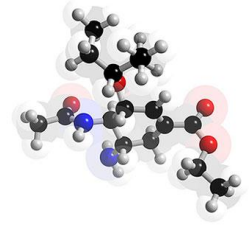
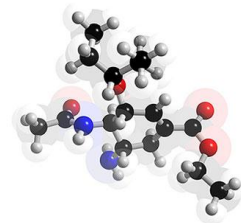


ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ





- Противовирусные препараты — соединения природного или синтетического происхождения, применяющиеся для лечения и профилактики вирусных инфекций.
- Вирусы, как и бактерии, могут приобретать резистентность к противовирусным химиопрепаратам.

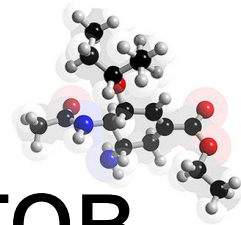


По химическому составу и механизму действия противовирусные средства разделяются на три группы:

- химиопрепараты;
- интерфероны;
- индукторы интерферонов.

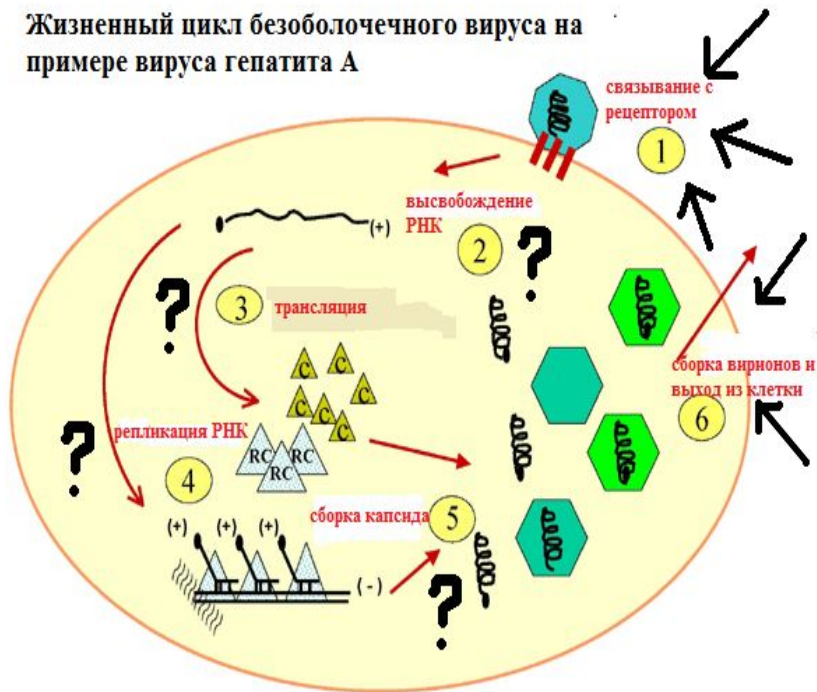


Механизмы действия

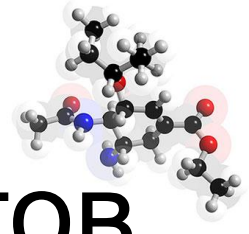


противовирусных препаратов

Жизненный цикл безоболочечного вируса на примере вируса гепатита А

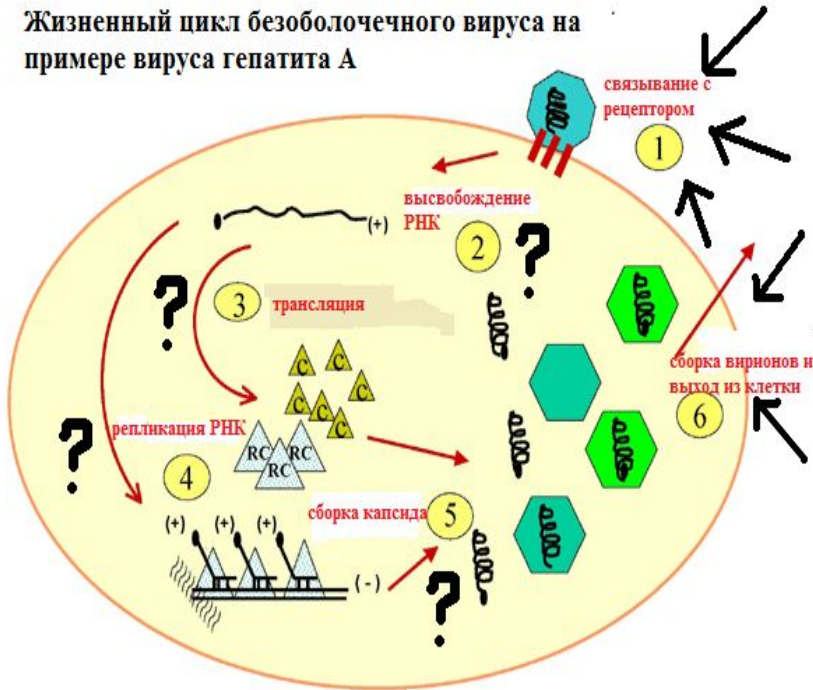


- На стадии заражения вирус адсорбируется на клеточной мембране и проникает в клетку - препараты, нарушающие этот процесс: *растворимые ложные рецепторы, антитела к мембранным рецепторам, ингибиторы слияния вируса с клеточной мембраной*
- На стадии пенетрации вируса, когда происходит депротенинизация вириона и «раздевание» нуклеопротеида - *блокаторы ионных каналов и стабилизаторы капсида.*

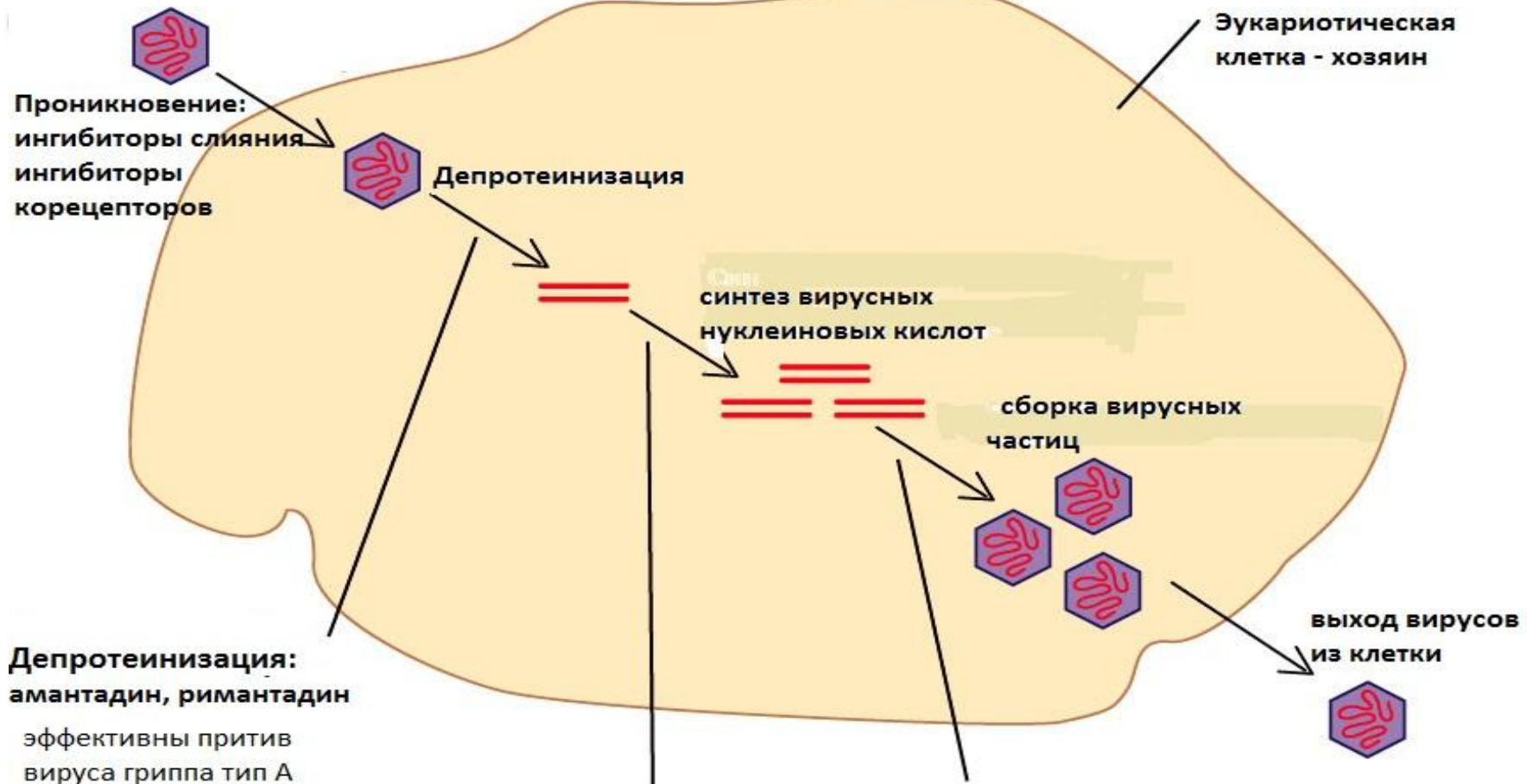


Механизмы действия противовирусных препаратов

Жизненный цикл безоболочечного вируса на примере вируса гепатита А



- Внутриклеточный синтез вирусных компонентов:
- *ингибиторы вирусных ДНК-полимераз, РНК-полимераз, обратной транскриптазы, геликазы, праймазы, интегразы.*
- Подавление синтеза вирусных белков: *интерфероны (ИФН), антисмысловые олигонуклеотиды, рибозимы и ингибиторы регуляторных белков.*
- На протеолитическое расщепление первичного полипротеина действуют *ингибиторы протеазы.*
- *ИФН и ингибиторы структурных белков* активно воздействует на **сборку вируса.**
- Заключительный этап репликационного цикла включает **выход дочерних вирионов из клетки и гибель инфицированной клетки-хозяина:** *ингибиторы нейраминидазы, противовирусные антитела и цитотоксические лимфоциты.*



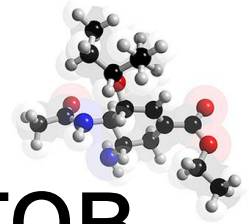
Депротенизация:
амантадин, римантадин
эффективны против
вируса гриппа тип А

Синтез нуклеиновых кислот:
нуклеозидные аналоги
ненуклеозидные аналоги - ингибиторы
полимераз
ненуклеозидные аналоги - ингибиторы
обратной транскриптазы

Сборка и выход вируса:
ингибиторы протеаз (ВИЧ)
ингибиторы нейраминидазы (грипп А)



Классификация

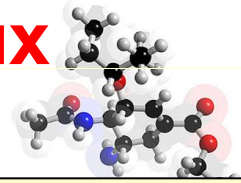


противовирусных препаратов

Группа	Препараты
<u>Противогерпетические</u>	<u>Ацикловир</u> Ацикловир, <u>Валацикловир</u> Ацикловир, Валацикловир, <u>Пенцикловир</u> Ацикловир, Валацикловир, Пенцикловир, <u>Фамцикловир</u>
<u>Противоцитомегаловирусные</u>	<u>Ганцикловир</u> Ганцикловир, <u>Фоскарнет</u>
<u>Противогриппозные</u> Блокаторы M ₂ -каналов Ингибиторы нейраминидазы	Арбидол, <u>Амантадин</u> Арбидол, Амантадин, <u>Римантадин</u> , Альгирем <u>Занамивир</u> <u>Озельтамивир</u>
<u>С расширенным спектром</u>	<u>Рибавирин</u>



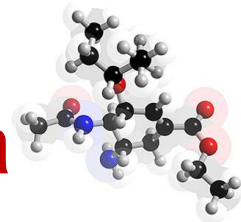
Классификация противовирусных препаратов



препарат	вирусы	Химическая природа	мишень
Vidarabine	Herpesviruses	Nucleoside analogue	Вирусная полимераза
Acyclovir	Herpes simplex (HSV)	Nucleoside analogue	Вирусная полимераза
Gancyclovir and Valcyte™ (valganciclovir)	Cytomegalovirus (CMV)	Nucleoside analogue	Вирусная полимераза
Nucleoside-analog reverse transcriptase inhibitors (NRTI): AZT (Zidovudine), ddI (Didanosine), ddC (Zalcitabine), d4T (Stavudine), 3TC (Lamivudine)	Retroviruses (HIV)	Nucleoside analogue	Обратная транскриптаза
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI): Nevirapine, Delavirdine	Retroviruses (HIV)	Nucleoside analogue	Обратная транскриптаза
Protease Inhibitors: Saquinavir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir	HIV	Peptide analogue	HIV протеаза
Ribavirin	Broad spectrum: HCV, HSV, measles, mumps, Lassa fever	Triazole carboxamide	RNA mutagen
Amantadine / Rimantadine	Influenza A strains	Tricyclic amine	Matrix protein / haemagglutinin
Relenza and Tamiflu	Influenza strains A and B	Neuraminic acid mimetic	Neuraminidase Inhibitor
Pleconaril	Picornaviruses	Small cyclic	Blocks attachment and uncoating
Interferons	Hepatitis B and C	Protein	Cell defense proteins activated



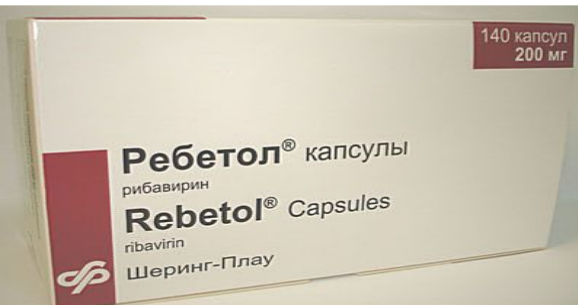
Препараты расширенного спектра



Рибавирин

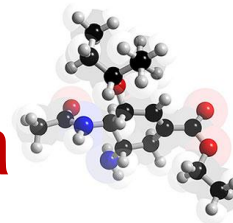
Синтетический препарат, близкий по структуре к нуклеотиду гуанозину.

Механизм действия	Механизм противовирусного действия до конца не выяснен. Предполагается, что рибавирин вызывает уменьшение внутриклеточного пула гуанозина трифосфата и, таким образом, опосредованно понижает синтез нуклеиновых кислот вирусов.
Спектр активности	Обладает широким спектром активности в отношении многих ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Клиническое значение имеет активность против РС-вируса, а также вирусов, вызывающих лихорадку Ласа, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом и гепатит С (в комбинации с интерфероном- α).





Препараты расширенного спектра



Ламивудин

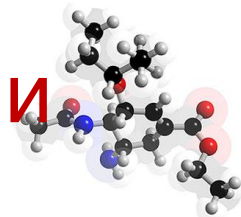
Ламивудин является синтетическим аналогом нуклеозида дезоксицитидина.

Механизм действия	В клетках, пораженных вирусом, активируется, превращаясь в ламивудина трифосфат, который ингибирует ДНК-полимеразу вируса гепатита В (ВГВ) и обратную транскриптазу вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)
Спектр активности	Клиническое значение имеет активность против ВИЧ и ВГВ. При монотерапии может довольно быстро развиваться резистентность к ламивудину как ВГВ, так и ВИЧ





Основные препараты для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ

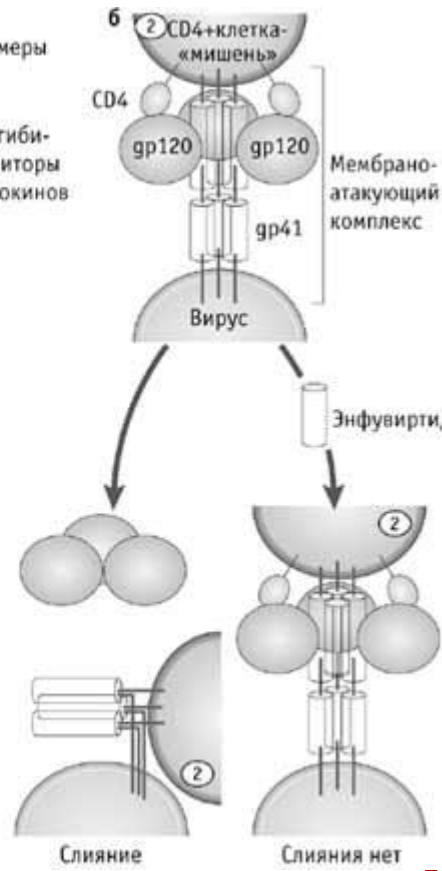
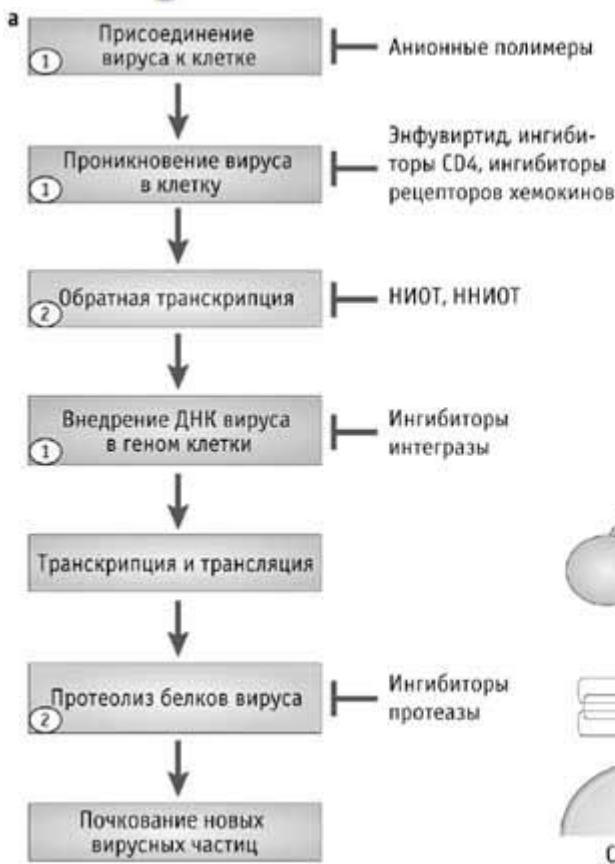
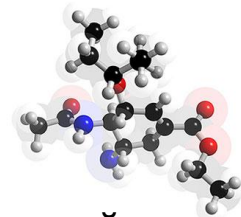


Группы лекарственных средств	Механизм действия	Препараты
Этиотропные средства	Блокаторы ионного канала	Ремантадин Орвирем
	Специфический шаперон ГА	Арбидол
	Ингибиторы нейраминидазы	Тамифлю Реленза Перамивир
	Ингибиторы NP- белка (Нарушает синтез и созревание полифункционального RNP-белка, препятствуя образованию вируса и его проникновению в ядро клетки)	Ингавирин
Препараты интерферона	Блокада трансляции вирусных мРНК, презентация вирусных антигенов	Рекомбинантные альфа/гамма интерфероны
Индукторы интерферонов	Включение синтеза эндогенных интерферонов	Циклоферон, кагоцел, амиксин





Антиретровирусные препараты

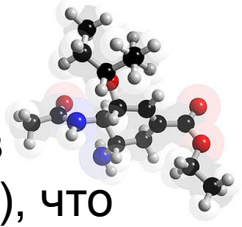


В зависимости от принципа действия противоретровирусные препараты делятся на классы:

- ❖ ингибиторы обратной транскриптазы (нуклеозидные – НИОТ) : азидотимидин (зидовудин, ретровир, тимозид); ламивудин и др.
- ❖ ингибиторы обратной транскриптазы (ненуклеозидные – ННИОТ) : эфавиренц, делавирдин, невирапин
- ❖ ингибиторы обратной транскриптазы нуклеотидные: тенофовир
- ❖ Ингибиторы протеазы (ИП): индинавир, саквинавир, ампренавир, лопинавир/ритонавир, нелфинавир
- ❖ Ингибиторы слияния/проникновения (ИС): энфувиртид
- ❖ Ингибиторы интегразы (ИИ): Маравирок



Механизм действия:



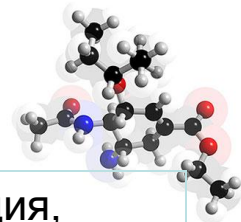
- **НИОТ.** В основе структуры всех НИОТ лежит один из аналогов природного нуклеозида (тимидин, аденин, цитидин или гуанин), что обуславливает общее свойство метаболитов каждого их препаратов блокировать обратную транскриптазу ВИЧ и избирательно ингибировать репликацию вирусной ДНК.
- **ННИОТ** вызывают разрушение каталитического участка обратной транскриптазы ВИЧ-1. Блокируют активность РНК- и ДНК-зависимой полимеразы.
- **ИП** блокируют активный центр фермента протеазы и нарушают образование белков вирусного капсида. В результате угнетения активности ВИЧ-протеазы формируются незрелые вирусные частицы, неспособные к инфицированию других клеток.
- **Ингибиторы слияния** специфически связываясь с гликопротеидом gp41 ВИЧ-1 вне клетки и ингибируя его структурную реаранжировку, блокируют проникновение вируса внутрь CD4 клеток.

Спектр активности:

Клиническое значение имеет активность НИОТ, ИП в отношении ВИЧ-1 и ВИЧ-2. ННИОТ и ингибиторы слияния активны только против ВИЧ-1; против ВИЧ-2 препараты данных групп неактивны.

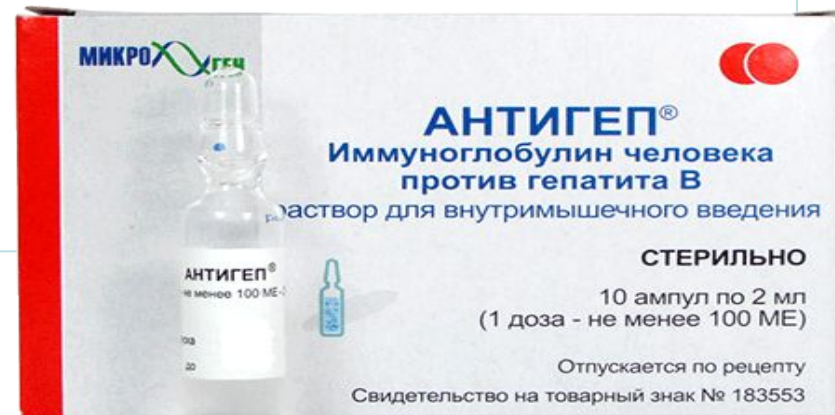


Препараты иммуноглобулинов



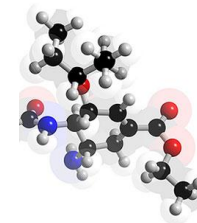
- **Иммуноглобулин нормальный** (донорский), в/м - белковая фракция, выделенная из донорской сыворотки, содержит антитела против вирусов гепатита А, кори, гриппа, полиомиелита, а также против возбудителей бактериальных инфекций
- **ОКТАГАМ**, в/в 5% р-р - нормальный IgG человека, снижает вирусную нагрузку. Показания: первичные и вторичные иммунодефициты
- **АНТИГЕП** - Ig человека против вируса гепатита В, содержит антитела к HbsAg. Экстренная профилактика гепатита В у детей и взрослых
- **ИНТРАГЛОБИН**, в/в 5% р-р - Ig человека с пятью степенями вирусинактивации. Доказан эффект при СПИДе, а также при СКВ. **Механизм:** контроль активности Т- и В-клеток, нейтрофилов, моноцитов, удаление инфицированных клеток (АЗКЦ).
- **ЦИТОТЕКТ**, в/в - Ig человека с повышенным содержанием антител против ЦМВ. Терапия ЦМВ инфекции у новорожденных и детей раннего возраста.

□





Иммуноглобулины человека



Иммуноглобулины человека для внутримышечного введения

- Иммуноглобулин человека нормальный
- Иммуноглобулин человека противоаллергический
- Иммуноглобулин человека противооспенный
- Иммуноглобулин антирабический из сыворотки крови человека
- Антигеп - Иммуноглобулин человека против гепатита В
- Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита
- Иммуноглобулин человека антистафилококковый
- Иммуноглобулин человека противостолбнячный
- Иммуноглобулин противостолбнячный из сыворотки крови человека

для внутривенного и энтерального введения

- Иммуноглобулин человека нормальный
- Иммуновенин, иммуноглобулин человека нормальный
- Гамунакс, иммуноглобулин человека нормальный, очищенный хроматографически
- Иммуноглобулиновый комплексный препарат для энтерального применения (КИП)
- Интраглобин, иммуноглобулин человека нормальный
- Интратект, иммуноглобулин человека нормальный
- Неогепатект
- НеоЦитотект
- Пентаглобин
- Цитотект



Иммуновенин
«Иммунопрепарат»
ФГУП «НПО «Микроген»
МЗ РФ, г. Уфа)



Хумаглобин
(Human Serum Production
and Medicine
Manufacturing CoLtd,
Венгрия)



Пентаглобин (Biotest
Pharma GmbH, Германия)



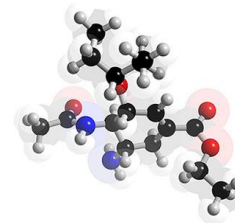
Иммуномодуляторы



- ❑ Иммуномодуляторы — это лекарства, обладающие иммуноактивностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту).
- ❑ Как правило, их назначение не рекомендуется при острых процессах, так как это может утяжелить их течение. Например, при вирусной инфекции активация Т-киллеров может привести к фатальному исходу из-за массивного разрушения тканей, инфицированных вирусом.
- ❑ Исключением из этого правила является полиоксидоний.
- ❑ **ПОЛИОКСИДОНИЙ** усиливает активность НК-клеток, продукцию антител.
Показания: хронические вирусные и бактериальные процессы.
- ❑ **ТРАНСФЕР ФАКТОР** -пептидные молекулы размером 1000-10000 дальтон, состоящие из 44 аминокислот, вырабатываются в белых клетках крови и относятся к цитокинам. **ТФ** – сигнальные молекулы-коммуникаторы, которые "обучают" и "тренируют" незрелые иммунные клетки, подготавливая их к отражению угрозы.
- ❑ **ТИМОГЕН** - получен из экстракта вилочковой железы **Показания:** острые и хронические вирус. и бакт. инфекции. Профилактика гриппа в сочетании с индукторами интерферона
- ❑ **ГЕПОН** per os: при гепатитах, при лечении инфекции ротоглотки, кандидозе – местно. Активный компонент – синтетический пептид (Thr-Glu-Lys-Arg-Val). **Показания:** вирусные гепатиты В и С, острые и рецидив. инфекц. процессы, в частности, при иммунодефицитах.



Интерфероны

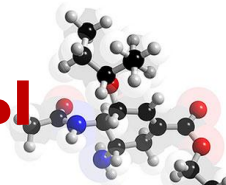


- По типу действующего вещества (классу интерферона) различают препараты **α -**, **β -** и **γ -интерферонов**,
- по способу получения – на препараты **естественных** (экстракты из биологических сред добровольцев или тканевой жидкости культур человеческих клеток, стимулированных к продукции этих цитокинов) и **рекомбинантных** интерферонов (продукты синтетической деятельности некоторых микробов, чаще всего – *E. coli*, в геном которых генно-инженерным способом встроено ген того или иного человеческого интерферона).
- **Препараты естественных интерферонов** высокоактивны, однако дорого стоят, что обусловлено трудоёмкостью их получения, плохо хранятся, содержат большое количество дополнительных молекул, что повышает их реактогенность, а также могут быть источниками микробного заражения (при нарушении поддержания условий стерильности препарата).
- **Препараты рекомбинантных интерферонов** имеют более узкий терапевтический эффект, однако являются сравнительно дешёвыми, хорошо хранятся, не содержат большого количества дополнительных молекул и не представляют опасности в плане микробного заражения.

Таблица 1. Биологические эффекты интерферонов (M. Moore, M. Dawson)

Эффекты интерферонов	
Подавление	Усиление
Репродукция вирусов в клетках	Фагоцитарная активность макрофагов
Размножение хламидий, риккетсий	Цитотоксичность естественных киллерных клеток (ЕКК), ЦТЛф
Пролиферация клеток	Продукция ИНФН
Дифференцировка клеток	Экспрессия антигенов клеточной мембраны
Подвижность клеток в культуре	Адгезивность клеток
Синтез ДНК и белка	Продукция простагландина E
Чувствительность клеток-мишеней к ЕЕК	
Апoptoобразование, реакция гиперчувствительности замедленного типа, фиксация комплемента, кожная анафилаксия	

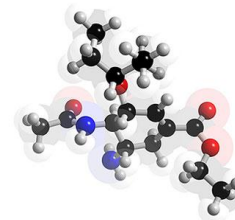
Интерфероны



Типы ИФН	Препараты
1. Естественные:	
α -ИФН	лейкоцитарный ИФН человека, эгиферон, виллферон, лейкинферон
β -ИФН	фибробластный ИФН человека, ферон
γ -ИФН	иммунный ИФН человека
2. Рекомбинантные:	
α_{2a}	реаферон, роферон А, виферон, реальдирон, лаферобион, лаферон
α_{2b}	интрон А, инрек
α_{2c}	берофор
β	бетаферон, ребиф, авонекс, бетабиоферон
γ	рекомбинантный γ -ИФН, ингарон, имукин, гаммаферон

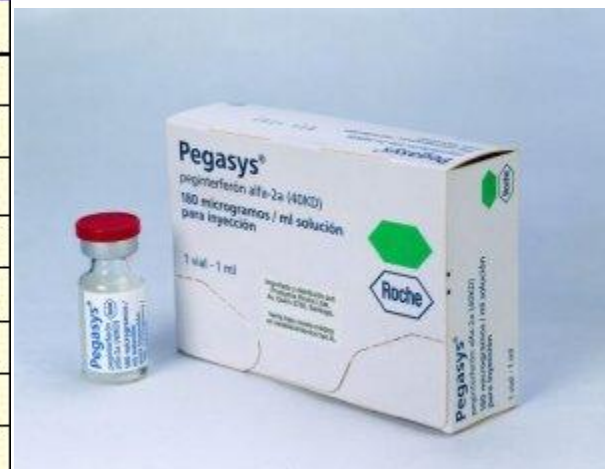


Интерфероны



Препараты группы интерферона для лечения ВГ

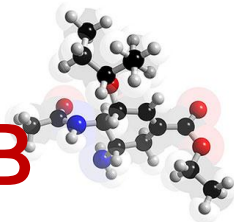
Непатентованное название	Торговое название	Страна и фирма-изготовитель
Интерферон альфа	Реаферон-ЕС	Вектор-Медика ЗАО, Россия
Интерферон альфа-2а	Роферон-А	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария
	Интераль	ГНИИ ОЧБ СПб, Россия
Интерферон альфа-2b	Альфаферона	Фармаклон НПП, Россия
	Интрон А	Шеринг-Плау, США
	Реальдирон	Тева, Израиль
	Эберон альфа Р	Центр геной инженерии и биотехнологии, Куба
Интерферон альфа натуральный из нормальных лейкоцитов человека	Альфаферон	Альфа Вассерман, Италия
Пэгинтерферон альфа-2а	Пегасис	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария
Пэгинтерферон альфа-2b	ПегИнтрон	Шеринг-Плау, США



- **Пегилированные формы α -интерферонов**(пегинтрон, пегасис и др.) - препараты с **продолжительным действием**, что достигается путём конъюгации молекулы интерферона с полиэтиленгликолем.
- Пегилированные интерфероны используются 1 раз в 5-7 сут, что может предоставить преимущества при лечении пациентов
- Однако в целом эффективность пегилированных интерферонов ниже, чем аналогичных препаратов короткого действия



Индукторы интерферонов



- Индукторы интерферона представляют собой группу высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, способных вызвать образование интерферона в организме больного.

<i>Химическая природа</i>	<i>Препараты</i>
А. Синтетические соединения:	
1. Низкомолекулярные (ароматические углеводороды)	
- флюореноны	амиксин, ловамакс
- акриданоны	камедон, циклоферон, неовир
2. Полимеры (дсРНК)	
- поли(А):поли(У)	полудан
- поли(Г):поли(С)	полигуацил
- поли(И):поли(Ц)	амплиген
Б. Природные соединения:	
1. Низкомолекулярные	
- полифенолы (производные госсипола)	кагоцел, мегасин, саврац, рагосин
2. Полимеры	
- двухспиральная РНК	ларифан, ридостин



