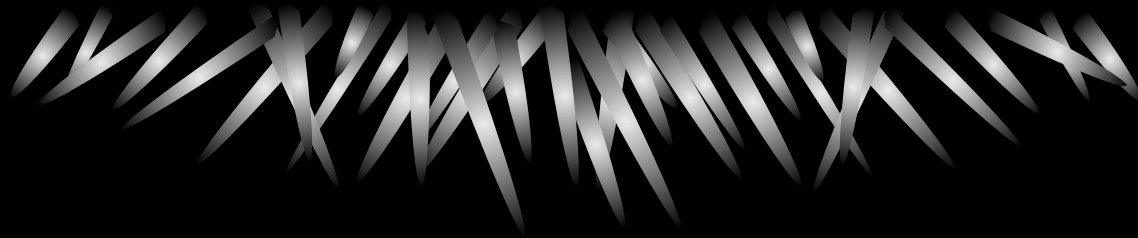


Противовирусные препараты



Противовирусные препараты




*Подавление возбудителя
Стимуляция защитных сил
Коррекция функциональных нарушений*



ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

- Химиопрепараты
- Интерфероны
- Индукторы интерферонов
- Иммуномодуляторы

Механизм действия противовирусных средств



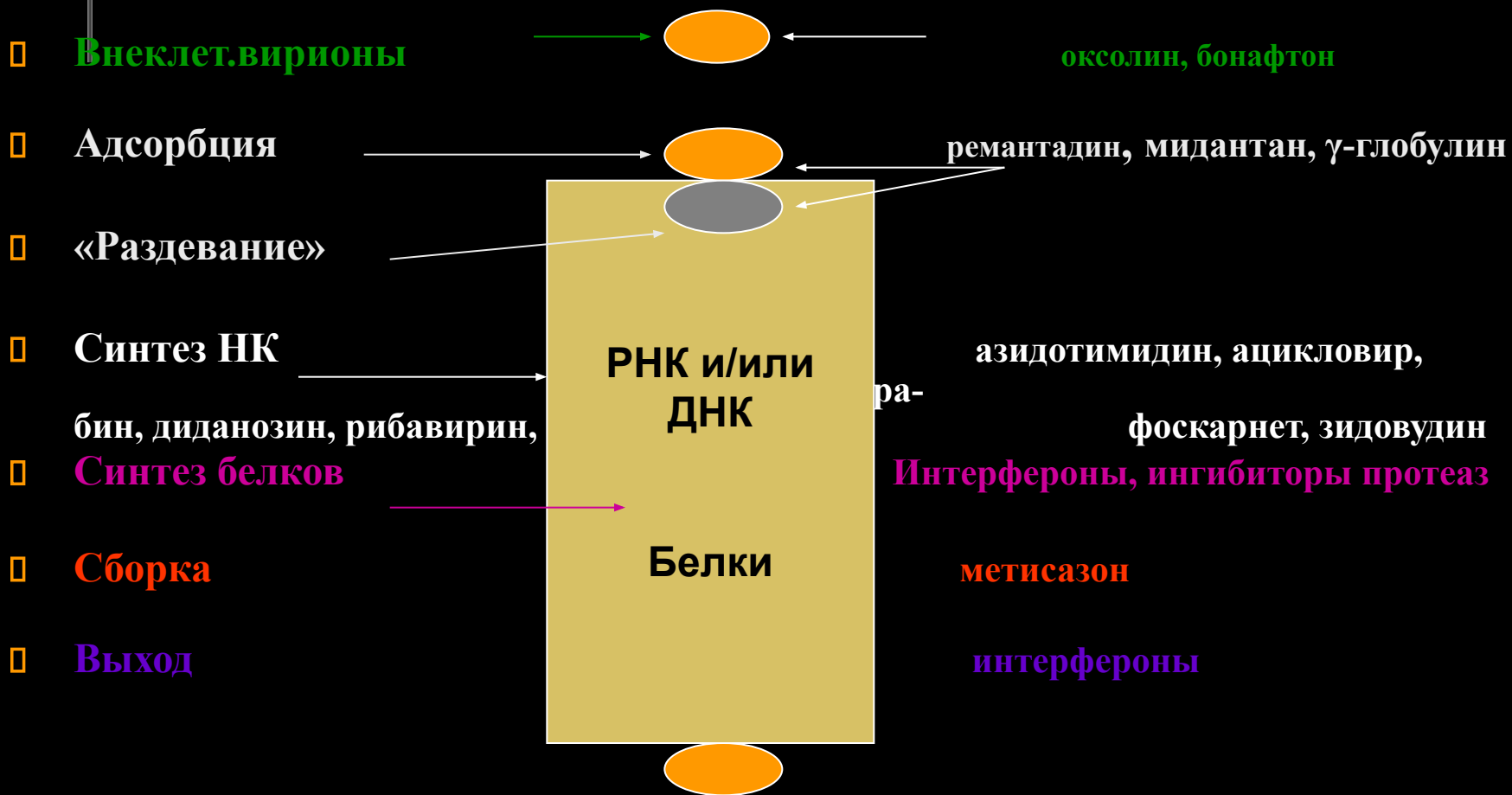
Избирательное подавление отдельных звеньев репродукции вирусов без существенного нарушения жизнедеятельности клеток макроорганизма



Противовирусные препараты

- Селективно ингибируют отдельные этапы вирусной репродукции:
 - транскрипцию (синтез вирусных геномов)
 - синтез ДНК, РНК
 - синтез белков (трансляция)

Действие ПВП в зависимости от стадии репродукции вирусов



КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

□ АНАЛОГИ НУКЛЕОЗИДОВ

:

АБАКАВИР
ЛАМИВУДИН (ЗТС),
ЗИДОВУДИН(ZDV)
АЦИКЛОВИР,
ГАНЦИКЛОВИР,
ВАЛГАНЦИКЛОВИР,
ИДОКСУРИДИН,
РИБАВИРИН,
ВИДАРАБИН,
СТАВУДИН,

□ ПРОИЗВОДНЫЕ АДАМАНТАНА:

□ МИДАНТАН,
□ РИМАНТАДИН,
□ АДАПРОМИН

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

(ПРОДОЛЖЕНИЕ)

- ПРЕПАРАТ ФОСФОНОМУРАВЬИНОЙ
КИСЛОТЫ: ФОСКАРНЕТ
- ПРОИЗВОДНОЕ ТИОСЕМИКАРБАЗОНА:
МЕТИСАЗОН
- ПРОИЗВОДНЫЕ ПЕПТИДОВ:
САКВИНАВИР

АНАЛОГИ НУКЛЕОЗИДОВ

□ НУКЛЕОЗИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ

- нарушают синтез нуклеиновых кислот вирусов
(и достаточно часто нуклеиновых кислот
человека)

**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ – ИНГИБИРУЮТ АКТИВНОСТЬ
ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ**

(вРНК ДНК)

**АБАКАВИР(300 МГ) – АНАЛОГ ДЕОКСИГУАНОЗИНА
ТРИЗИВИР**

ЛАМИВУДИН(150 МГ) – АНАЛОГ ДЕОКСИЦИТИДИНА

ЗИДОВУДИН(300 МГ) – АНАЛОГ ДЕОКСИТИМИДИНА

АБАКАВИР (МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ)

□ АБАКАВИР



□ АБАКАВИР МОНОФОСФАТ



□ КАРБОЦИКЛИЧЕСКИЙ ГМФ



□ КАРБОЦИКЛИЧЕСКИЙ ГТФ

ЛАМИВУДИН

(механизм действия)

□ ЛАМИВУДИН

ДЕОКСИЦИТИДИН (ДОЦ)

КИНАЗА

□ ЛАМИВУДИН МОНОФОСФАТ

ДОЦ МОНОФОСФАТ КИНАЗА

□ ЛАМИВУДИН ДИФОСФАТ

ДИФОСФАТ КИНАЗА

□ ЛАМИВУДИН ТРИФОСФАТ

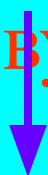
Зидовудин **(3-азидо-3-диокситимидин,** **азидотимидин)**

- **активен в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)**
- **применяют перорально при СПИДе**
- **Активная форма препарата ингибирует обратную транскриптазу, нарушая синтез вирусной ДНК**
 - Зидовудин встраивается в молекулу вирусной ДНК, прерывая её дальнейший рост, т.к. не содержит в своей структуре 3-гидроксильную группу и не может образовывать 3`-5`-фосфодиэстеразную связь с нуклеотидами

ЗИДОВУДИН

(механизм действия)

Зидовудин



тимидин киназа

Зидовудин монофосфат



тимидилат киназа

Зидовудин дифосфат



дифосфат киназа

Зидовудин трифосфат



ФАРМАКОКИНЕТИКА

АБАКАВИР ЛАМИВУДИН ЗИДОВУДИН

БД (%)	83	80-85	60-70
$T_{1/2}$ (ч)	1.5	5-7	1.1
$T_{\text{МАКС}}$ (ч)	1.5	0.75	0.5

ПРИЕМ ПИЩИ И/ИЛИ ЖИДКОСТИ (ВКЛЮЧАЯ АЛКОГОЛЬ) НЕ ИЗМЕНЯЕТ ФК

Аналоги нуклеозидов

Зидовудин
Диданозин
Зальцитабин и
др.

- Высокотоксичные противовирусные средства для лечения СПИДа
- Быстро развивается резистентность вирусов иммунодефицита (в среднем через 12-18 месяцев от начала применения)

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

(%)

АБАКАВИР ЛАМИВУДИН ЗИДОВУДИН

ТОШНОТА	18	10	2
ГОЛ.БОЛЬ	13	9	2
СЛАБОСТЬ	6	6	0
УВЕЛИЧЕНИЕ ФЕРМЕНТОВ	6	5	5
СЫПЬ	3	3	1
ЛИХОРАДКА	80		
АРТРАЛГИИ	20		
МИОПАТИЯ	3	3	3
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ	17	8	23

АЦИКЛОВИР

ациклогаунози

Н

зовиракс

- Активен в отношении вирусов герпеса (*Herpes simplex*, *Varicella zoster*), но не вызывает полного удаления его из организма
- Пути введения: внутрь, парентерально и местно
- Тимидинкиназа вирусов герпеса метаболизирует ацикловир до ациклогуанозинмонофосфата, который затем последовательно фосфорилируется ферментами клеток хозяина в трифосфат → ↓ ДНК-полимеразы вируса → ↓ синтеза ДНК вируса



АЦИКЛОВИР

□ При применении препарата в виде капсул по 200-400 мг каждые 6 ч биодоступность ацикловира равна 15-20%

□ $T_{1/2}$ при оральном применении составляет 3,3 ч.

ВАЛГАНЦИКЛОВИР

- Является пролекарством – в кишечнике и печени гидролизуется до ганцикловира, что повышает БД (60.9% против 5.6% ганцикловира)

Ганцикловир

- Применяют в/в
- Из-за высокой токсичности применяют только при цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции
- В отношении ЦМВ ганцикловир в 26 раз активнее ацикловира (ЦМВ не продуцирует тимидинкиназу, активирующую ацикловир)



Идоксуридин (керецид)

- Применяют только местно
- Высокотоксичен
- Герпетическое поражение кожи, глаз и гениталий



Рибавирин (трибавирин)

- Эффективен при:
 - лихорадке Ласса,
 - тяжелой аденовирусной инфекции

Аденозина арабинозид (видарабин, вира-А)

- ▣ *Аденозина арабинозид* (видарабин, вира-А) относится к пуриновым нуклеозидам и является активным противовирусным агентом.
- ▣ После внутривенного введения препарат быстро превращается в арабинозил гипоксантин, который быстро распределяется в тканях.



Видарабин

- Механизм действия аденозина арабинозида связан с включением нуклеотида в синтез и блокадой вирусной ДНК-полимеразы.

Видарабин

- Препарат обладает выраженной противовирусной активностью *in vivo* и *in vitro* против *H.simplex* типа 1 и 2 и *in vitro* проявляет активность против вируса *Varicella zoster* и гепатита типа В.

Видарабин

- Препарат высокоэффективен при вирусном герпетическом энцефалите, при герпетической инфекции у новорожденных. В последнем случае при контролируемых исследованиях летальность от энцефалита и генерализованной инфекции снижается с 74 до 38%, а частота неврологических расстройств при энцефалите — до 44% и при диссеминированном процессе — до 67%.



Видарабин

- Побочные эффекты:
 - тошнота,
 - рвота,
 - анорексия,
 - расстройства со стороны ЦНС,
 - панцитопения.



Производные адамантана

- ▣ *Мидантан* (амантадин) — препарат, который, по-видимому, блокирует включение вируса в клетки хозяина.

Мидантан

□ Применение:

– для профилактики вирусного гриппа (вводят достаточно длительно в период эпидемии, когда риск заражения повышен, особенно у лиц с заболеваниями сердца и легких).

□ Для профилактики гриппа мидантан принимают внутрь по 0,1 г 2 раза в сутки в течение 10-15 дней.

– Прием препарата в начале клинических проявлений заболевания несколько укорачивает период лихорадки, уменьшает выраженность других симптомов.



Мидантан

- Побочное действие
- диспептические явления
- сонливость
- депрессия
- тремор
- повышенная возбудимость
- кожная сыпь
- Осторожно следует назначать препарат больным эпилепсией и церебральным атеросклерозом.



Мидантан

- Амантадин выделяется почками, и при ухудшении их функции необходимо снижение дозы.
- Осторожно следует назначать препарат больным эпилепсией и церебральным атеросклерозом.



Ремантадин

- Ремантадин — близкий аналог амантадина — *in vitro* более активен, чем последний

Интерферон

- полипептид, который образуется в организме человека и животных при заражении различными вирусами. Получен из культуры клеток лейкоцитов человека. Интерферон в естественных условиях участвует в процессах выздоровления при инфекционных болезнях, обусловленных как РНК-, так и ДНК-содержащими вирусами. Препарат выпускается в ампулах по 2 мл (в сухом виде), его разводят дистиллированной водой. В каждый носовой ход вводят по 5 капель раствора 2 раза в сутки.

ИНТЕРФЕРОНЫ

(природные)

инф- α

инф- β

инф- γ

(ЛЕЙКОЦИТАРНЫЙ)

(ФИБРОБЛАСТНЫЙ)

(ИММУННЫЙ)

Свойства инф:

- **антивирусное**
- **антимикробное**
- **антипролиферативное** (противоопухолевое)
- **иммуномодулирующее**
- **радиопротектерное**

ИНТЕРФЕРОНЫ

(рекомбинантные)

- Альфа-2А реаферон, виферон
- Альфа-2В Интрон А, инрек
- Альфа-С Борофор
- Бета-ИНФ бета-фероны

ИНТЕРФЕРОНЫ

(механизм действия)

- Усиление экспрессии поверхностных антигенов (увелич. активности фагоцитов)
- Индукция лимфоцитов и макрофагов (повышение активности)
- Активация гуморального иммунитета
- Индукция синтеза ИЛ-1, ИЛ-2 (иммуномодуляторов)

Иммуномодуляторы

Диуцифон - стимуляция ИЛ-2

Левамизол - норм.ф-ции Т-лимф.

Тактивин - норм.ф-ции Т-лимф.

Тимозин - норм.ф-ции Т-лимф.

Специфические фармакологические средства профилактики и лечения гриппа

□ Производные адамантана

– Ремантадин

- ↓ вирус гриппа типа А
- быстрая резистентность

□ Ингибиторы нейраминидазы

– Озельтамивир

- ↓ вирус гриппа типа А и В

Высокий терапевтический эффект

Препараты интерферона

- Сывороточный интерферон
- Гриппферон
- Лейкинферон
- Реаферон
- Виферон
- Реколин
- Раннее лечение тяжелых и осложненных форм гриппа и ОРВИ
 - Эффективная доза 200-500 тыс. ед.

Применение больших доз интерферона может служить развитию НПР: гриппоподобный синдром, тромбоцитопения, лейкопения, аутоиммунные реакции

Индукторы интерферона при ОРВИ

- Амиксин
- Неовир (циклоферон)
- Арбидол
- Стимулируют выработку эндогенного интерферона, который уничтожает вирус
 - Курс профилактики – 2-4 нед.
 - Лечение – 5-7 дней (по схеме)

Все препараты хорошо переносятся, но лицам, страдающим заболеваниями печени и почек, следует воздержаться от их применения

Цитовир-3

□ Биорегулирующая терапия

– Иммуномодуляторы:

- тимоген
- дибазол

– Антиоксидант

- аскорбиновая кислота

- ↑ выработку эндогенного интерферона, который уничтожает вирус
- активируют систему неспецифической защиты от вирусных и бактериальных инфекций
 - Курс профилактики и лечения – по 1 капсуле 3 раза в день 4 дня
 - Повторный курс через 3-4 недели

Применение Цитовира-3 во время эпидемии ОРВИ позволяет снизить заболеваемость до спорадической и в большинстве случаев предупреждать постинфекционные осложнения

Вирус простого герпеса

Наследие Афродиты



Человечество знакомо с этим заболеванием с времен великой цивилизации греков. А само название "герпес" (в переводе с греческого "красться") было дано этому заболеванию примерно в 100 году до нашей эры Геродотом. Термином "герпес" Геродот называл лихорадку, сопровождающуюся появлением на коже и слизистых оболочках пузырьков.

СПИД

КОГДА СЛЕДУЕТ НАЧИНАТЬ ЛЕЧЕНИЕ

- **Уровень ВИЧ РНК > 30.000 копий/мл**
(независимо от кол-ва CD4+)
- **Количество клеток CD4+ менее**
 350×10^6 /л
(независимо от ВИЧ РНК)

Updated Recommendation of the
International AIDS Society-USA
Panel, *JAMA*, 2000, 283, 381-390

СПИД АНТИВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

□ НИОТ

ЗИДОВУДИН, ЛИДАНОЗИН,
ЭФАВИРЕНЗ,
ЗАЛЦИТАБИН, СТАВУДИН,
ЛАМИВУДИН, АБАКАВИР

ННИОТ

НЕВИРАПИН,
ДЕЛАВИРДИН

ИП

САКВИНАВИР, РИТОНАВИР, ИНДИНАВИР,
НЕЛФИНАВИР, АМПРЕНАВИР



Азидотимидин (зидовудин, ретровир)

- аналог тимидина
- 3'-азидо-3'-дезокситимидин
- блокирует некоторые этапы репликации вируса СПИДа.
- Одно из эффективных средств для лечения больных с синдромом приобретенного иммунодефицита и вирусоносительства.

Азидотимидин (зидовудин, ретровир)

- Применяется внутривенно в дозе 200 мг или внутрь от 0,5 до 1,5 мг/кг.
- Побочные эффекты:
 - примерно у 1/4 больных анемия, чаще макроцитарного характера, нейтропения. При применении вместе с ацетоминофеном побочные эффекты наблюдаются чаще. Отмечаются также головные боли, тошнота, сонливость, миалгии.

СПИД

СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ

ВЫСОКОАКТИВНАЯ ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

(HAART - HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY)

ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ

НЕЛФИНАВИР(НН) - 750 МГ 3 РАЗА В СУТКИ, ИЛИ 1250 МГ 2 РАЗА
С ПИЩЕЙ

ИНДИНАВИР(ИН) - 800 МГ 3 РАЗА В СУТКИ НАТОЩАК + 1.5 Л.
ЖИД./С.

САКВИНАВИР(СН) - 1200 МГ 3 РАЗА В СУТКИ С ПИЩЕЙ

РИТОНАВИР(РН) 100 МГ/С + ИН 800 МГ 2 РАЗА/С. + 1.5 Л. ЖИД./С.

РН + СН 400/400 МГ В СУТКИ