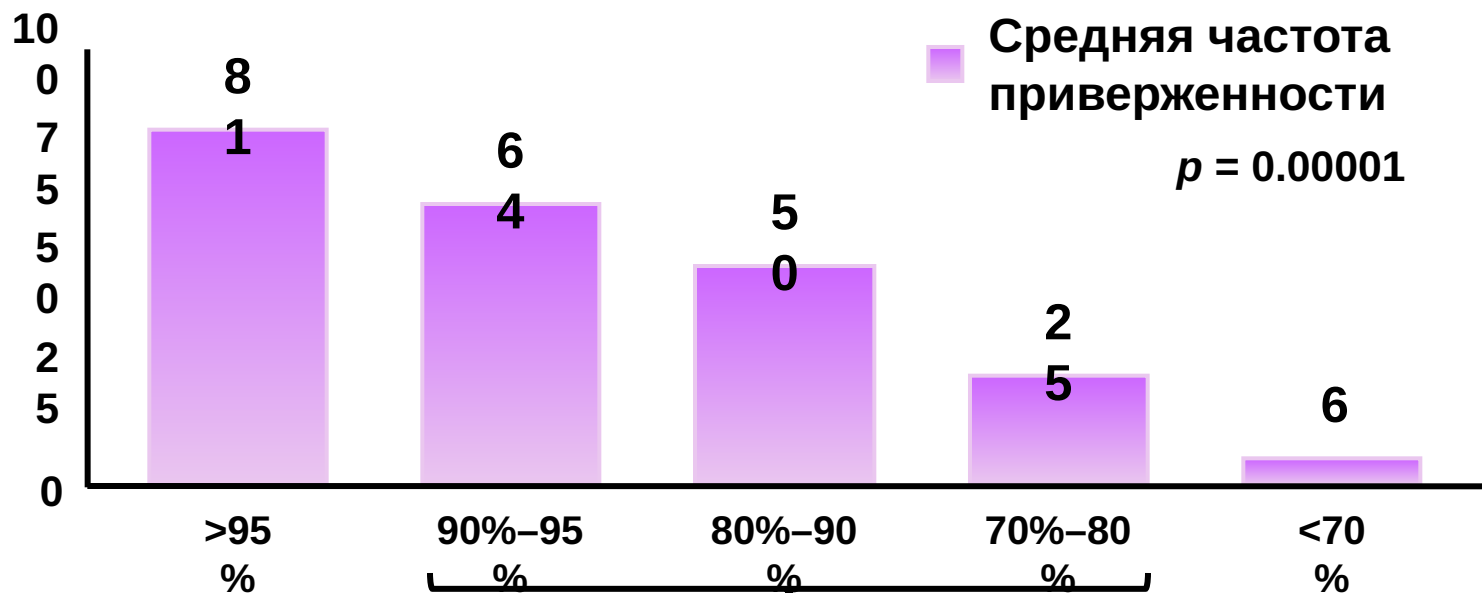
- **Перед началом терапии**
- **Через 2-8 недель после начала терапии**
- **Каждые 3-4 месяца у пациентов, получающих терапию**
- **Дополнительные - по клиническим показаниям**

Почему пациенты пропускают прием препаратов?



Связь приверженности пациентов и эффективности ВААРТ

Доля пациентов со снижением ВП
< 400 копий/мл (%)



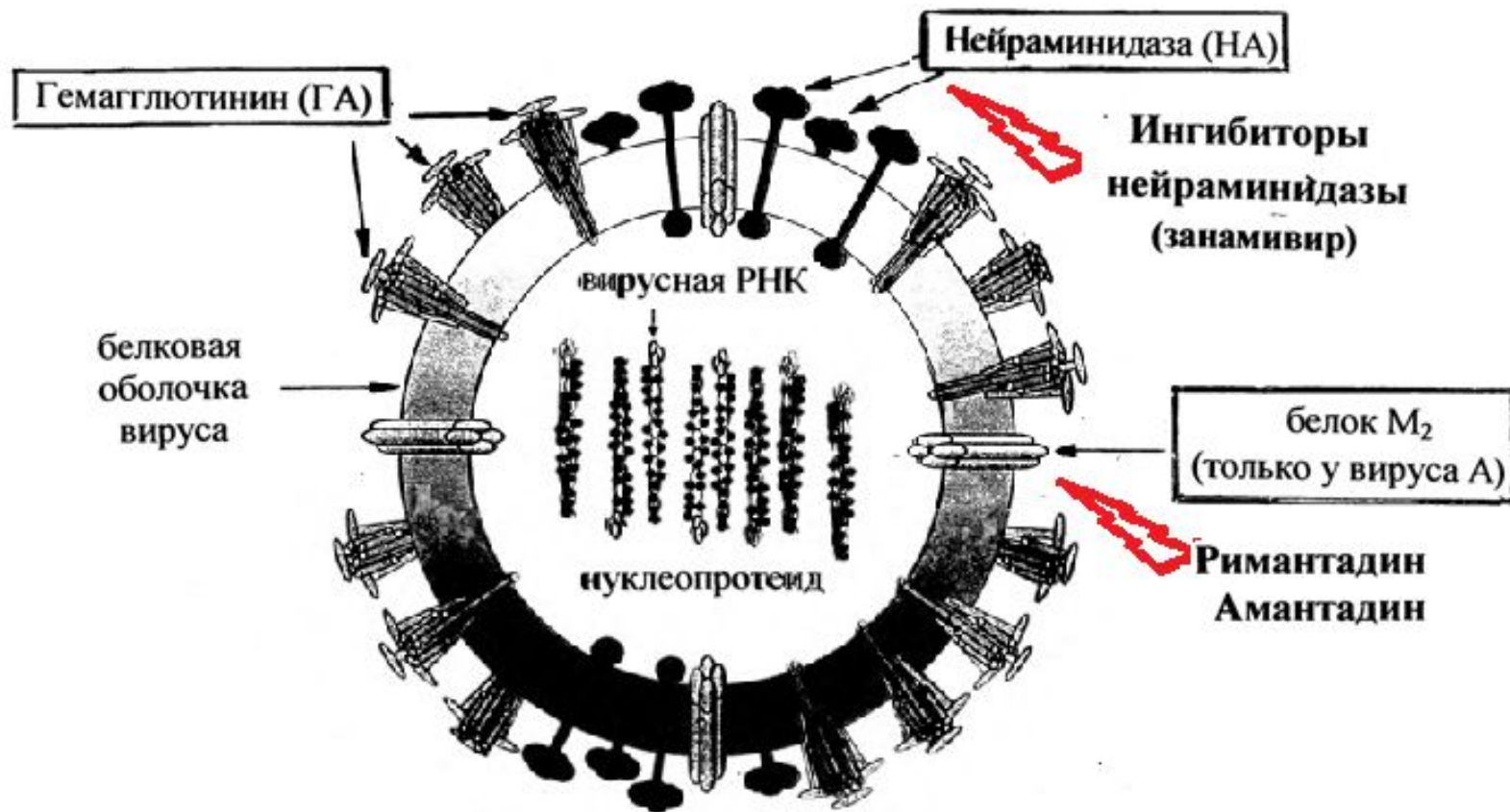
Наибольшая опасность развития резистентности ВИЧ

- $\geq 95\%$ приверженности необходимо для максимального подавления репликации вируса

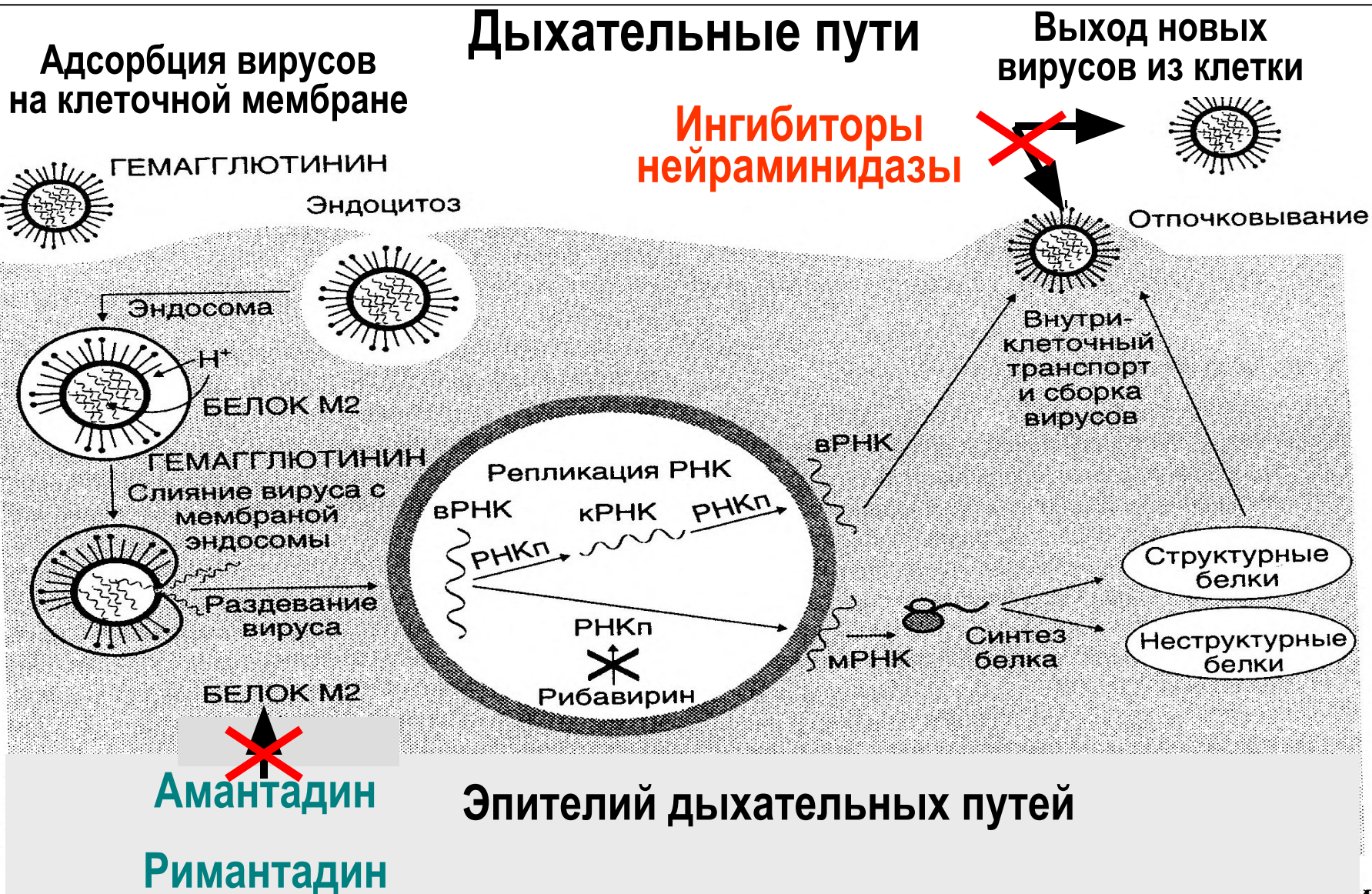
Грипп

- h Наиболее распространенное вирусное заболевание (эпидемии) с поражением верхних и нижних дыхательных путей
- h Этиология: вирус гриппа А или В
- h Путь передачи: воздушно-капельный
- h Симптомы:
 - h лихорадка 38-40°C, озноб (до 5 дней)
 - h респираторные симптомы (насморк, боль в горле, кашель),
 - h интоксикация (слабость, головная боль, боль в мышцах, снижение аппетита)
- h Осложнения:
 - h вирусная пневмония,
 - h инфекционно-токсический шок,
 - h бактериальные осложнения (пневмония, синусит, нефрит и др.)
- h Профилактика: вакцинация против гриппа

Место действия противогриппозных химиопрепаратов



Механизмы действия противогриппозных химиопрепаратов



Механизмы действия противогриппозных химиопрепаратов

<i>Препараты</i>	<i>Мишень действия</i>	<i>Влияние на фазу репродукции вируса</i>
Амантадин Римантадин	Ионные каналы для H⁺ белка M2 на поверхности вириона	Адсорбция, раздевание каспида и проникновение в ядро
Занамивир Оселтамивир	Фермент нейраминидаза на поверхности вириона	Высвобождение новых вирионов из клетки
Рибавирин	Нуклеотидный аналог для синтеза вирусных белков	Транскрипция вирусной РНК
Арбидол	Гемагглютинин на поверхности вириона	Адсорбция, раздевание каспида и проникновение в ядро

Сравнение МПК противогриппозных химиопрепаратов

Тип вирусов	МПК 50% (мкмоль/л)			
	занамивир	аман-тадин	риман-тадин	риба-вирин
Грипп А (FM/1/47)	0,004	5,3	0,62	54
Грипп А (Brasil/11/78)	0,014	7,3	0,6	32
Грипп А (Singapore/1/57)	0,014	3,2	0,45	40
Грипп А (Aichi/2/68)	0,014	4,4	-	32,5
Грипп А (Mississippi/1/85)	0,014	1,1	<0,27	10,4
Грипп В (Victoria/102/85)	0,005	>25	>25	6,1

Порог чувствительности для вируса гриппа А <0,01 мкмоль/л ,
для вируса гриппа В <0,25 мкмоль/л

Сравнительная фармакокинетика противогриппозных химиопрепаратов

<i>Препараты</i>	<i>Лек. формы</i>	<i>Биодоступность</i>	<i>T 1/2</i>	<i>Путь элиминации</i>
Амантадин	таблетки сироп	50-90%	11-15 ч	Почки в активном виде (50-90%)
Римантадин	таблетки сироп	>90%	24-36ч	Печень (метаболизм на 75%)
Занамивир	порошк. ингалатор	13% дых.пути (<5% системно)	2,5-5 ч	ЖКТ и почки в активном виде
Оселтамивир (пролекарство)	капсулы	высокая	6-10 ч	Почки в активном виде (95%)
Арбидол *	таблетки капсулы	высокая	17 ч	Печень / почки 40% в ЖКТ

* Зарегистрирован только в России

Эффективность ингибиторов нейраминидазы в клинических исследованиях

Препараты	Сокращение дней болезни	Дополнительный эффект
Оселтамивир (внутрь) 75мг х 2 р. 5 дней 150мг х 2 р. 5 дней	на 1,2 - 1,6 на 1,4	- снижение частоты осложнений на 45%; - на 3 дня раньше возврат к нормальной активности
Занамивир (ингалятор) 10 мг х 2 р. 5 дней	на 1 – 1,5	- снижение частоты осложнений на 32%; - на 3 дня раньше возврат к нормальной активности

Побочные эффекты противогриппозных химиопрепаратов

<i>Препараты</i>	<i>Побочные эффекты</i>
Амантадин	Расстройства ЦНС (5-33%) расстройства ЖКТ
Римантадин	расстройства ЖКТ
Занамивир	Осиплость голоса, заложенность носа, бронхоспазм
Оселтамивир	расстройства ЖКТ (10-15%)

Клиническая эффективность противогриппозных химиопрепаратов

Препараты	Тип вируса	Профилактика (% эффект)	Лечение (эффект)	Возраст
Амантадин	А	+ (72%)	+	> 1 года
Римантадин	А	+ (61%)	+	> 1 года
Занамивир	А и В	+ (67%)	+	> 5 лет
Оселтамивир	А и В	+ (84%)	+	> 1 года
Арбидол	А и В	+	+	> 3 лет

Рекомендации по использованию противогриппозных химиопрепаратов

- Вакцинация против гриппа эффективнее чем химиопрофилактика и химиотерапия
- Противогриппозная химиотерапия не является альтернативой вакцинации, но дополняет ее
- Амантадин не используется ввиду плохого профиля безопасности и быстрого развития резистентности
Римантадин имеет лучшую переносимость, но такой же уровень резистентности; более эффективен для профилактики (при невозможности вакцинации, при эпидемии в коллективе, семье)
- Ингибиторы нейраминидазы рекомендуются для химиотерапии гриппа больных высокого риска (старше 65 лет) и при тяжелом течении у молодых лиц (при начале терапии в первые 48 ч)

Рекомендации для профилактического применения ингибиторов нейраминидазы

- **При невозможности вакцинации или в дополнение к вакцинации (в первые 2 недели после прививки)**
- **При эпидемии в коллективе (курсом 4-8 нед с момента первого случая)**
- **При развитии случая гриппа в семье (курсом 10 дней)**

Национальные рекомендации по лечению гриппа

Страны	Категории больных	Амантадин	Занамивир	Оселтамивир
Англия	Высокий риск (взрос. и дети)	—	+	+
Германия	Высокий риск (взрос. и дети)	возможно	+ (>12 лет)	+ (>1 года)
Швеция	Высокий риск (взрослые)	—	предпочтительно	—
США	Нет государственной программы			

ИНТЕРФЕРОНЫ

- α -интерферон (В-лимфоцитарный и лимфобластный)
- β -интерферон (фибробластный)
- γ -интерферон (Т-лимфоцитарный)

Свойства лекарственных интерферонов

- Противовирусное действие
- Антипролиферативное действие
- Противоопухолевое действие
- Иммуномодулирующее действие

Механизмы противовирусного действия интерферонов

- Связывание со специфическими клеточными рецепторами, запускающими синтез белков, подавляющих вирусы
- Действие на все этапы репродукции вирусов
 - проникновение и раздевание вирусов
 - синтез вирусной РНК
 - трансляция вирусных белков
 - сборка и выход новых вирусов
- Стимуляция иммунного ответа

Лекарственные интерфероны

Человеческие (нативные)	<ul style="list-style-type: none">- лейкоцитарный интерферон-α- лимфобластный интерферон-α-n1- интерферон-β- интерферон-γ
Рекомбинантные	<ul style="list-style-type: none">- интерферон-α-2a (реаферон)- интерферон-β-1a (авонекс, ребиф)- интерферон-β-1b (бетаферон)
Пегилированные (PEG-интерферон)	<ul style="list-style-type: none">- интерферон-α-2a-пег (Пегасис)- интерферон-α-2b-пег (ПегИнтрон)

Фармакокинетика интерферонов

- Разрушаются в ЖКТ
- Всасывание при п/к и в/м введении – 80%
- T_{max} – через 4-8 ч, длительность – до 24 ч,
- $T_{1/2}=40$ мин, у PEG-интерферонов - $T_{1/2}=50-70$ ч
- Эффект удерживается более длительно
(макс.эффект –через 24 ч, длительность – до 4-6 суток)
- Метаболизм в печени и почках

Побочные эффекты интерферонов

- Гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, головная боль, миалгия, артралгия)
- Угнетение кроветворения (нейтропения, тромбоцитопения)
- Расстройство ЦНС (сонливость, нарушение сознания, астения)
- Аутоиммунные нарушения (тиреоидит)
- Гипотония, тахикардия
- Алопеция

Клиническое применение интерферонов

- Вирусный гепатит В,С (лечение)
- Папилломы (лечение)
- Герпесвирусные инфекции (дополнительные средства)
- ВИЧ (дополнительные средства)
- Злокачественные новообразования
- Рассеянный склероз

Вирусные гепатиты В и С

- h Вирусное заболевание с преимущественным поражением печени
- h Этиология: вирус гепатита В или С
- h Путь передачи: контактный через слизистые оболочки и биологические жидкости (слюна, сперма, кровь)
- h Симптомы:
 - h безжелтушный период 1-2 нед: повышение Т°С 37.2-37.5, диспепсия (тошнота, рвота), респираторные симптомы (насморк, боль в горле), интоксикация (слабость, утомляемость, сонливость, головная боль, миалгия)
 - h желтушный период 3-4 мес: темная моча, желтуха слизистых и склер, кожных покровов, боль в правом подреберье
- h Маркеры: трансаминазы (АСТ, АЛТ)
 - h при гепатите В - НВsAg, НВеAg, ДНК к вирусу
 - h при гепатите С - РНК к вирусу
- h Исход: выздоровление в 75% - геп.В, хронизация до 80% - гепатит С
- h Осложнения: печеночная недостаточность, цирроз печени, карцинома
- h Профилактика: вакцинация против гепатита В (плановая, экстренная)

Цели лечения вирусных гепатитов

- Увеличение продолжительности жизни больных
- Подавление репликации вируса, снижение вирусной нагрузки
- Уменьшение активности воспалительного процесса
- Предупреждение развития осложнений (цирроза печени, карциномы и др.)

Одобрённые препараты для лечения вирусного гепатита В

- **α-интерферон (1991 г.)**
- **Ламивудин (1998 г.)**
- **Адефовир дипивоксил (2002 г.)**
- **Пег-интерферон (2005 г.)**
- **Энтекавир (2005 г.)**
- **Телбивудин (2006 г.)**
- **Тенофовир (2008 г.)**

Противовирусные средства для лечения вирусного гепатита В

Монотерапия

- **α-интерферон** * (в течении 6-12 месяцев)
 - 5-6 млн МЕ 6 раз/нед. п/к
 - 9-10 млн МЕ 3 раз/нед. п/к
- **Ламивудин** 100 мг/сут 1 раз внутрь (не менее 1 года)
- **Энтекавир** 100-500 мг/сут 1 раз внутрь (не менее 1 года)
- **Телбивудин** 600 мг/сут 1 раз внутрь (не менее 1 года)

* Возможно применение Пег-интерферона

Одобрённые препараты для лечения вирусного гепатита С

- **α-интерферон**
(α-2в-интерферон, α-2а-интерферон)
- **Пег-интерферон**
- **Рибавирин**

Противовирусные средства для лечения вирусного гепатита С

Комбинации:

- **α -интерферон + рибавирин 1000-1200 мг/сут**
- **ПЕГ-интерферон 2 α 180 мкг 1 раз/нед. п/к + рибавирин**
- **ПЕГ-интерферон 2 β 1,5 мкг/кг 1 раз/нед. п/к + рибавирин**

Критерии эффективности противовирусной терапии при вирусных гепатитах

- **Биохимический ответ**
 - нормализация АЛТ
- **Вирусологический ответ**
 - снижение вирусной нагрузки
 - исчезновение маркеров репликации вирусов
 - элиминация HBV DNA или HCV RNA
- **Цитологический ответ**
 - улучшение морфологии печени при биопсии

Эффективность противовирусной терапии при вирусном гепатите В (через 1 год)

Препараты	Частота стойкого вирусологического ответа
Интерферон-α Пег-интерферон-α-2а	до 40%
Ламивудин*	50-70%
Энтекавир	90%
Телбивудин	82%

* Наибольший эффект в дозе 100 мг

Han SHB. Drugs 2006

Эффективность противовирусной терапии при вирусном гепатите С

Препараты	Частота стойкого вирусологического ответа		
	1 генотип HCV	2-3 генотип HCV	Общая
α-Интерферон	11-17%	30-40%	6-15% ПЕГ – 39%
α-Интерферон + рибавирин	33-42%	80%	40-60%
Пег-интерферон α + рибавирин	39-59%	88%	50-70%