

Противовирусные средства

Лекция №15



Противовирусные средства – это группа ЛС, обладающие способностью препятствовать развитию вирусной инфекции в макроорганизме.

- Вирусы – внутриклеточные паразиты, не имеющие ни оболочек, ни ферментных систем. Они состоят из РНК или из ДНК. Поэтому лечение вирусных инфекций имеет ряд особенностей. Многие препараты, обладающие вирусоцидным действием в эксперименте, в клинических условиях бывают неэффективны



Трудности противовирусной терапии

- Вирусы являются облигатными внутриклеточными паразитами. Оказать на них влияние с помощью противовирусных средств, не повредив клетки макроорганизма, практически не возможно. В большинстве случаев применение противовирусных средств малоэффективно, а опасность возникновения нежелательных эффектов велика.
- Вирусы могут паразитировать в цитоплазме клеток или в ядре. Средства, влияющие на цитоплазматические вирусы, неэффективны при локализации паразита в ядре, и наоборот. Поэтому имеется большая избирательность в действии отдельных препаратов.
- Первые клинические проявления большинства вирусных заболеваний появляются только после роста и размножения вирусов в организме. Механизм противовирусного действия препаратов предусматривает в большинстве случаев угнетение размножения вирусов. В связи с чем, возникает необходимость фармакотерапии задолго до появления клинических симптомов заболевания, что практически невозможно.



Классификация противовирусных средств:

1. Синтетического происхождения:

- **Аналоги пуринов и пиримидинов** – ацикловир, ганцикловир, рибавирин, видарабин, идоксуридин.
- **Дидезоксинуклеотиды** – зидовудин, дидзоксицитизин, дидезоксиинозин.
- **Адамантанамины** – амантадин, ремантадин, мадинтан, тромантадин.
- **Фосфоноформиаты** – фоскарнет, фосфорноуксусная кислота.
- **Производ-е тиосемикарбазона** – метисазон
- **Пентады** – санквинавир
- **Производ-е оксолиниевой к-ты** – оксолиниевая мазь.

2. Биогенного происхождения:

- **Иммуноглобулины** - иммуноглобулин, интраглобин, гамимун, пентаглобин, сандоглобулин, гистаглобулин, цитотект.
- **Интерфероны:**
- α - (лейкоцитарный): - *рекомбинантный* – интрон-А, роферон-А, алферон, вэллферон, реальдирон; - *синтетический* – полудан;
- β - (фибробластный): - *рекомбинантный* - ребиф, фрон; - *синтетический* – бетаферон;
- γ - (Т-лейкоцитарный) – гаммаферон, иммуноферон.
- **Антибиотики** – пурамицин, рифампицин



Механизмы действия противовирусных средств:

- Аналоги пуринов и пиримидинов – тормозят репликацию вируса, угнетая ДНК-полимеразу ⇒ прекращается синтез ДНК вируса;
- Дидезоксинуклеотиды – угнетают обратную транскриптазу ⇒ прекращается синтез ДНК ⇒ прекращается репликация вируса;
- Адамантанамины – повышают рН эндосом ⇒ снижается ацидификация в вакуолях ⇒ блокируется слияние вирусной оболочки с мембраной эндосом клеток хозяина ⇒ снижается абсорбция и проникновение вируса ⇒ прерывается передача вирусного генетического материала в цитоплазму клеток хозяина;
- Фосфоноформиаты – ингибируют фосфорилирование пуринов ⇒ угнетается активность ДНК-полимеразы ⇒ дефектуется синтез ДНК вируса;
- Производ-е тиосемикарбазона – угнетают синтез «поздних» белков оболочки вирусных частиц;
- Иммуноглобулины – содержат антитела к поверхностным антигенам вируса ⇒ препятствуют входу вируса в клетку хозяина;
- Интерфероны – индуцируют рибосомальные ферменты клеток хозяина: протеинкиназу ⇒ наруш-ся начальный этап построения пептидной цепи вируса;
олигоизаденилатсинтетазу ⇒ активируется РНК-аза ⇒ деградируется вирусная и-РНК;
фосфодиэстеразу ⇒ разрушает конечные нуклеотиды т-РНК ⇒ тормозится продукция вируса.
- Антибиотики – нарушают сборку покрытых оболочкой «зрелых» вирусных частиц на стадии формирования оболочки.



Характеристика препаратов.

- **Ацикловир** (зовиракс, вирулекс) при попадании в организм превращается в активную форму – трифосфат нуклеозид – который ингибирует синтез ДНК. Ответственный за этот процесс фермент тиминкиназа присутствует как в вирусных, так и в клетках человека, но вирусная форма фермента связывается с ацикловиром более активно и образует трифосфат в 1млн.раз быстрее, чем с аналогичным ферментом клеток хозяина.
- **Ганцикловир** высокоэффективен в отношении цитомегаловирусов. Применяется внутрь. Нежелательные эффекты: гематотоксичность, энцефалопатия, иммунодепрессия, повреждение репродуктивной функции, мутагенность, тератогенность, канцерогенность.
Препарат применяется местно, внутрь и внутривенно при системной герпетической инфекции и ветряной оспе. Существенно снижает летальность от герпетической инфекции и ее неврологические осложнения.
- **Рибавирин** (вирозол) – аналог пуриновых нуклеозидов, тормозит репликацию многих РНК-вирусов (миксо-, арено-, ретровирусов). Применение препарата может сопровождаться рвотой, анемией, ретикулоцитозом, появлением сыпи, конъюнктивитом, повышенной возбудимостью. Обладает тератогенным действием.



- **Идоксуридин** (керецид) – аналог тимидина, который, встраиваясь в ДНК вируса его заменяет, предотвращая процесс мультпликации, при этом препарат не избирателен – он действует как на клетки инфицированные вирусом, так и на окружающие клетки, особенно если вирусная инфекция локализована в косном мозге, печени и почках. Его токсичность препятствует системному применению, но он эффективен при местном использовании. Применяют при герпетической инфекции глаз.

При назначении идоксуридина местно может появиться покраснение кожи с везикулезными высыпаниями, которые можно принять за очаги вирусной инфекции, на самом деле, это местнораздражающая реакция, вызванная высвобождением гистамина под действием идоксуридина.

- **Метисазон** (марборан) эффективен в отношении вируса оспы. Назначают препарат внутрь. Применяют для профилактики натуральной оспы и уменьшения осложнений при противооспенной вакцинации. Противопоказан при тяжелых заболеваниях печени, почек, ЖКТ.
- **Зидовудин** (азидотимидин) применяется при синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД) – ВИЧ-инфекции человека. После проникновения лимфотропного РНК-содержащего вируса иммунодефицита человека в лимфоцит происходит синтез вирусной ДНК на матрице под влиянием обратной транскриптазы, что приводит к повреждению лимфоцитов. Механизм действия азидотимидина заключается в блокаде названного фермента. В основном он эффективен у носителей вируса до появления признаков заболевания. Побочные эффекты: микроцитарная анемия, нейтропения, лейкопения, гепатомегалия, головная боль, извращение вкуса, диарея, миалгия, гипертермия, озноб, кардиалгия, депрессия.



Интерферон

- Помимо противовирусного и противомикробного действий способен активировать сниженный иммунитет (повышает фагоцитарную активность макрофагов и спонтанную токсичность натуральных киллеров), вызывать противоопухолевый эффект, влиять на многие функции организма, в том числе на функции центральной нервной системы.
- **В клинике используют следующие препараты:** - α -2A-интерфероны: реаферон, роферон; - α -2B-интерфероны: нитрон-А, инрек, виферон; - α -2C-интерфероны: бирофор, эгиферон, велферон; - β -интерфероны: бетасерон, фрон; - γ -интерфероны: гаммаферон, иммуноферон.
- **Применяют** для профилактики и лечения гриппа, а также других вирусных респираторных заболеваний, для лечения вирусных гепатитов.
- При парентеральном же введении могут возникнуть: лихорадка, головная боль, миалгия, снижение артериального давления, аритмия, тахикардия, желудочковая экстрасистолия, нарушения кровотока и функции центральной нервной системы в виде вялости, утомляемости, ухудшения аппетита, рвоты.



Интерфероногены

- Интерфероногены стимулируют образование собственного интерферона в соответствующих тканях организма, что очень важно, так как он обладает строгой видо- и тканеспецифичностью, не обладают антигенностью.
- **Полудан** (полиаденил-уридиловая кислота). Его используют при вирусных заболеваниях глаз. Вводят под конъюнктиву или назначают в виде глазных капель.
- Другие синтетические интерфероногены: **неовир, циклоферон, амиксин**. Их спектр действия значительно шире. Эти препараты применяют с целью профилактики и лечения тяжелых форм гриппа и ОРВИ, вирусных гепатитов, энцефалитов герпетической и арбовирусной этиологии.



- Спасибо за внимание

