

Основные противовирусные
препараты и механизм их
действия.

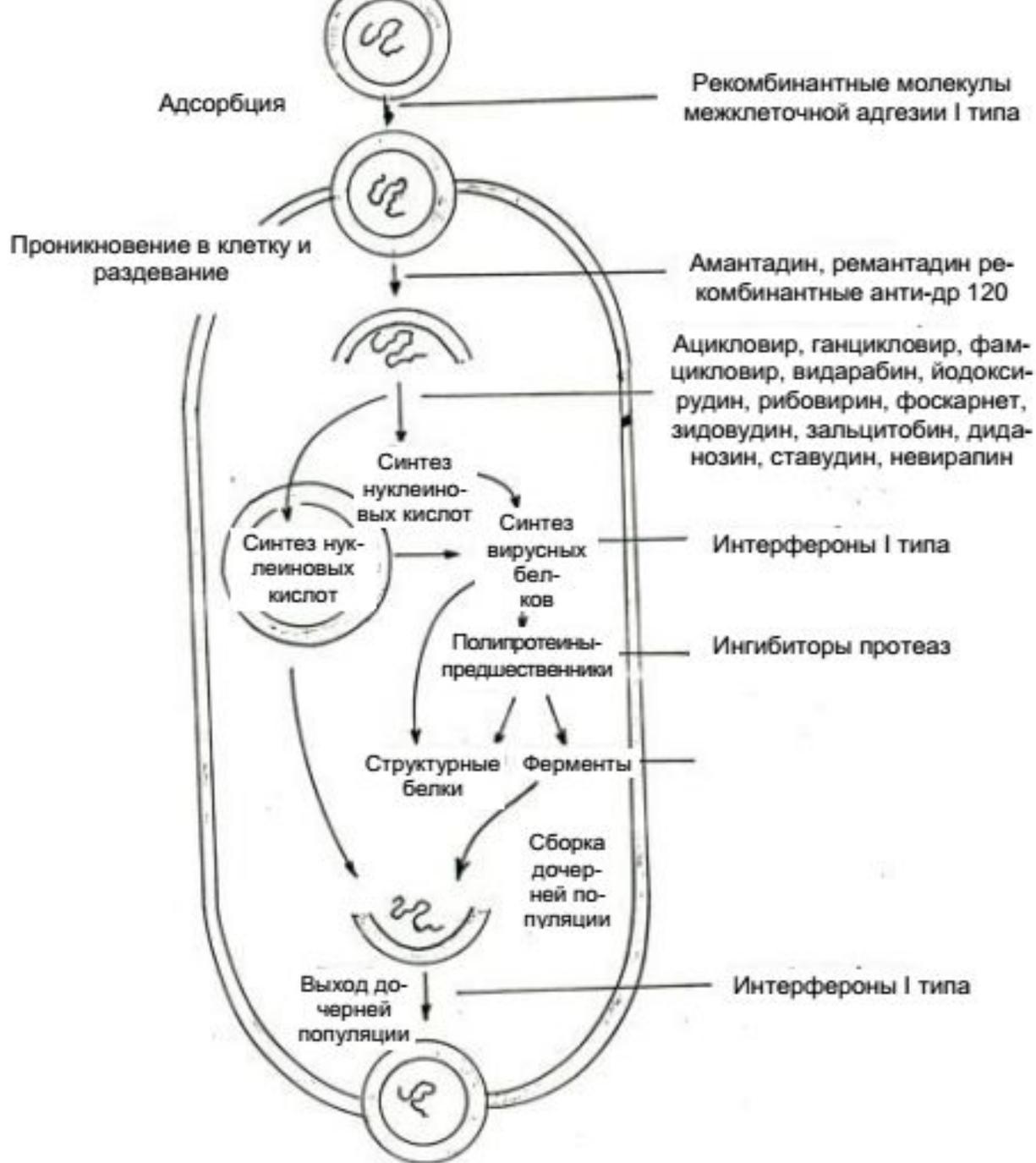
Вакцины против вирусов (живые
цельновирионные,
инактивированные,
субъединичные,
рекомбинантные).

Особенностями течения вирусной инфекции определяются следующие теоретические положения:

- ❑ препараты должны отличаться надежностью противовирусного действия при минимальном повреждающем воздействии на клетки макроорганизма;
- ❑ методы применения противовирусных средств ограничены недостаточными знаниями их фармакокинетики;
- ❑ эффективность противовирусных химиопрепаратов, в конечном итоге, во многом зависит от защитных сил организма, напряженности иммунитета;
- ❑ для практической медицины фактически недоступны методы определения чувствительности вирусов к применяемым химиопрепаратам.

Противовирусные препараты

- Химиопрепараты (*аномальные нуклеозиды, производные адамантана, синтетические аминокислоты, аналоги пирофосфата, тиосемикарбазоны и другие вирулицидные препараты, в том числе и растительного происхождения.*)
- Интерфероны
- Индукторы интерферона
- А также по воздействию на определенные вирусы



Интерферон лейкоцитарный человеческий -
иммунобиологический препарат.

Оказывает противовирусное, иммуномодулирующее, антипролиферативное действие.

Применяется для профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ); наиболее эффективен **ингаляционный способ** (через нос или рот).

Конъюнктивально - для лечения вирусных конъюнктивитов, кератитов, кератоувеитов.

Ректально в свечах применяется для лечения:

1. ГЛПС,
2. вторичных иммунодефицитных состояний,
3. вирусных гепатитов у детей,
4. эндометрита, эндометриоза,
5. кольпитов, вагинитов,
6. генитальной герпетической инфекции.

РЕКОМБИНАНТНЫЙ АЛЬФА-ИНТЕРФЕРОНА

ВИФЕРОН

Состоит из человеческого рекомбинантного интерферона $\alpha 2\beta$, α -токоферола ацетата (витамин Е), аскорбиновой кислоты (витамин С), масла какао.

Формы выпуска: суппозитории, мазь.

Виферон обладает иммуномодулирующим, противовирусным и противоопухолевым действием.

Показания к применению:

- у беременных: ОРВИ, негоспитальная атипичная пневмония, пиелонефрит, гломерулонефрит, инфекции мочеполового тракта, вирусные гепатиты В, С;
- у новорожденных (недоношенных детей): ОРВИ, атипичная пневмония, сепсис, цитомегалия, СМ V -гепатит, кишечный дисбактериоз, энтеровирусные инфекции, уреоплазмоз, микоплазмоз, менингит;
- для лечения онкологических заболеваний: острый лимфобластный лейкоз, лимфогрануломатоз, неходжкинская лимфома, солидные опухоли;
- для лечения острых и хронических вирусных гепатитов В, С и Д;
- для лечения герпеса, уреоплазмоза, хламидиоза, микоплазмоза, цитомегаловирусной инфекции, трихомониаз, гарднереллез, папилломавирусная инфекция, бактериальный вагиноз, рецидивирующий влагалищный кандидоз;
- локализованные формы дифтерии;
- вирус-ассоциированный гломерулонефрит;
- бронхиальная астма;
- гнойно-септические состояния.

Реаферон.

Состоит из человеческого рекомбинантного интерферона $\alpha 2\beta$, стабилизированного человеческим сывороточным альбумином.

Форма выпуска: ампулы с лиофилизированным порошком по

Обладает иммуномодулирующим, противовирусным и противоопухолевым действием.

Противопоказания: беременность, аллергические заболевания.

Гриппферон.

Состоит из человеческого рекомбинантного интерферона $\alpha 2$.

Форма выпуска : капли в нос во флаконе-капельнице по 5,0 и 10,0 мл.

Обладает иммуномодулирующим, противовирусным, противомикробным и противовоспалительным действием.

Показания к применению: профилактика и лечение ОРВИ и гриппа.

ПРЕПАРАТЫ РЕКОМБИНАНТНОГО БЕТА-ИНТЕРФЕРОНА

Бетаферон .

Рекомбинантный интерферон бета - 1β

Форма выпуска: флаконы по 9,6 MIU

Обладает противовирусным и противоопухолевым действием.

Противопоказания: беременность, повышенная чувствительность, эпилепсия, заболевания печени.

Препараты рекомбинантного гамма-интерферона.

Анаферон.

Рекомбинантный интерферон-гамма.

Форма выпуска : таблетки по 3 гр.

Обладает иммуномодулирующим и противовирусным действием.

Показание к применению: профилактика и лечение гриппа и ОРВИ.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость.

Таблица 1. Индукторы интерферона, пригодные для клинического применения

Химическая природа

А. Синтетические соединения

1. Низкомолекулярные

Флуорены,
акриданоны

Амиксин
Циклоферон (меглумина акридонацетат)

2. Полимеры

(дс РНК), Поли (А)-поли(Ц)
Поли (Г)-поли (Ц)

Полудан
Полигуацил
Амплиген

В. Природные соединения

1. Полифенолы

Кагоцел, рагосин, саврац, мегосин

2. Полимеры двуспиральных РНК

Ларифан, ридостин

С. Официальные препараты

Метилксантины

Курантил, теофиллин, эуфиллин

Производные изохинолина

Папаверин, но-шпа

Производные имидазола

Дибазол

Производные бензофурана

Кордарон

Производные хромена

Интеркордин

*Ф.И.Ершов Антивирусные препараты. М., 2006.-С.41.

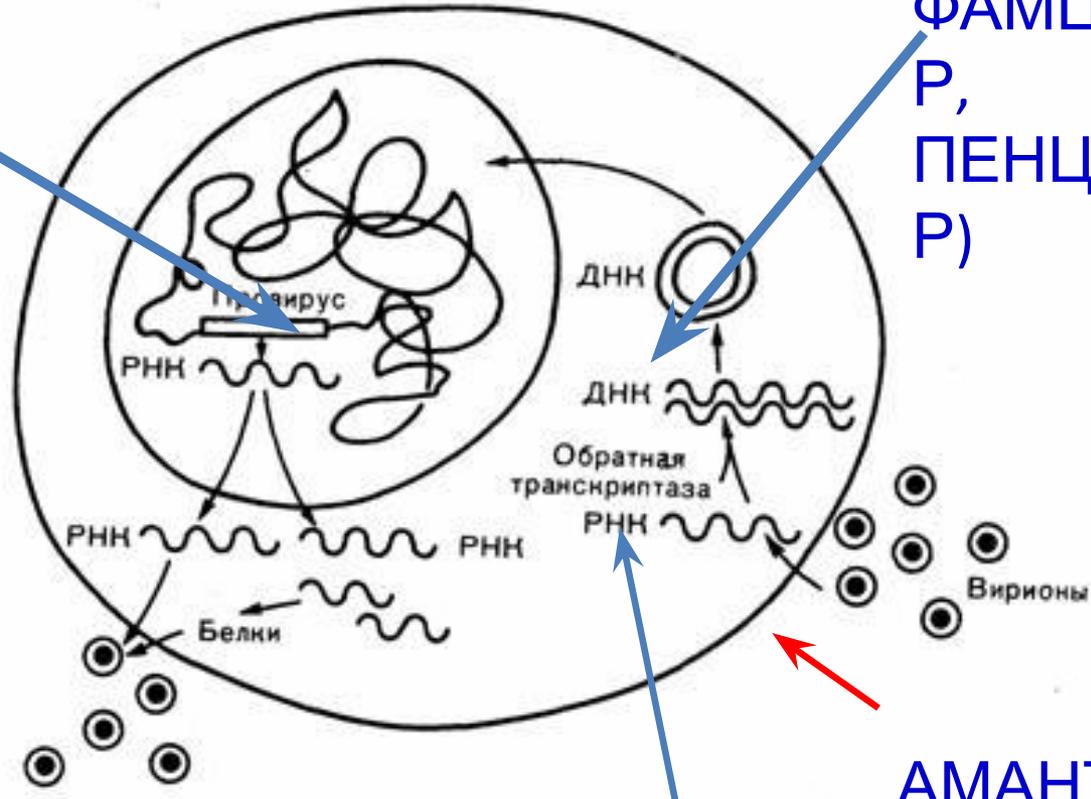
Индукторы интерферона, пригодные для клинического использования

Препараты	Показания
Синтетические соединения низкомолекулярные:	
флуорены амиксин	Грипп, ОРВИ, герпес, гепатит А, энцефалит, бешенство, рассеянный склероз
Азотные основания:	
камедон, циклофен неовир:	Острые вирусные инфекции (энцефалит, гепатит, бешенство, СПИД)
Полимеры:	
полудан полигуацил амплиген	Герпетическое поражение глаз Грипп, гепатит В, энцефалит, бешенство СПИД
Полимеры	
Двухспиральные РНК:	
ларифан	Грипп, ОРВИ, герпес, энцефалит, бешенство
Природные соединения	
Низкомолекулярные полифенолы:	
мегасин кагоцел саврац рагсин гозалидол	Грипп, ОРВИ, герпес, гепатит, бешенство, энтеровирусные инфекции

Циклоферон подавляет размножение вирусов гриппа А и В, герпеса простого 1 и 2 типов (ВПГ-1 и ВПГ-2), цитомегаловируса (ЦМВ), гепатитов В и С (ВГВ, ВГС), иммунодефицита человека (ВИЧ), клещевого энцефалита, папилломы в клеточных культурах и увеличивает «выживаемость» и среднюю продолжительность жизни экспериментальных животных при летальной вирусной инфекции. Противовирусное действие препарата связано с выработкой эндогенного интерферона и прямым воздействием на репликацию вируса.

РИБАВИРИН,
ЛАМИВУДИН

ЦИКЛОВИРЫ
(АЦИКЛОВИР,
ФАМЦИКЛОВИ
Р,
ПЕНЦИКЛОВИ
Р)



АМАНТАДИНЫ

Антиретровирусные
препараты (АРВП)

<u>Противогерпетические</u>	<u>Ацикловир</u> <u>Валацикловир</u> <u>Пенцикловир</u> <u>Фамцикловир</u>
<u>Противоцитомегаловирусные</u>	<u>Ганцикловир</u> <u>Фоскарнет</u>
<u>Противогриппозные</u> Блокаторы М ₂ -каналов Ингибиторы нейраминидазы	Арбидол <u>Амантадин</u> <u>Римантадин</u> <u>Занамивир</u> <u>Осельтамивир</u>
<u>С расширенным спектром активности</u>	<u>Рибавирин</u> <u>Ламивудин</u> <u>Виферон</u>

+ иммуностимуляторы
+ витамины
+ гомеопатические
+ физиотерапия
И т.д.





Привитие
вакцины.
Картина
художника
Gaston`a
Melingue`a
1879





> Высокий уровень
 > Средний уровень
 > Низкий уровень

Рис. 1. Распространенность гепатита В в мире, 2006 г.

Рис. 2. Стратегии вакцинопрофилактики гепатита В в Европе

Вакцины (Vaccines) — препараты, предназначенные для создания активного иммунитета в организме привитых людей или животных.

Основным действующим началом каждой вакцины является иммуноген, т. е.

корпускулярная или растворенная субстанция, несущая на себе химические структуры, аналогичные компонентам возбудителя заболевания, ответственным за выработку иммунитета.

Таблица 1. История вакцинации у людей

XVIII век	Оспа (1796) 
XIX век	Сибирская язва (1881), бешенство (1885),  дифтерийный антитоксин (1891), холера (1896), чума (1897), тиф (1898)
XX век	БЦЖ* (1921), дифтерийный анатоксин (1923), коклюш (1926), столбняк (1927), желтая лихорадка  (1935), грипп (1945)  
После Второй мировой войны	Полиомиелит (инъекционная — 1955, пероральные — 1962), корь (1960), инфекционный паротит (1967), краснуха (1962), гепатит В (1981), пневмококк, менингококк, Haemophilus Influenzae b,  гепатит А (1992)  

Примечание. *БЦЖ — бацилла Кальметта – Герена.

Требования, предъявляемые к современным вакцинам:

Иммуногенность;

Низкая реактогенность (аллергенность);

Не должны обладать тератогенностью, онкогенностью;

Штаммы, из которых приготовлена вакцина, должны быть генетически стабильны;

Длительный срок хранения;

Технологичность производства;

Простота и доступность в применении.

"Идеальной" вакцин мог бы считаться препарат, обладающий такими качествами, как:

1. полной безвредностью для привитых, а в случае живых вакцин — и для лиц, к которым вакцинный микроорганизм попадает в результате контактов с привитыми;
2. способностью вызывать стойкий иммунитет после минимального количества введений (не более трех);
3. возможностью введения в организм способом, исключающим парентеральные манипуляции, например, нанесением на слизистые оболочки;
4. достаточной стабильностью, чтобы не допустить ухудшения свойств вакцины при транспортировке и хранении в условиях прививочного пункта;
5. умеренной ценой, которая не препятствовала бы массовому применению вакцины.

На поствакцинальный иммунитет влияют факторы

1. Зависящие от самой вакцины:

- чистота препарата;
- время жизни антигена;
- доза;
- наличие протективных антигенов;
- кратность введения.

2. Зависящие от организма:

- состояние индивидуальной иммунной реактивности;
- возраст;
- наличие иммунодефицита;
- состояние организма в целом;
- генетическая предрасположенность.

3. Зависящие от внешней среды

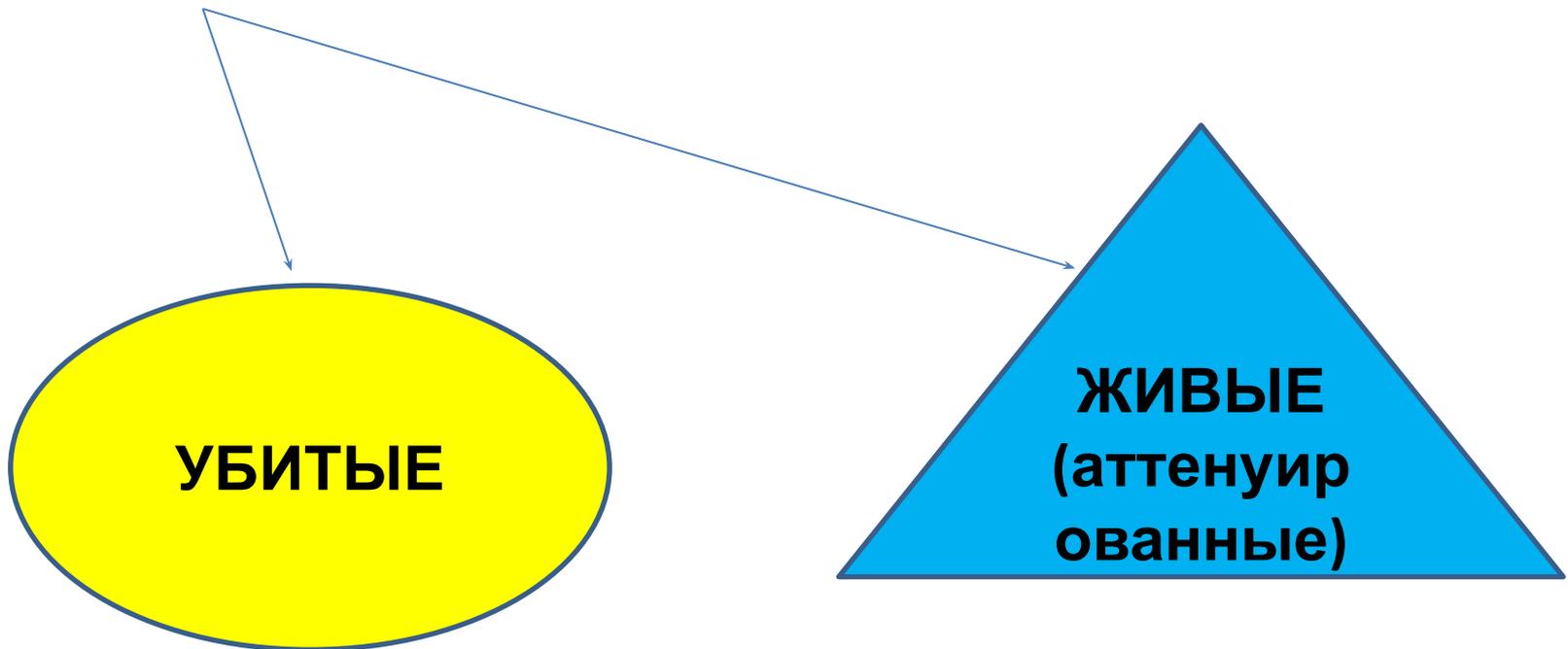
- питание;
- условия труда и быта;
- климат;
- физико-химические факторы среды.

Классификации вакцин:

В зависимости от природы иммуногена вакцины подразделяются на:

- - **цельномикробные или цельновирионные**, состоящие из микроорганизмов, соответственно бактерий или вирусов, сохраняющих в процессе изготовления свою целостность;
- - **химические** вакцины из продуктов жизнедеятельности микроорганизма (классический пример — анатоксины) или его интегральных компонентов, т.н. субмикробные или субвирионные вакцины;
- - **генно-инженерные вакцины**, содержащие продукты экспрессии отдельных генов микроорганизма, наработанные в специальных клеточных системах;
- - **химерные, или векторные вакцины**, в которых ген, контролирующей синтез протективного белка, встроен в безвредный микроорганизм в расчете на то, что синтез этого белка будет происходить в организме привитого и, наконец,
- - **синтетические вакцины**, где в качестве иммуногена используется химический аналог протективного белка, полученный методом прямого химического синтеза.

- **цельновирионные**, состоящие из вирусов, сохраняющих в процессе изготовления свою целостность
(**ВАКЦИНЫ ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ**)



Также, **при использовании живых противовирусных вакцин необходимо помнить о следующих**

моментах:

Спонтанные мутации: Во время размножения вируса в человеческом организме возможно непредсказуемые изменения генетической структуры (потеря аттенуации (искусственное стойкое ослабление патогенных микроорганизмов), возвращение вирулентности (степень болезнетворности (патогенности) данного микроорганизма), изменение тканевого тропизма).

Коинфекция (совместная инфекция) с "диким" вирусом человека или животных. Это является более серьезной, хотя и теоретической опасностью - одновременное инфицирование вакцинным вирусом и диким.

Инактивированные (убитые)	Живые
1. полиомиелит 2. грипп 3. клещевой энцефалит 4. герпес 5. бешенство 6. гепатит В, полученная генно-инженерным способом и др.	1. полиомиелит 2. корь 3. паротит (свинка) 4. грипп 5. краснуха 6. желтая лихорадка 7. Ку-лихорадка и др.

- коклюша, лептоспироза,
- брюшного тифа, паратифа А и В,
- холеры

- туберкулеза;
- особо опасных инфекций (чумы, сибирской язвы, туляремии, бруцеллеза);

ХИМИЧЕСКИЕ

=

СУБВИРИОННЫЕ

(СУБКЛЕТОЧНЫЕ)

Преимущества химических вакцин:

- 1) они менее реактогенны;
- 2) стабильны и лучше поддаются стандартизации, что дает возможность более точной дозировки;
- 3) вводятся в больших дозах и в виде ассоциированных препаратов.



РАСЩЕПЛЕННЫЕ (СПЛИТ) ВАКЦИНЫ (ВТОРОЕ ПОКОЛЕНИЕ) и СУБЪЕДИНИЧНЫЕ ВАКЦИНЫ (ТРЕТЬЕ ПОКОЛЕНИЕ)

Применение диэтиловых эфиров в качестве растворителей позволило раздробить липидную (обширная группа природных органических соединений, включающая жиры и жироподобные вещества) мембрану вируса на части, что явилось основой для появления сплит-вакцин (split - англ. расщеплять) в 60-х годах.

Субъединичные вирусные вакцины

обычно являются набором протективных вирионных белков или отдельным поверхностным протективным белком

Сплит-вакцины (вакцина, содержащая частицы разрушенного вируса) содержат частицы разрушенного вируса - поверхностные и внутренние белки. Изготавливается вакцина путем расщепления вирусных частиц при помощи органических растворителей или детергентов. Сплит-вакцины характеризуются значительно меньшим

Таблица 1. Виды вакцин против гриппа

Вид вакцины	Название	Способ введения
Живые ослабленные	Аллантоисная интраназальная живая сухая, Россия	Интраназально
Инактивированные цельновирионные	Грипповак (инактивированная жидкая против А(Н1N1), А(Н3N2) и В); Россия	Интраназально или подкожно
	Вакцина гриппозная инактивированная элюатно–центрифужная жидкая, Россия	Подкожно
Расщепленные (сплит–вакцины)	Бегривак, грипп А и В, Германия	Подкожно или внутримышечно
	Ваксигрипп, грипп А и В, Франция	Подкожно или внутримышечно
	Флюарикс, грипп А и В, «СмитКляйнБичем – Биомед», Россия	Подкожно или внутримышечно
Субъединичные	Агриппал, грипп А и В, Италия	Подкожно или внутримышечно
	Гриппол, Россия	Подкожно или внутримышечно
	Инфлексал, Швейцария	Подкожно или внутримышечно
	Инфлювак, Нидерланды	Подкожно или внутримышечно
	Гриппол плюс, Россия	Подкожно или внутримышечно

Одним из недостатков **химической вакцины** являются небольшие размеры вводимых комплексов, что приводит к быстрому выведению их из организма и краткому антигенному раздражению. Поэтому химические вакцины вводятся на **адьювантах** (от *adjuvans* — помогающий), в качестве которых используются различные минеральные адсорбенты (гидрат окиси алюминия, фосфат кальция, минеральные масла). Адьюванты способствуют повышению эффективности вакцинации, так как они укрупняют антигенные частицы, создают в месте введения «**депо**», из которого происходит замедленная резорбция антигена, что приводит к постоянному антигенному раздражению. Кроме того, депонирующие вещества являются **неспецифическими стимуляторами**, вызывают приток плазматических клеток, непосредственно участвующих в выработке антител, что связано с развитием местного воспалительного процесса и стимуляцией пролиферативной и фагоцитарной активности ретикулоэндотелиальной системы.

ГЕНО-ИНЖЕНЕРНЫЕ

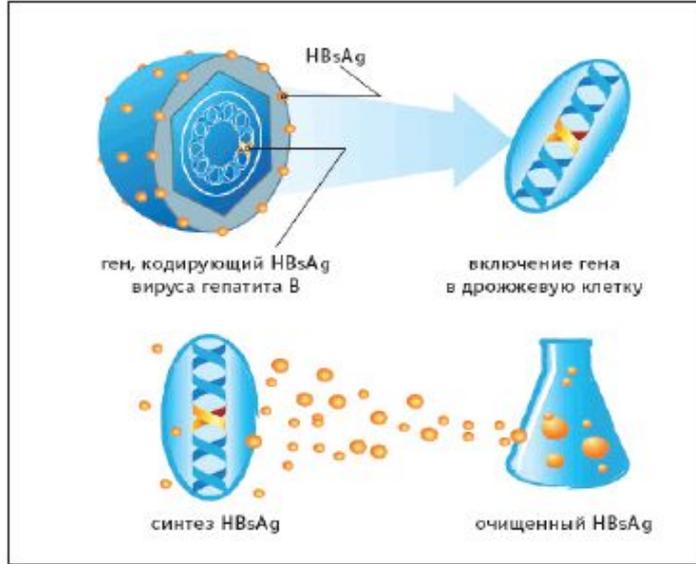
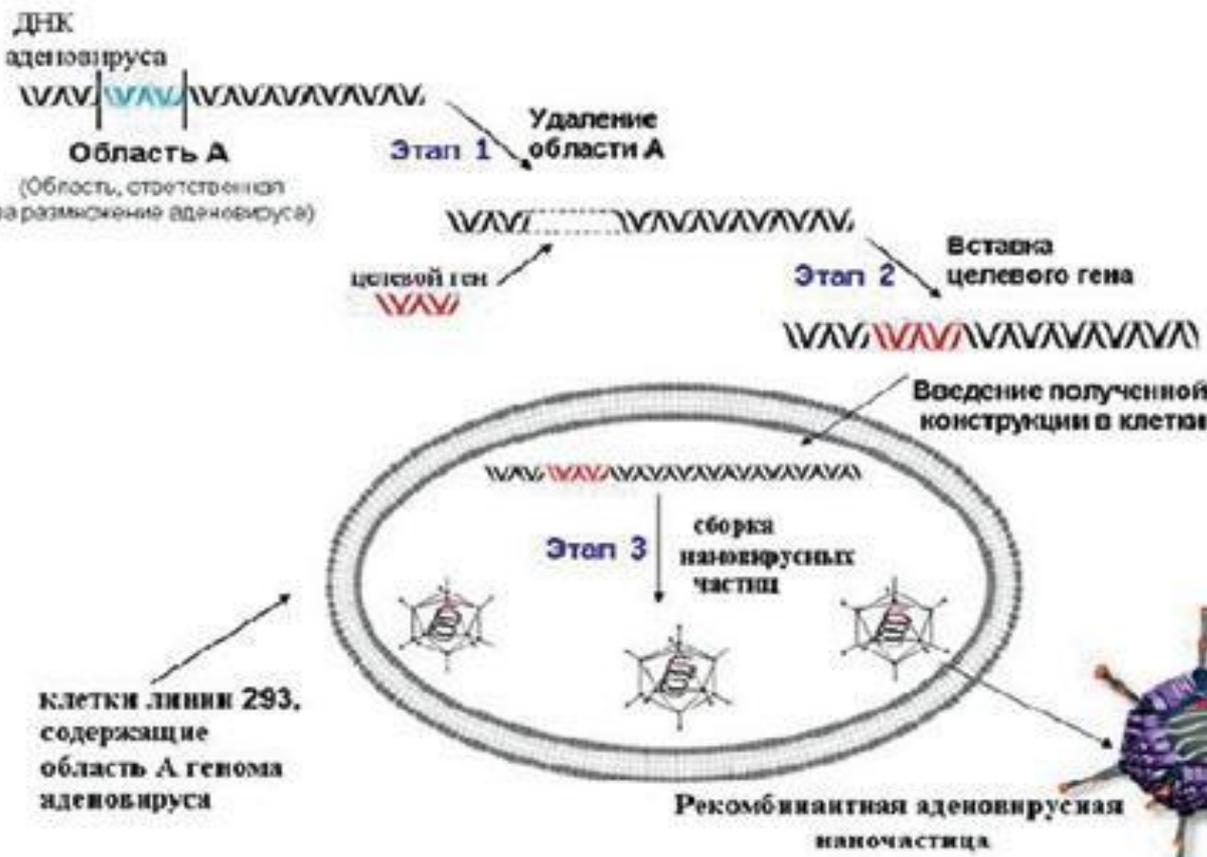
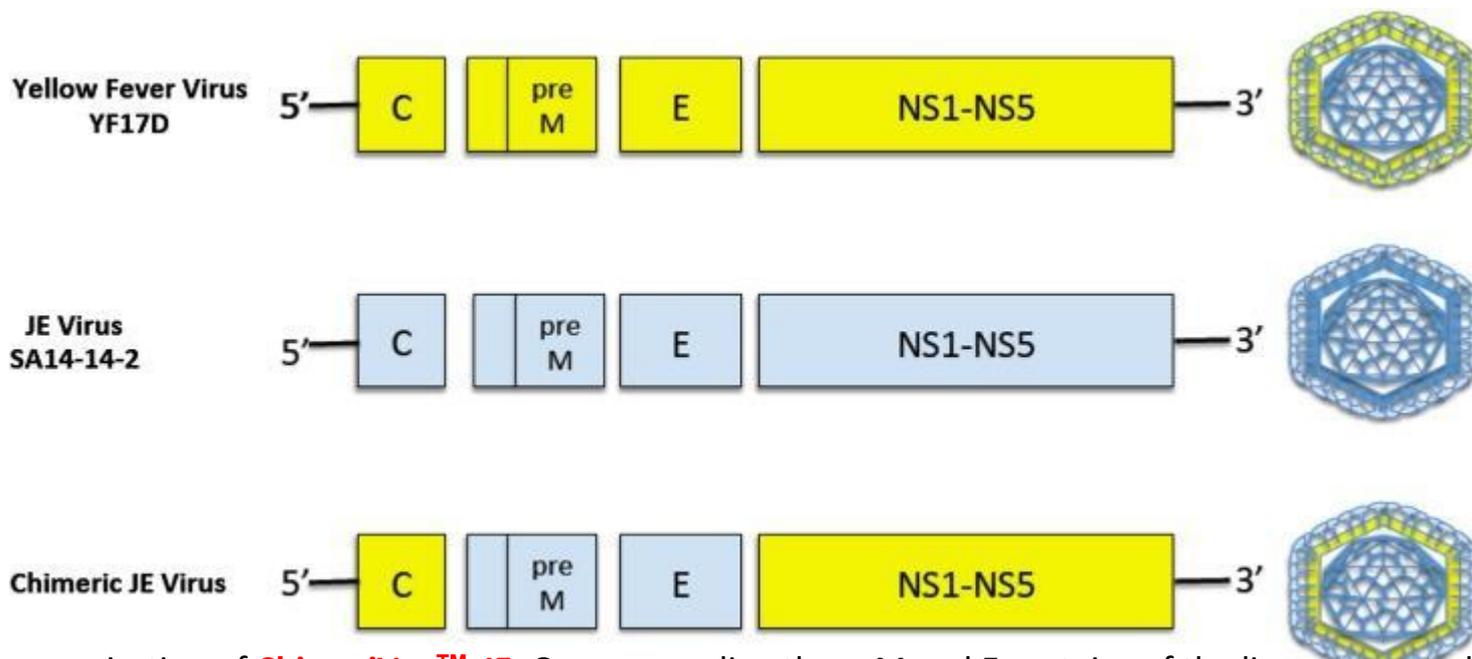


Рис. 4. Схема производства гепатитного компонента вакцин «ГлаксосмитКляйн»

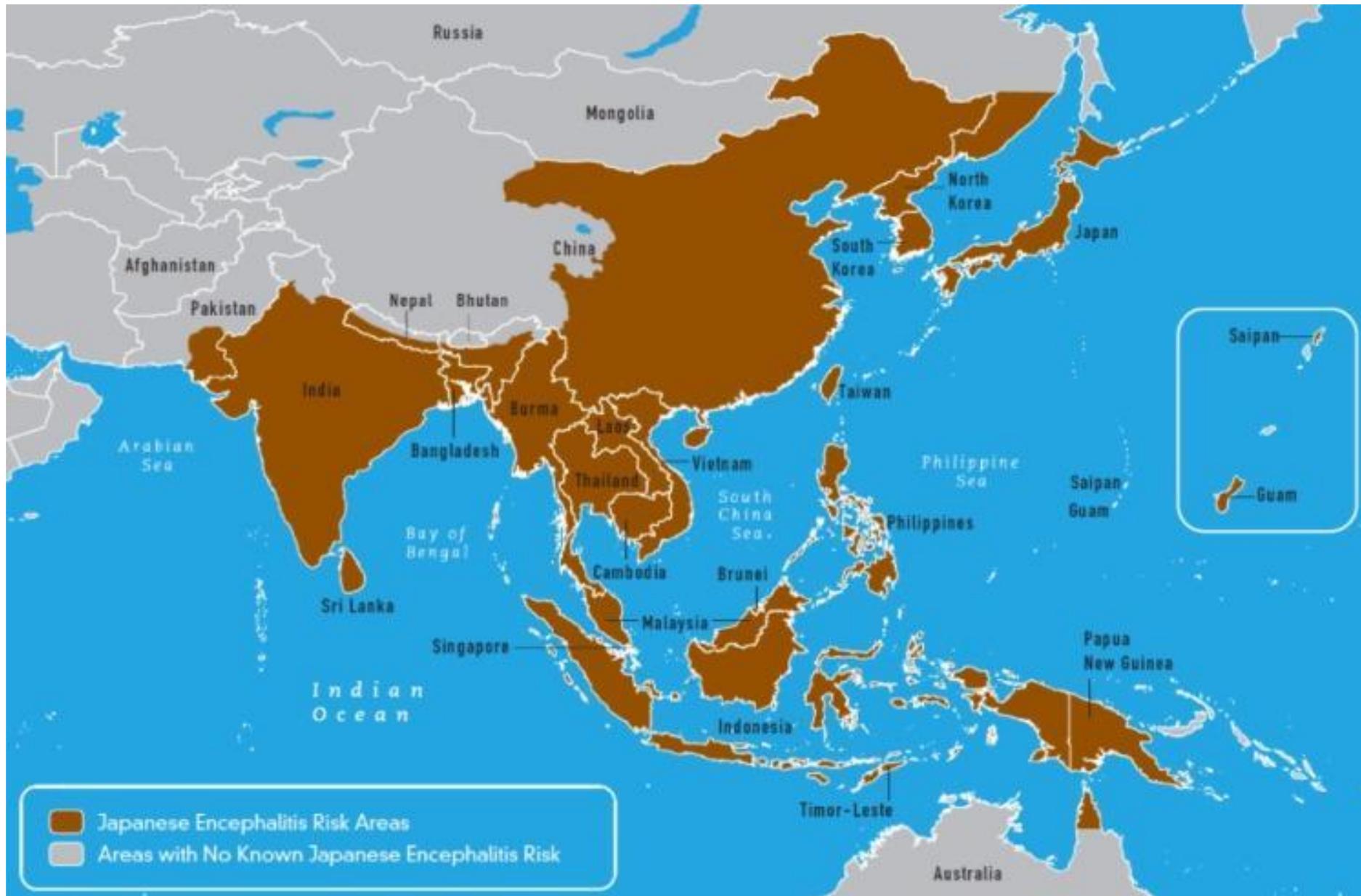
- Содержит делетированный геном, не способен к размножению in vitro и in vivo
- Представляет собой физическую самособирающуюся наночастицу
- Обеспечивает доставку и экспрессию чужеродного генетического материала в клетке

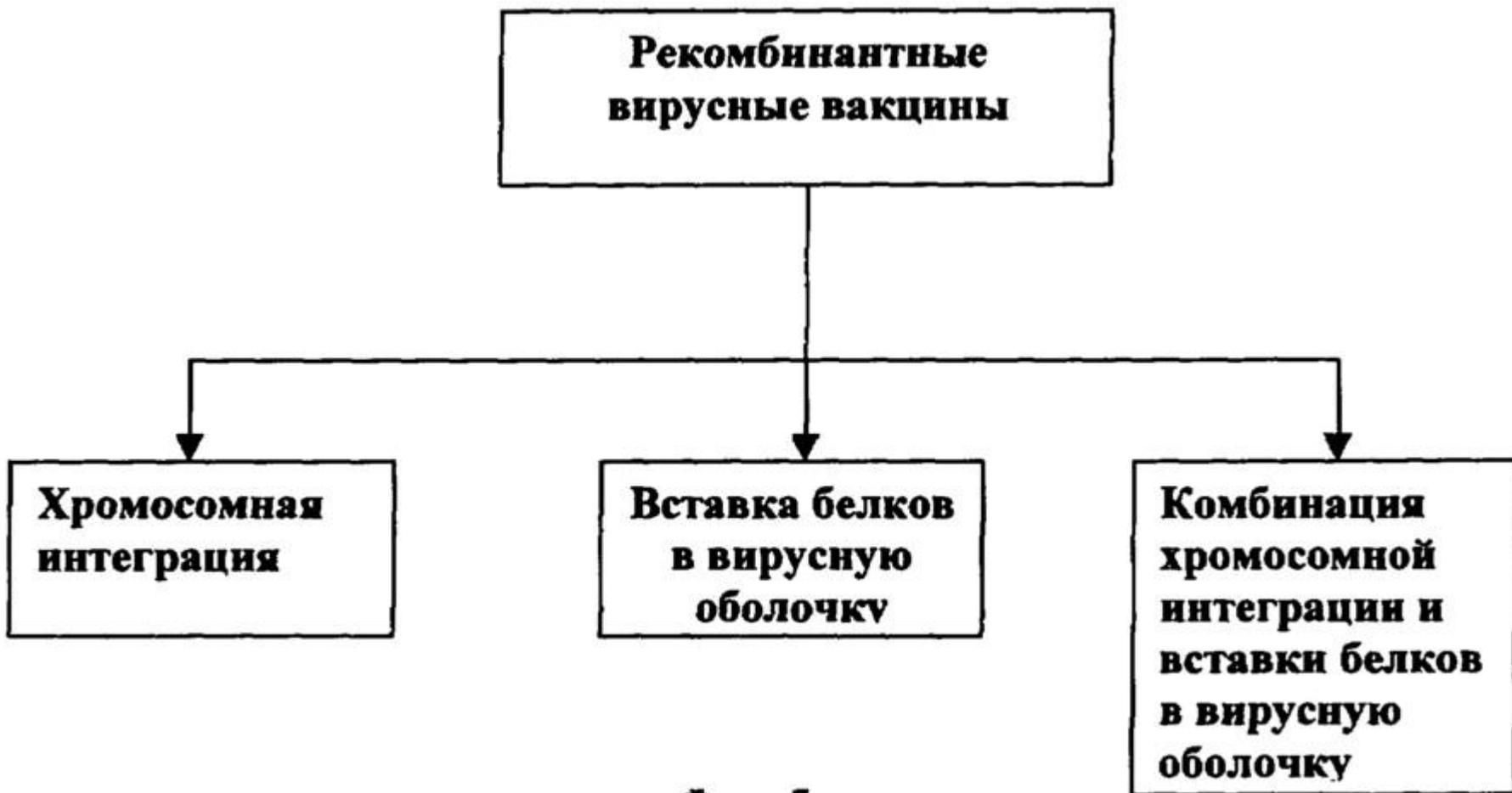
ХИМЕРНЫЕ, ИЛИ ВЕКТОРНЫЕ ВАКЦИНЫ

Понятие "химерный вирус" относится к вирусу, имеющему геном, содержащий последовательности **двух или более** отличающихся вирусов, в том числе отличающихся вирусных штаммов

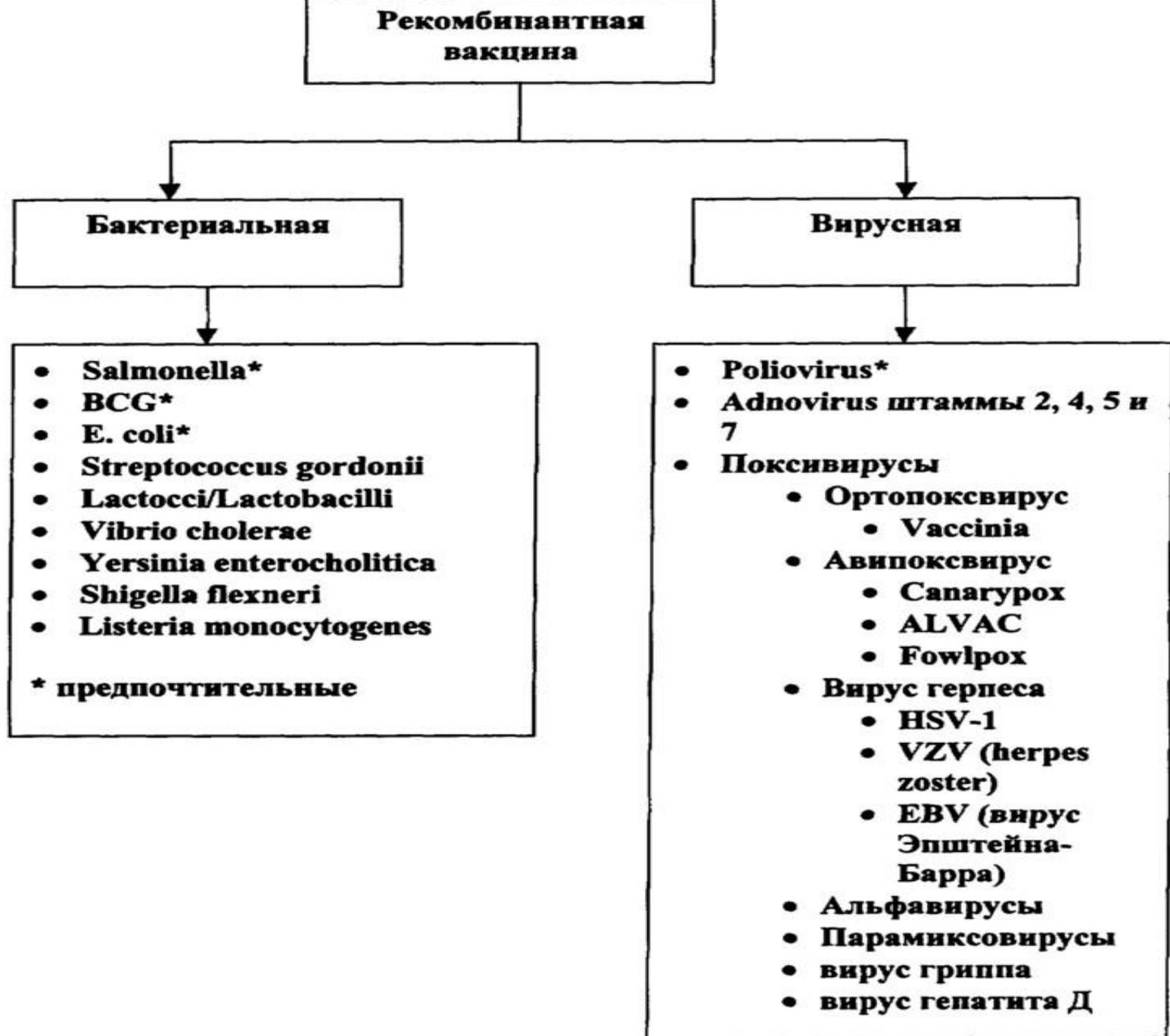


Genomic organization of **ChimeriVax™-JE**. Genes encoding the prM and E proteins of the live-attenuated yellow fever virus, YF17D, are replaced by the prM and E genes of the attenuated JEV, SA14-14-2 strain. The chimeric virus replicates using the YF17D machinery but expresses the envelope and prM proteins of JEV SA14-14-2 on its external virion. *JE* Japanese encephalitis, *C* core protein gene, *preM* pre-membrane protein gene, *E* envelope protein gene, *NS1-NS5* non-structural protein genes 1–5





Фиг. 5



Фиг. 3

TRANSIENT

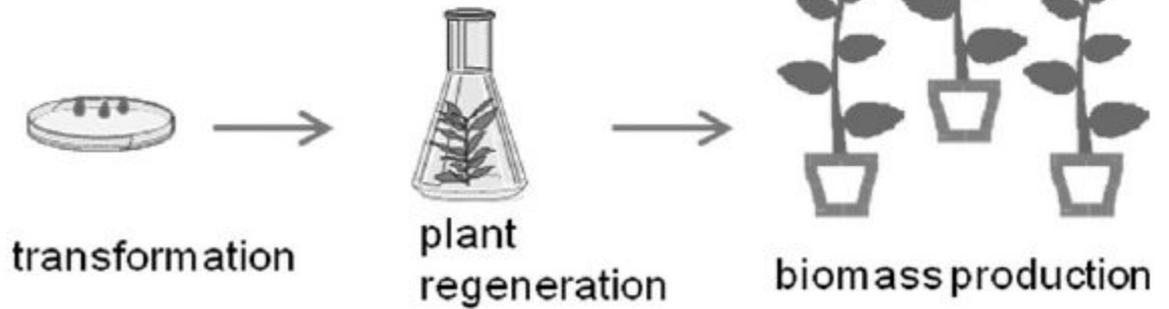
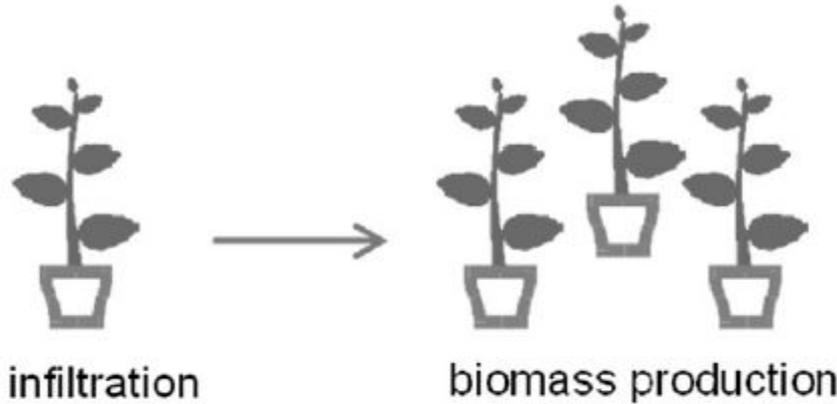
- Binary vectors
- Viral vectors
- Combination of binary and viral vectors

**PLANT
EXPRESSION
SYSTEM**

STABLE

- Transgenic plants
- Transplastomic plants

time: a few weeks



time: 1-2 years

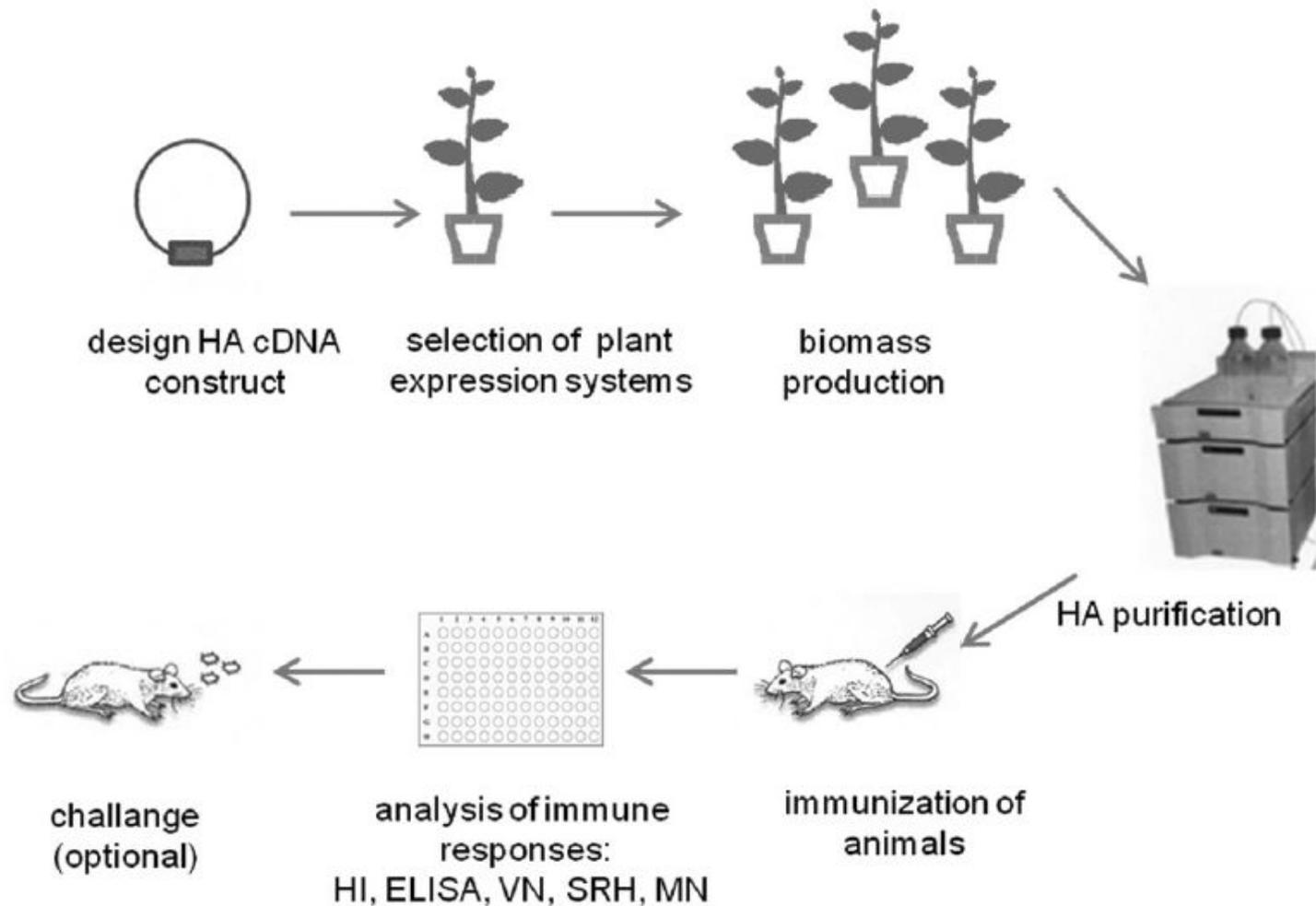


Figure 2. Scheme explaining production of recombinant vaccines in plants. HI, hemagglutinin inhibition; ELISA, enzyme linked immunosorbent assay; VN, virus neutralization; SHR, single radial hemolysis; MN, microneutralisation.

Синтетические пептидные вакцины - это препараты, содержащие искусственно синтезированные короткие пептиды, имитирующие небольшие участки протективных антигенов вируса, способные вызывать специфический иммунный ответ организма и защитить его от конкретного заболевания.

Идентификация основных **антигенных детерминант** протективных антигенов многих вирусов позволила синтезировать антигенноактивные пептиды. Показано, что небольшие пептиды могут вызывать защиту животных против вирусных болезней. Наиболее значительные исследования по созданию синтетических пептидных вакцин проведены на модели вируса ящура.

КОМБОВАК (Вакцина инактивированная комбинированная против инфекционного ринотрахеита, парагриппа-3, вирусной диареи, респираторно-синцитиальной, рота- и коронавирусной болезни телят), фл. 100 мл

Препарат изготовлен из производственных инактивированных штаммов 6 вирусов: инфекционного ринотрахеита, парагриппа-3, вирусной диареи, респираторно-синцитиальной, рота- и коронавирусной болезни крупного рогатого скота и предназначена для профилактики вызываемых ими заболеваний.



ГЕКСАКСИМ для профилактики дифтерии, столбняка и коклюша (ацеллюлярный компонент), гепатита В рекомбинантная, полиомиелита инактивированная и заболеваний, вызванных Haemophilus типа В, конъюгированная, адсорбированная, жидкая суспензия для инъекций

ТВИНРИКС™ вакцина для профилактики гепатитов А (инактивированная) и В (адсорбированная) (TWINRIX™)

GlaxoSmithKline [J07B C20](#)

сусп. д/ин. 1 доза шприц 1 мл, № 1

Комбинированная вакцина, изготовленная из смеси препаратов очищенного инактивированного вируса гепатита А (HAV) и очищенного поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), отдельно адсорбированных на гидроксиде алюминия и фосфате алюминия. Вирус гепатита А выращивают в культуре диплоидных клеток человека MRC-5. HBsAg получают с помощью методов генной инженерии путем культивирования в культуре дрожжевых клеток.

В 1 дозе вакцины (1 мл) содержится не менее 720 ед. ELISA* инактивированного HAV и 20 мкг рекомбинантного белка HBsAg.

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ





Экстренная профилактика КВЭ

- ❑ Для экстренной профилактики используют **человеческий иммуноглобулин** против КВЭ. Препарат вводят лицам: непривитым против КВЭ, получившим неполный курс прививок, имеющим дефекты в вакцинальном курсе, не имеющим документального подтверждения о профилактических прививках.
- ❑ Введение человеческого иммуноглобулина против КВЭ рекомендуется **не позднее 4 дня** после присасывания клеща. Возможно повторное применение препарата по истечении месяца после предыдущего введения иммуноглобулина.
- ❑ Для решения вопроса о необходимости назначения экстренной профилактики необходимо проведение исследований клещей, снятых с пациентов на наличие в них антигена вируса клещевого энцефалита методом иммуноферментного анализа (ИФА) или полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Иммуноглобулинопрофилактика

Противоклещевой иммуноглобулин

- Дает защиту на 45 суток
- Перерыв между применением не менее 1,5 месяцев
- Применяется не позднее 48 часов после укуса
- Доза- из расчета 1 мл на 10 кг веса





Иммуноглобулин антицитомегаловирусный человека

заболевания

Препарат	Показания	Доза	Примечания
Иммуноглобулин против цитомегаловируса	Профилактика цитомегаловирусной инфекции у серонегативных ^a реципиентов почки, полученной от серопозитивного донора	50 — 1 50 мг/кг в зависимости от срока после трансплантации	Эффективность средняя. Введения повторяют каждые 2 нед

- цитомегаловирусной инфекции у беременных женщин с осложненным акушерским анамнезом для предупреждения нарушений течения беременности (предупреждения угрозы невынашивания, развития фетоплацентарной недостаточности, внутриутробной гибели плода);

- ЦМВ-инфекции у небеременных женщин с осложненным акушерским анамнезом для предупреждения нарушений течения беременности, которая планируется; - первичной ЦМВ-инфекции у беременных женщин с неосложненным акушерским анамнезом для предупреждения акушерских осложнений;

- ЦМВ-инфекции у новорожденных и детей младшего возраста, которые рождены инфицированными матерями и имеют клинические признаки заболевания: - ЦМВ-инфекции

<p>г В Иммуноглобулин против гепатита В</p>	<p>Профилактика после контакта с источником инфекции, например после укола инфицированной иглой или попадания инфицированной крови на слизистые. Иммуноглобулин вводят сразу после контакта с источником инфекции и через 28 сут. При половом контакте с больным гепатитом В иммуноглобулин вводят однократно в течение 14сут. Новорожденным, у матерей которых выявлен HBsAg, назначают вместе с рекомбинантной вакциной против гепатита В</p>	<p>Детям — 0,06 мл/кг, взрослым — 5 мл, новорожденным от матерей, больных гепатитом В или являющихся носителями HBsAg, — 0, 1 2 мл/кг</p>	<p>Не эффективен для лечения инфекции. После переливания компонентов крови, содержащих HBsAg,- вводят в высоких дозах - 0,5 мл/кг</p>
---	---	---	---

Бешенство	Антирабический иммуноглобулин	При укусе животного, больного бешенством, и при невозможности обследования животного. Следует немедленно обратиться в местные органы здравоохранения	20 МЕ/кг — половиной дозы обкалывают место укуса, другую половину вводят в/м	Одновременно вводят одну из антирабических вакцин
-----------	-------------------------------	--	--	---

Опоясывающий лишай и ветряная оспа	Иммуноглобулин против вируса varicella-zoster ^B	Профилактика у новорожденных, матери которых инфицированы вирусом varicella-zoster, при гемобластозах, первичных иммунодефицитах, иммуносупрессивной терапии, контакте с источником инфекции	125 ед/10 кг, не более 625 ед. Вводят в первые 72 ч после контакта с источником инфекции	Не эффективен для лечения опоясывающего лишая и ветряной оспы
------------------------------------	--	--	--	---