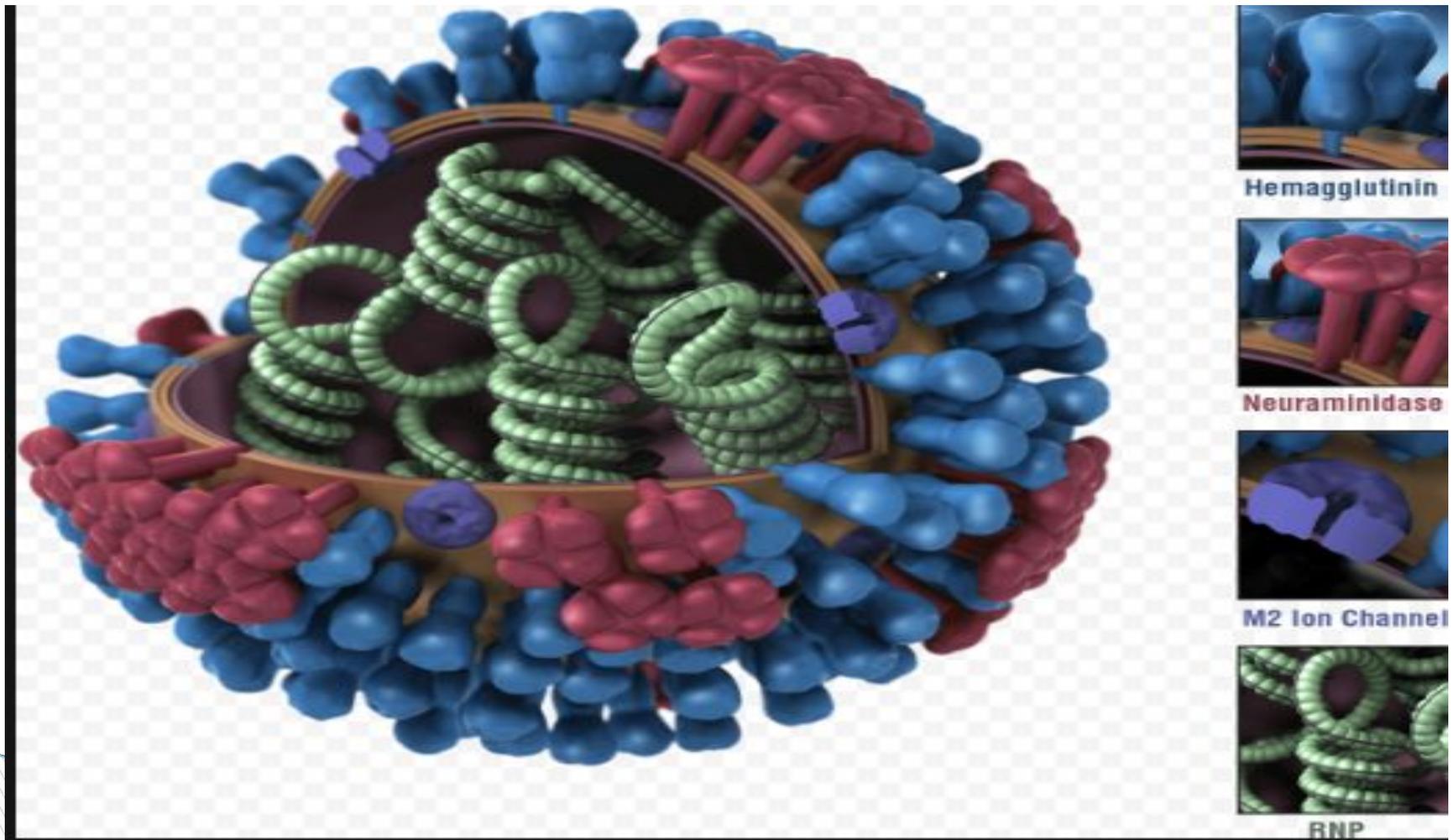


Клиническая фармакология противовирусных лекарственных средств

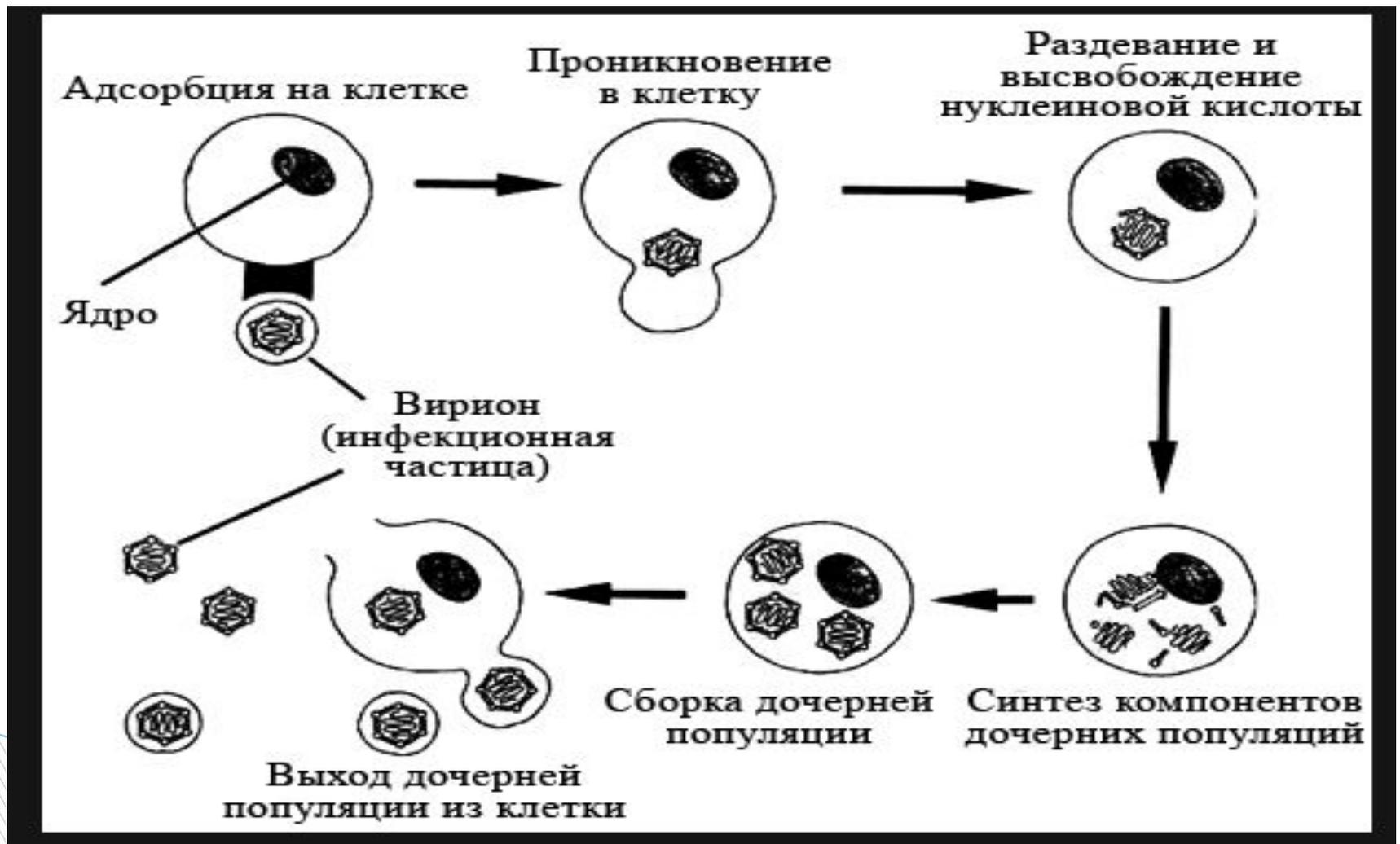
*Зав. кафедрой клинической фармакологии д.м.н., М.Г.
Абакаров*



Строение вирусной частицы (схема)



Цикл репликации вируса



Классификация противовирусных средств

- 1. Противогриппозные препараты (*Ремантадин, оселтамивир, зиннамивир, арбидол, оциллококцинум*)
 - 2. Противогерпетические ЛС (*Ацикловир, Валацикловир, Фамцикловир*)
 - 3. Противоцитомегаловирусные препараты (*Ганцикловир, Валганцикловир, Фоскарнет*)
 - 4. Препараты с расширенным спектром активности (*Рибавирин, Ламивудин, Интерфероны*)
- 

Противогриппозные средства

- 1. Блокаторы М-2 каналов или адамантаны (римантадин, амантадин)
- 2. Ингибиторы нейраминидазы-оселтамивир, занамивир
- 3. Ингибиторы «слияния» (арбидол)
- 4. Имидазолил этанамид пентадионовой кислоты (ингавирин)
- 5. Интерфероны и индукторы интерферонов
- 6. Гомеопатические ЛС (оциллококцинум и др.)

Механизм действия и активность адамантанов

- Амантадин и римантадин избирательно подавляют репродукцию вируса **гриппа А**
- Оба препарата подавляют «раздевание» вируса: при подавлении функции белка М-2 блокируется выход вируса в цитоплазму
- Римантадин в 4-10 раз активнее
- Чувствительность и устойчивость вирусов к обоим препаратам перекрестная
- Требуется осторожность при применении у пожилых лиц

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ БЛОКАТОРОВ M₂ КАНАЛОВ (II)

Параметр	Амантадин	Римантадин
Форма выпуска	Внутрь	Внутрь
Биодоступность, %	≈ 100, не зависит от приема пищи	≈ 100, не зависит от приема пищи
T _{1/2} , ч	11-15	6-7
Связь с белками, %	67	40
Проникновение в слизистую/ секреты респираторного тракта	Высокое	Высокое
Проникновение через ГЭБ, плаценту	Да	Да
Проникновение в грудное молоко	Да	Нет
Элиминация	Почки, в неизм. виде	Метаболизм в печени (75%), почки

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ БЛОКАТОРОВ M₂ КАНАЛОВ (III)

Профиль НЛР	<p><u>ЖКТ</u>: боль в животе, сухость во рту, нарушение аппетита, тошнота (чаще амантадин)</p> <p><u>Нервная система</u>: сонливость, бессонница, головная боль, головокружение, нарушение зрения, раздражительность, нарушение концентрации внимания, утомляемость, судороги, парестезии, тремор, галлюцинации (чаще амантадин)</p>
Лекарств. взаимод.	<p>Амантадин, римантадин - ↓ действие противоэпилептических ЛС</p> <p>Амантадин - ↑ действие леводопы и психостимуляторов</p> <p>Антихолинергические ЛС, антидепрессанты, антигистаминные, алкоголь, производные фенотиазина - ↑ нейротоксические эффекты амантадина</p> <p>Гидрохлортиазид, триамтерен, хинидин, хинин, ко-тримоксазол - ↓ почечную экскрецию и ↑ токсичность амантадина</p> <p>Циметидин - ↓ метаболизм в печени римантадина</p> <p>Адсорбенты, вяжущие, обволакивающие ЛС - ↓ всасывание римантадина</p>

Эффективность адамантанов при гриппе А

- ▣ У 70-90% (200 мг/сут в 1-2 приема) позволяет избежать инфекции
- ▣ При неосложненном гриппе, лечение начатое на ранней стадии заболевания уменьшает длительность лихорадки и ускоряет выздоровление на 1-2 сут как у взрослых, так и у детей.
- ▣ В 30% случаев на фоне лечения формируется резистентность к препаратам.

Ингибиторы нейраминидазы

- ▣ Озельтамивир и зиннамивир -переходные аналоги сиаловой кислоты и мощные избирательные ингибиторы нейраминидазы вирусов гриппа А и В;
- ▣ Подавление активности нейраминидазы приводит к агрегации вирусов на поверхности клетки и замедлению их распространения в дыхательных путях.

Оселтамивир, зиннамивир

• Механизм действия ингибиторов нейраминидазы



КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИНГИБИТОРОВ НЕЙРАМИНИДАЗЫ (II)

Параметр	Оселтамивир	Занамивир
Форма выпуска	Внутри (пролекарство)	Ингаляционно
Биодоступность	75%	4-20%
Пресистемный метаболизм	Да, актив. метаболит оселтамивира карбоксилат	-
$T_{1/2}$, ч	7-8	2,6-5
Концентрация в слизистой оболочке респираторного тракта	Высокая	Высокая
Элиминация	Почки	Почки, в неизм. виде
Коррекция дозы при почечной недостаточности	Да	Нет
Возрастные ограничения	Возраст до 1 года	Возраст до 5 лет

Фармакокинетика

- При приеме внутрь озельтамивир(Оз) быстро всасывается в ЖКТ с образованием Оз-карбоксилата, биодоступность последнего 80%.
- С_{макс}-2,5-5 часов, T_{1/2} Оз и Оз-карбоксилата 1-3 и 6-10 часов соответственно.
- При приеме занамивира биодоступность менее 5%, поэтому применяется местно капельно или ингаляционно.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИНГИБИТОРОВ НЕЙРАМИНИДАЗЫ (ІІІ)

Профиль НЛР

Оселтамивир

ЖКТ: боль в животе,
тошнота, рвота, диарея

Нервная система:

головная боль,
головокружение,
бессонница, общая
слабость, нарушение
сознания

Другие: заложенность
носа, боль в горле,
кашель

Занамивир

Дыхательная система:

бронхообструкция,
затруднение дыхания

Аллергические реакции:

отек лица, гортани,
крапивница, тяжелые
кожные реакции, включая
полиморфную эритему,
токсический
эпидермальный некролиз

Эффективность

- ▣ При приеме ингибиторов нейроминидазы на 1-2 сут раньше наступает выздоровление и на 40-50% уменьшается частота бактериальных осложнений.
- ▣ Короткие курсы Оз (7 сут) защищают от заражения гриппом в тех случаях, когда в семье уже есть заболевшие.

ДРУГИЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ: АРБИДОЛ (I)

- Препарат группы индолов, сходен по структуре с индометацином
- **Механизм противовирусного действия** - ингибирует слияние липидной оболочки вируса с клеточными мембранами
- **Спектр активности** - действует на вирусы гриппа А и В (в т.ч. H5N1, сезонный H3N2, пандемический H1N1), РС-вирус, вирусы парагриппа, адено-, коронавирусы
- **Иммуномодулирующее действие** – индукция продукции интерферона, ↑ гуморальные и клеточные реакции иммунитета, фагоцитарную функцию макрофагов

Показания для применения противовирусных ЛС при гриппе

▣ Показания к применению:

- Вероятный или подтвержденный диагноз
- Госпитализация в связи с гриппом
- Тяжелое, осложненное течение, быстрое прогрессирование симптомов болезни.
- Амбулаторные пациенты с высоким риском осложнений.

▣ Цель терапии:

- снижение продолжительности на 1-2 дня
- снижение числа госпитализации и развития осложнений
- снижение тяжести заболевания и летальности у госпитализированных пациентов.

ДРУГИЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ: ИНГАВИРИН (I)

- **Активное вещество** – имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты
- **Противовирусное действие** – ↓ репродукции вируса на этапе ядерной фазы, задержкой миграции вновь синтезированного нуклеопротеида из цитоплазмы в ядро
- **Спектр активности** – действует на вирусы гриппа А и В (в т.ч. H5N1, сезонный H3N2, пандемический H1N1), РС-вирус, вирусы парагриппа, аденовирусы
- **Иммуномодулирующее действие** на продукцию и функциональную активность интерферонов
- **Противовоспалительное действие** – ↓ продукции провоспалительных цитокинов и активности миелопероксидазы

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЕМЕЙСТВА ВИРУСОВ ГЕРПЕСА (I)

- Семейство ДНК-содержащих вирусов

№	Тип	Клинические проявления
1	Вирус герпеса человека 1 типа	<ul style="list-style-type: none">•Орофациальный герпес•Генитальный герпес (реже)•Герпетический энцефалит
2	Вирус герпеса человека 1 типа	<ul style="list-style-type: none">•Генитальный герпес•Орофациальный герпес (реже)•Неонатальный герпес
3	Вирус <i>Varicella zoster</i>	<ul style="list-style-type: none">•Ветряная оспа•Опоясывающий лишай

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЕМЕЙСТВА ВИРУСОВ ГЕРПЕСА (II)

№	Тип	Клинические проявления
4	Вирус Эпштейна-Барр	<ul style="list-style-type: none">•Инфекционный мононуклеоз•Лимфома Беркитта•Лимфомы ЦНС у больных с иммунодефицитом и др.
5	Цитомегаловирус	<ul style="list-style-type: none">•ЦМВ инфекция (перинатальная инфекция, поражение паренхиматозных органов, лимф. узлов и др.)
6	Вирус герпеса человека 6 типа	<ul style="list-style-type: none">•Эритема новорожденных•Экзантема у детей раннего возраста
7	Вирус герпеса человека 7 типа	<ul style="list-style-type: none">•Синдром хронической усталости
8	Вирус герпеса человека 8 типа	<ul style="list-style-type: none">•Саркома Капоши

Классификация семейств вируса герпеса

▣ **ПОДСЕМЕЙСТВО АЛЬФА**

- ▣ 1) вирус простого герпеса 1-го типа, или вирус герпеса человека 1-го типа (*англ.*: herpes simplex virus type 1 — HSV-1; human herpes virus type 1 — HHV-1);
- ▣ 2) вирус простого герпеса 2-го типа (вирус генитального герпеса, или вирус герпеса человека 2) (HSV-2, или HHV-2);
- ▣ 3) вирус ветряной оспы/опоясывающего герпеса, или вирус герпеса человека 3-го типа (varicella-zoster virus — VZV, или HHV-3);

▣ **ПОДСЕМЕЙСТВО БЕТА.**

- ▣ 5) цитомегаловирус, или вирус герпеса человека 5-го типа (cytomegalovirus — CMV, или HHV-5);
- ▣ 6) вирус герпеса человека 6-го типа (HHV-6);
- ▣ 7) вирус герпеса человека 7-го типа (HHV-7);

▣ **ПОДСЕМЕЙСТВО ГАММА.**

- ▣ 4) вирус Эпштейна — Барр, или вирус герпеса человека 4-го типа (Epstein-Barr virus — EBV, или HHV-4);
- ▣ 8) вирус герпеса человека 8-го типа, или человеческий вирус саркомы Капоши (HHV-8, или human Kaposi's sarcoma virus — HKSJ).

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЛС

Аналоги нуклеозидов:

- **Ацикловир**
- **Валацикловир**
- **Пенцикловир**
- **Фамцикловир**

Тромантадин

Фоскарнет

Интерфероны/Индукторы интерферонов

Противовирусная химиотерапия Альфа-герпесвирусной инфекции. Ацикловир

- По химической структуре ацикловир является ациклическим аналогом дезоксигуанозина, естественного компонента ДНК.
- При фосфорилировании ацикловира, осуществляемой вирусным ферментом тимидинкиназой (причем этот процесс происходит только в инфицированных клетках), ацикловиртрифосфат встраивается в полинуклеотидную цепь герпетической ДНК и прерывает дальнейший синтез молекулы, блокируя тем самым репродукцию вируса.

Ацикловир

- Преимущества :
 - высокая избирательность
 - низкая токсичность,
- Недостатки:
 - неодинаковая эффективность при различных герпетических инфекциях,
 - воздействие только на реплицирующийся вирус и
 - возможность формирования резистентности к препарату.
 - низкая биодоступность, поскольку при пероральном приеме всасывается лишь около 15% действующего вещества, а период полувыведения из плазмы крови составляет только 2,0–2,5 часа. Это создает необходимость частого приема относительно высоких доз препарата (5–8 раз в сутки по 200–800 мг), что существенно снижает комплаенс терапии.
- .

Ацикловир. Стратегии применения.

- ▣ 1) **эпизодическая терапия**, препарат *per os* в дозе 200–400 мг 5 раз в сутки (при рецидивах орофациального и генитального герпеса) либо 800 мг 5 раз в сутки 5–10 дней (при эпизодах опоясывающего герпеса);

Ацикловир. Стратегии применения

- 2) **длительная супрессивная терапия** (от 6 мес до ≥ 1 года) препаратом в дозе 400 мг 2 раза в сутки или 200 мг 4 раза в сутки *per os* при частых рецидивах локализованного кожно-слизистого герпеса (≥ 6 в течение 1 года), диссеминированном кожном герпесе, при редких, но тяжелых рецидивах, а также при вторичных изменениях в психике, связанных с фобией очередного обострения (например при так называемом менструальном генитальном герпесе);

□

Ацикловир. Стратегии применения

- 3) **внутривенная (в/в) терапия ацикловиром** в дозе 5–10 мг/кг массы тела каждые 8 ч на протяжении 7–14 дней (для взрослых), применяемая в случае тяжелых органических поражений, вызванных HHV-1, HHV-2 и HHV-3 (вирусный энцефалит, пневмонит, хориоретинит, гепатит и др.); новорожденным с генерализованной HHV-2-инфекцией препарат вводят в дозе 10 мг/кг 3 раза в сутки 10–14 дней, а детям в возрасте от 3 мес до 12 лет — в дозе 250 мг на 1 м² поверхности тела каждые 8 ч.

□

Валацикловир

- Валацикловир представляет собой валиновый эфир ацикловира, который превращается в действующее вещество ацикловир под влиянием кишечного и печеночного фермента валацикловир-гидроксилазы.
- Биодоступность препарата выше, чем у ацикловира в 3–5 раз и составляет 54–70%. Поэтому валацикловир можно применять реже (2–3 раза в сутки), что делает терапию для больного более удобной.
- Препарат обычно хорошо переносится, побочные явления отмечаются редко.
- К валацикловиру, в отличие от ацикловира, чувствительны все виды герпесвирусов, однако наиболее высокая чувствительность у представителей альфа-подсемейства.
- К недостаткам валацикловира относят отсутствие инфузионной формы препарата, что ограничивает его применение при тяжелых острых поражениях.
-

Фамцикловир

- ❑ Фамцикловир по химической природе является диацетатом пенцикловира и относится к группе ациклических аналогов гуанозина. Хорошо всасывается в тонкой кишке и уже в кишечной стенке быстро превращается в активное соединение — пенцикловир (биоусвояемость составляет около 77%). Период полужизни в крови такой же, как и у ацикловира (2,5 ч).
- ❑ Механизм действия фамцикловира также аналогичен таковому у ацикловира, отличия состоят в более выраженной селективности по отношению к зараженным клеткам (тропность тимидинкиназы вируса в 100 раз выше к пенцикловиру, чем к ацикловиру) и в более длительном периоде внутриклеточной полужизни (7–20 ч по сравнению с 0,7–1 ч у ацикловира), поэтому эффективность терапии менее зависима от концентрации препарата в сыворотке крови, чем в случае лечения ацикловиром.
- ❑ Препарат эффективен в лечении инфекций, вызванных HHV-1, HHV-2, HHV-3, вирусом Эпштейна — Барр, цитомегаловирусом и вирусом гепатита В. Фамцикловир в некоторых случаях может быть применен в случае резистентности к ацикловиру.
- ❑ Недостатком фамцикловира является высокая стоимость.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНАЛОГОВ НУКЛЕОЗИДОВ (II)

Параметр	Ацикловир	Валацикловир	Пенцикловир	Фамцикловир
Форма выпуска	Акт. вещество	Пролекарство	Акт. вещество	Пролекарство
Путь введения	Внутрь, в/в, местно	Внутрь	Местно	Внутрь
Биодоступность при приеме внутрь	15-20%	54%	-	70-80%
T _{1/2} , ч	2-3	3	-	2-3
Элиминация	Преимущ. почки, в неизмененном виде		-	Преимущ. почки, в неизмененном виде
Коррекция дозы при ХПН	Да	Да	Да	Да

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНАЛОГОВ НУКЛЕОЗИДОВ (III)

Профиль НЛР

Местные:

Жжение при нанесение на слизистые, особенно интравагинально
Флебит при в/в введении

Системные:

ЖКТ: боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея

Нервная система: заторможенность, тремор, судороги, галлюцинации, бред, экстрапирамидные расстройства при в/в введении

Почки: обструктивная нефропатия (тошнота, рвота, боль в пояснице, азотемия при в/в введении)

Другие: головная боль, головокружение (> пожилые)

Тромботическая микроангиопатия у пациентов с иммунодефицитом (валацикловир)

Лекарств. взаимод.

Ацикловир + аминогликозиды - ↑ риск нефро- и нейротоксического действия

Ацикловир + зидовудин - ↑ риск нейротоксического действия

Валацикловир + циметидин - ↑ концентрация ацикловира в крови

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ: ГЕРПЕС КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ

Первичный эпизод:

- Ацикловир внутрь 0,2 г 5 р/день или 0,4 г 3 р/день или 0,8 г 2 р/день 5 дней*, при тяжелом течении - в/в 5-10 мг/кг 3 р/день
- Валацикловир внутрь 0,5-1 г 2 р/день 5 дней*
- Фамцикловир внутрь 0,25 г 3 р/день или 0,5 г 2 р/день 5 дней*

Огранич. очаги, редкие рецидивы *herpes labialis*:

- Ацикловир 5% мазь, крем 5-6 р/сут 5-10 дней
- Пенцикловир 1% крем каждые 2 ч в дневное время 5-10 дней

Частые рецидивы *herpes labialis*:

- Валацикловир внутрь 1-й день 2,0 г каждые 12 ч или 1-й день 2 г 1 р/день, 2-й день 1,0 г каждые 12 ч

* Длительность лечения может составлять ≥ 10 дней, если не произошло заживление элементов, при частых рецидивах длительность терапии как правило возрастает

Ганцикловир

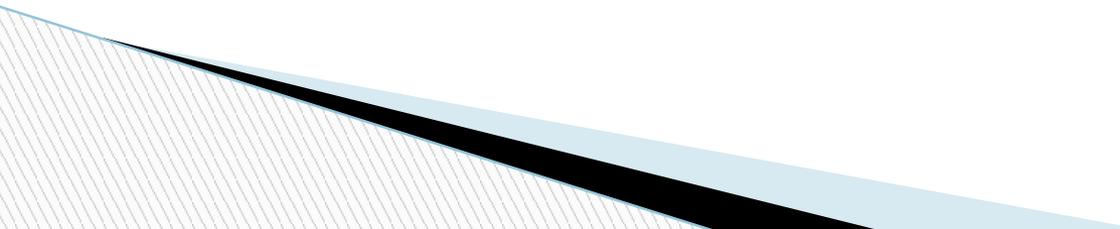
▣ *Ганцикловир*

- ▣ Ганцикловир — синтетический нуклеозидный аналог гуанозина. Механизм действия сходен с таковым у ацикловира, однако не требует активного участия вирусной тимидинкиназы, поэтому препарат применяют преимущественно при тех герпетических инфекциях, при каких недостаточно эффективен ацикловир (HHV-4, HHV-5, HHV-6, HHV-7).
- ▣ Существенным недостатком препарата является его сравнительно высокая токсичность, поэтому ганцикловир следует назначать строго по показаниям — при реактивированных формах указанных инфекций, которые приводят к тяжелым органным поражениям.

Фоскарнет

- Фоскарнет (фоскарнет натрия) является ингибитором вирусной ДНК- полимеразы и в меньшей степени — РНК- полимеразы. При этом препарат связывается с пирофосфатом и частично ингибирует нуклеозидтрифосфат, что опосредует терапевтический эффект.
- Эффективен по отношению к HHV-1, HHV-5, HHV-6, HHV-7, однако сравнительно высокая токсичность несколько ограничивает широкое применение этого препарата (считается средством второго ряда).
- При применении фоскарнета необходима дополнительная гидратация, в частности вводят около 1 л физиологического раствора, завершая инфузию за 15 мин до начала введения препарата. Фоскарнет редко индуцирует полинейропатию, связанную с нарушением водно-солевого обмена, которую можно спутать с герпетической.

Недостатки противовирусной химиотерапии

- воздействие только на реактивированный вирус и невозможность эрадикации инфекции,
 - отсутствие эффекта последействия,
 - иммуносупрессивное воздействие, синергичное с вирус-индуцированной иммуносупрессией,
 - Побочные эффекты (особенно у ганцикловира и вальганцикловира),
 - Развитие резистентности к препарату. Различают моно- и мультивалентную резистентность..
- 

Интерфероны

- ▣ **Естественные интерфероны.** К ним относятся 14 разновидностей альфа-интерферона и небольшое количество бета- и гамма-интерферонов.
- ▣ **Рекомбинантные интерфероны** в своем составе содержат только одну разновидность молекулы альфа-интерферона и получены генно-инженерным путем.

ИНТЕРФЕРОН

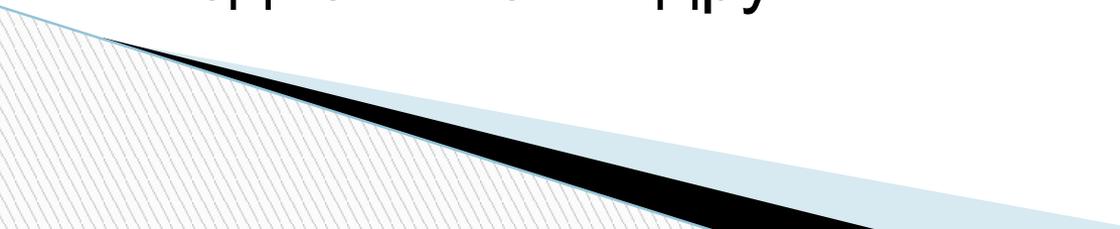
- Интерферон является одним из ключевых цитокинов.
 - Без участия цитокинов невозможно развитие нормального иммунного ответа..
 - Они сами не могут оказывать никакого воздействия на чужеродные антигены и служат исключительно для передачи информации от одной клетки другим.
- 

Схема действия интерферона



Интерферон

- ▣ **Противовирусный эффект интерферонов** заключается в подавлении синтеза вирусной РНК, подавлении синтеза белков оболочки вируса через активацию внутриклеточных ферментов протеинкиназа и аденилатсинтетаза.
- ▣ *Протеинкиназа* разрушает фактор инициации синтеза белка с матричной РНК, что подавляет белковый синтез.
- ▣ *Аденилатсинтетаза* – вызывает синтез веществ разрушающих вирусную РНК.
- ▣ **Иммуномодулирующий эффект интерферонов** – способность регулировать взаимодействие клеток участвующих в иммунном ответе. Эту функцию интерфероны выполняют, регулируя чувствительность клеток к цитокинам и экспрессию на мембранах клеток молекул главного комплекса гистосовместимости I типа (ГКГ1).

Механизм действия α -интерферонов

- Препараты альфа-интерферонов действуют только **на внутриклеточный вирус** и оказывают тройное терапевтическое воздействие:
- 1) этиотропный эффект, причем как прямой **виростатический** путем непосредственной **блокады репликации, транскрипции и трансляции** вирусных нуклеиновых кислот, так и **опосредованный вируцидный** благодаря потенцированию реакций спонтанной и антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности и активности цитотоксических Т-лимфоцитов;

□

Бета-интерфероны

- ▣ Препараты бета-интерферонов показаны как средство базисной терапии при рассеянном склерозе с ремиттирующим течением. Лечение эффективно, по крайней мере у 60% пациентов.
- ▣ Противовирусный эффект бета-интерферонов, как минимум, в 10 раз выше, чем у альфа-препаратов, однако более выраженный иммуносупрессивный эффект ограничивает их широкое применение.
- ▣ В случае нейроинфекций бета-интерфероны могут иметь определенные преимущества, поскольку снижают проницаемость гематоэнцефалического барьера.

Гамма-интерфероны

- При герпесвирусных инфекциях препараты рекомбинантного гамма-интерферона эффективнее чем альфа-интерфероны.
- Их клинический эффект опосредован усилением клеточного иммунитета, контролирующего эндогенный вирус
- Препараты гамма-интерферона эффективны в лечении при некоторых опухолях, индуцированных герпесвирусами, однако требуется применение более высокой дозы лекарственного средства. Применение препарата может быть полезно в случае рефрактерности или плохой переносимости альфа-интерферона, а также — резистентности опухолей к химиотерапии или наличии противопоказаний к проведению химиотерапевтического лечения.
- Широкое применение гамма-интерферона ограничено их высокой стоимостью.
- Гамма-интерферон безоговорочно показан при некоторых первичных иммунодефицитах, которые могут стать причиной реактивации герпесвирусов (изолированном дефиците гамма-интерферона, дефиците миелопероксидазы фагоцитов, хронической гранулематозной болезни, дефиците STAT-1).

Индукторы интерферонов

- Индукторы интерферонов - средства второго ряда в случае невозможности прохождения интерферонотерапии.
- Наиболее убедительные данные получены по отношению к препарату Ampligen (Aurelian L. et al., 1987; Ablashi D.V. et al., 1994), однако его эффективность ниже, чем у интерферонов.
- При исследовании у индукторов интерферона у 111 женщин с рецидивирующим генитальным герпесом в качестве дополнительного лечения к ацикловиру, показано дифференцированное усиление продукции провоспалительных цитокинов, альфа-интерферонов (йодантипирин), фактора некроза опухоли-альфа (циклоферон) и гамма-интерферона (тилорон), что было сопряжено с положительным клиническим эффектом.

Индукторы интерферона

- **Амиксин** – самое первое лекарственное средство этой группы. Выпускается в таблетированной форме, обладает продолжительным действием. Проникает в ткани мозга, кишечника и печени, что способствует применению его при разных заболеваниях.
- **Неовир** – обладает способностью активации естественных киллеров. Выпускается в ампулах для уколов. Применяется при вирусных гепатитах, гриппе, опухолях.
- **Циклоферон** – усиливает выделение всех видов интерферонов организма. Выпускается в ампулах и в виде растворимого порошка для инъекций. Назначается при вирусных формах воспалений печени, цитомегаловирусе, клещевом энцефалите, герпетических сыпях. Для этого препарата разработаны лекарственные схемы применения, проверенные в клиниках.
- **Полудан (полиаденур)** – нашел основное применение в офтальмологии. Назначается при герпетических заболеваниях глаз.
- **Полигуацил** – обладает хорошими способностями проникновения в паренхиматозные ткани, также применяется при бешенстве.
- **Кагоцел** – воздействует преимущественно на кровь, селезенку, печень, почки и органы, содержащие лимфоидную ткань. Эта особенность позволяет применять его при локальных вирусных поражениях.
- **Рогасин** – современная форма индукторов интерферона, эффективен в отношении вирусных гепатитов и новообразований.

Индукторы интерферона

Общие недостатки индукторов интерферона:

- Отсутствие прямого противовирусного действия – см. интерферон
- Отсроченное наступление эффекта – требует времени для начала действия и достижения необходимого уровня интерферона
- Истощение популяции иммунных клеток – резервы интерферона в популяции иммунных клеток ограничены, новые популяции не образуются, т.к. молекула индуктора неизменна
- Эффект привыкания – требуют постоянного увеличения дозы см. выше, ведут иммуносупрессии после отмены.
- Возможны рецидивы и как следствие повторные курсы лечения

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА

Интерфероны

- Рекомбинантные (ИФН $\alpha 2a$, ИФН $\alpha 2b$)
- Пегилированные (пег-ИФН $\alpha 2a$, пег-ИФН $\alpha 2b$)

Нуклеозиды и нуклеотиды

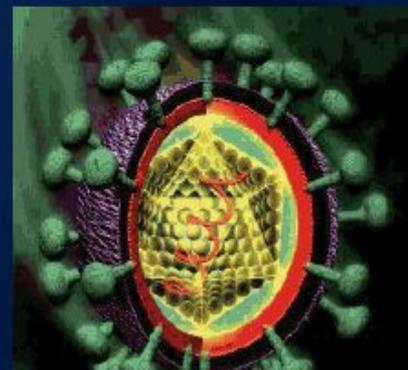
- Рибавирин

Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов

- Ламивудин
- Энтекавир
- Телбивудин
- Тенофовир

Ингибиторы протеаз

- Боцепревир (не зарегистрированы в РФ)
- Телапревир (не зарегистрированы в РФ)



Причины резистентности к противовирусной терапии

- ▣ частое и нерациональное применение препаратов,
 - ▣ наличие иммунодефицита,
 - ▣ заражение резистентным штаммом вируса
- 