



вные вирусные заболевания и фармакотерапия.

Противовирусные препараты
Леонова М.В.

Профессор, член-корр. РАЕН

Кафедра клинической фармакологии



КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ

- 1. Противовирусные химиопрепараты**
- 2. Интерфероны**
- 3. Индукторы интерферона**
- 4. Иммуномодуляторы**

Противовирусные химиопрепараты

Химиопрепараты - вещества, оказывающие токсическое действие на возбудителя или опухолевые клетки, приводя к их гибели или подавлению жизнедеятельности.

К химиопрепаратам относятся:

- антибактериальные химиопрепараты
- противовирусные химиопрепараты
- противоопухолевые химиопрепараты

Перечень вирусов, в отношении которых созданы химиопрепараты

- h вирусы простого герпеса (virus herpes VH-1, VH-2), герпеса зостер (varicella-zoster, VHZ)**
- h цитомегаловирус (cytomegalovirus, CMV)**
- h ВИЧ (human immunodeficite virus HIV)**
- h вирусы гепатита В, С**
- h вирусы гриппа А, В**

Общая характеристика противовирусных химиопрепаратов

| | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• прямой механизм действия | вирустатический эффект |
| <ul style="list-style-type: none">• узкий спектр противовирусной активности | строгий этиотропный выбор |
| относительная вирус-специфичность цитотоксичность | миелотоксичность, нейротоксичность, мутагенность и др. |

Механизмы действия противовирусных химиопрепаратов

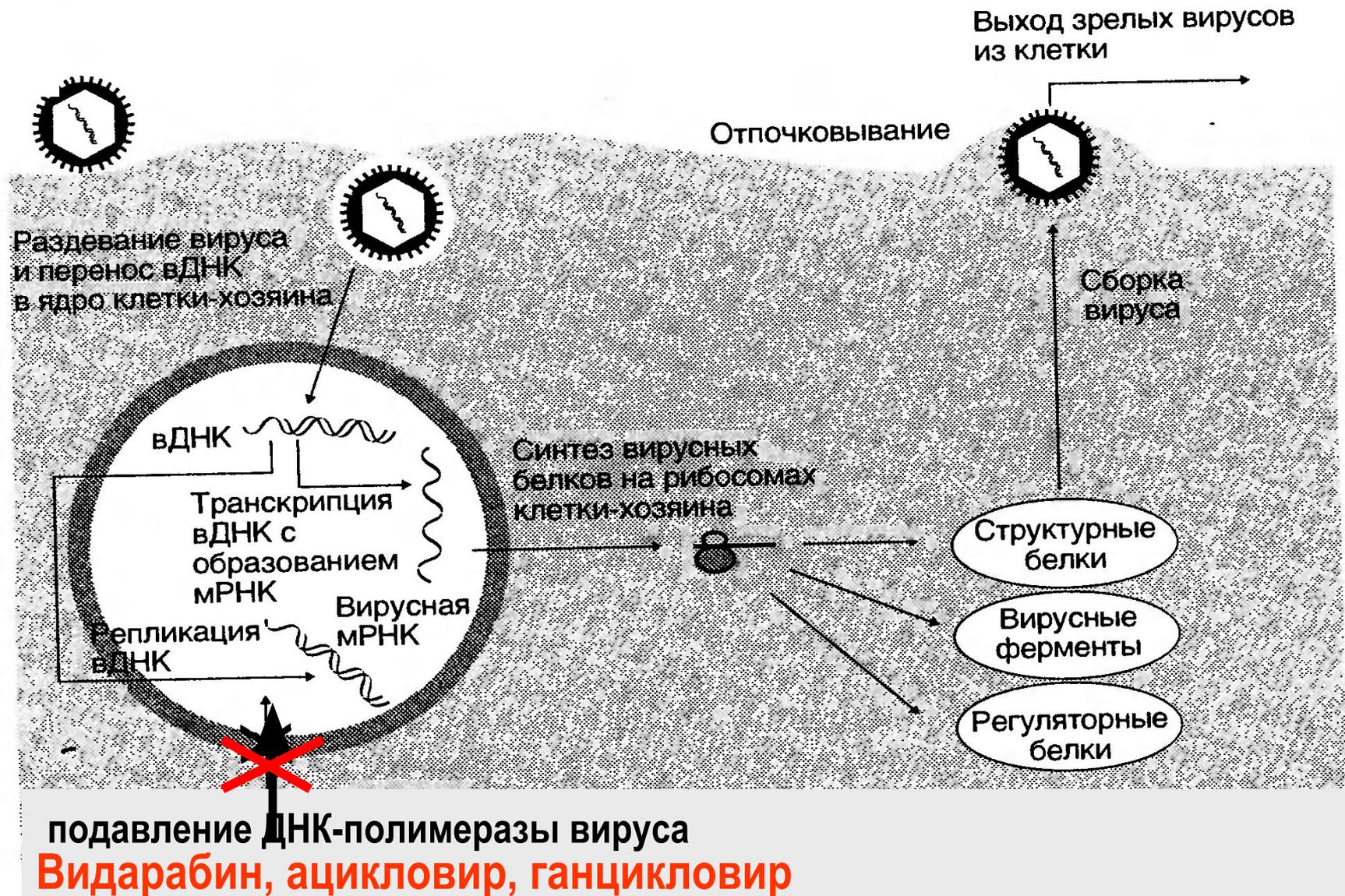
Действие на синтез вирусных белков

- аналоги нуклеозидов (ацикловир, ганцикловир, рибавирин и др.)
- ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (зидовудин, ламивудин и др.)
- ингибиторы ВИЧ-протеазы (ритонавир, лопинавир и др.)

Действие на поверхностные рецепторы вириона

- ионные каналы для H^+ оболочки вируса гриппа (амантадин)
- фермент нейраминидаза оболочки вируса гриппа (оселтамивир)
- гемагглютинин оболочки вируса гриппа (арбидол)
- поверхностный гликопротеид gp41 ВИЧ (энфувертид)

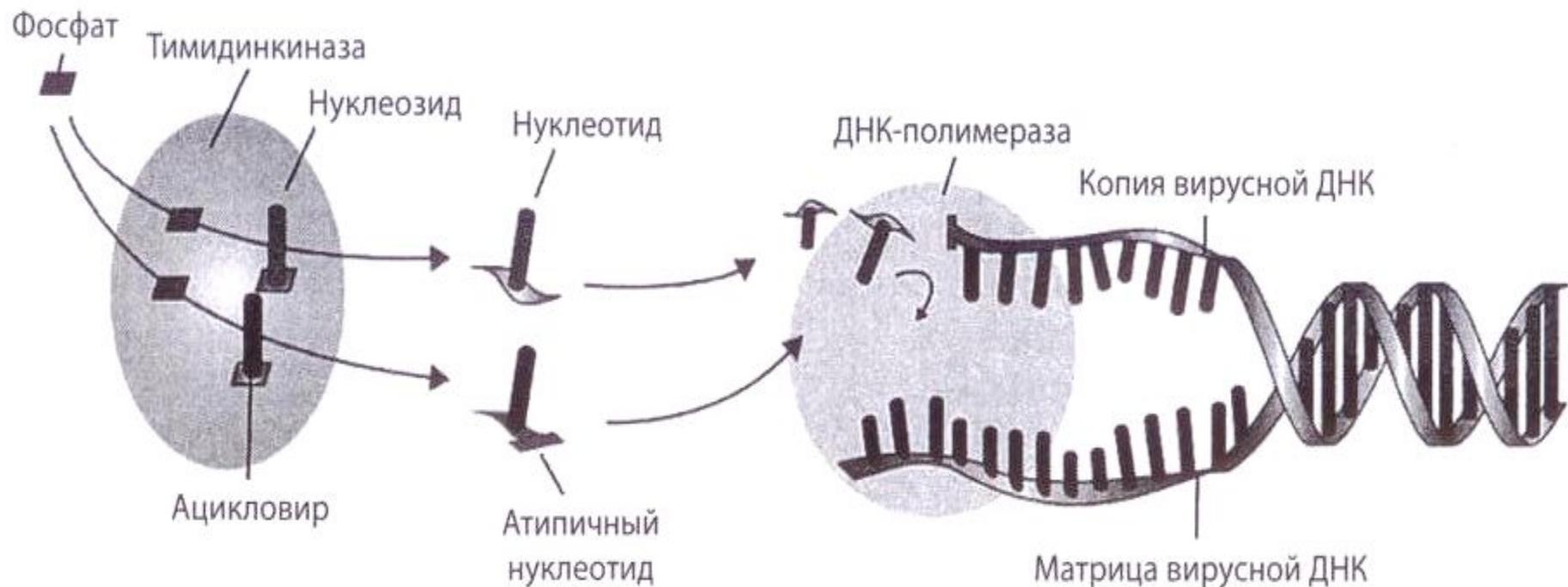
Механизм действия аналогов нуклеозидов



Механизм действия аналогов нуклеозидов

- 1) подвергаются внутриклеточному метаболизму с образованием лженуклеотидов – трифосфатов препаратов
- 2) трифосфаты препаратов конкурентно подавляют активность фермента ДНК-полимеразы вирусной и клеточной
- 3) трифосфаты препаратов как лженуклеозиды встраиваются в молекулу ДНК клеточную и вирусов

Механизм действия ацикловира



ПРОСТОЙ ГЕРПЕС

- h Хроническое течение (пожизненное носительство вирусов)
- h Имеет клинические формы:
 - h лицевой (тип-1) – вызывает поражение кожи лица
 - h генитальный (тип-2) – вызывает поражение половых органов
 - h офтальмогерпес
- h Путь передачи: контактный (низкая гигиена)
- h Симптомы: высыпания в виде пузырьков (везикул), сопровождаются болью, после подсыхания покрываются корочкам, длительность около 1 недели
- h Течение:
 - h редкие эпизоды обострений
 - h хроническое рецидивирующее
 - h генерализованное течение (чаще – менингоэнцефалит)

ГЕРПЕС ЗОСТЕР

(опоясывающий лишай, ветряная оспа)

- h Острое поражение нервных узлов, с поражением участков кожи в виде высыпаний над пораженными нервами
- h Путь передачи: воздушно-капельный, контактный
- h Симптомы: начало с повышения $T^{\circ}C$, «гриппоподобные» симптомы, боли (жжение, зуд) в области грудной клетки (чаще вдоль ребер), через неск. дней появляются обширные высыпания в виде пузырьков (везикул), после подсыхания они покрываются корочкам, длительность около 10 дней
- h Течение: редкие рецидивы
- h Осложнения: постгерпетическая нейропатия (невралгия) длительностью до неск. лет, энцефалит

ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ

| Против вирусов простого герпеса и герпеса зостер | Против ЦМВ |
|---|--------------------|
| видарабин ацикловир валацикловир фамцикловир | ганцикловир |

Клинические эффекты противогерпетических химиопрепаратов

- h Не приводят к элиминации вирусов
- h Купируют симптомы, но не приводят к излечению
- h Эффективны при наиболее раннем применении (в продромальном периоде, в первые 24-48 ч от начала симптомов)
- h Обладают разной токсичностью и безопасностью

Характеристика противогерпетических препаратов и лек.форм

| Названия | Применение | | | | Токсичность |
|----------------|------------|---------------|-------------|---------------|-------------|
| | внутри | парентерально | местно мази | глазные формы | |
| ИДОКСУРИДИН | | | | + | ++ |
| ВИДАРАБИН | (+) | (+) | | + | ++ |
| АЦИКЛОВИР | + | + | + | + | - |
| ВАЛАЦИКЛОВИР | + | | | | - |
| ФАМЦИКЛОВИР | + | | | | - |
| ГАНЦИКЛОВИР | (+) | + | | | ++ |
| ВАЛГАНЦИКЛОВИР | + | | | | ++ |

Сравнительная фармакодинамика противогерпетических препаратов

| Характеристики | Ацикловир | Пенцикловир |
|--|-----------|-------------|
| Активируется вирус-специфичным ферментом (тимидинкиназой) | + | + |
| Селективно встраивается в вирусную ДНК, приводя к терминации синтеза ДНК | + | - |
| МПК <i>мкг/мл</i> | | |
| - HV-1 | 0,02-0,9 | 0,5 |
| - HV-2 | 0,6-1,3 | 0,7-2,4 |
| - VHZ | 3,1 | 3,8 |
| - вирус Эпштейна-Барра | 10 | 10 |
| - ЦМВ (CMV) | 25 | 52 |

Сравнительная фармакокинетика противогерпетических препаратов

| Препараты | Биодоступность (%) | T1/2 из плазмы (ч) | T1/2 из клеток (ч) | Путь элиминации |
|---------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|
| АЦИКЛОВИР | низкая 12-20 | 2-3 | 1-2 | Почки (90%) |
| ВАЛАЦИКЛОВИР | высокая 50-70 (pro-drug) | 2-3 | 2 | Почки (85%) |
| ПЕНЦИКЛОВИР | низкая 5% | 2 | 12 | Почки (90%) |
| ФАМЦИКЛОВИР | высокая около 70 (pro-drug) | 2 | 12 | Почки (90%) |

Сравнение побочных эффектов противогерпетических препаратов

| Препараты | Токсичность | Побочные эффекты |
|------------------|----------------|--|
| ВИДАРАБИН | высокая | <ul style="list-style-type: none">- нейротоксичность- нефротоксичность- гематотоксичность (анемия) |
| АЦИКЛОВИР | низкая | <ul style="list-style-type: none">- диспепсия- кристаллурия- редко нейротоксичность |

Стратегии лечения герпесвирусных инфекций

| Локализация инфекции | Препараты | Способ назначения | Стратегия |
|-----------------------------------|--|-----------------------|---------------------------------|
| Лицевой герпес | Ацикловир | Внутрь, местно | Эпизодическое лечение |
| Рецидивирующий лицевой герпес | Валацикловир | внутри | Эпизодическая/ профилактическая |
| Генитальный герпес первичный | Ацикловир Валацикловир | Внутрь, в/в внутри | Эпизодическая/ профилактическая |
| Генитальный герпес рецидивирующий | Ацикловир Валацикловир Фамцикловир | внутри | Профилактическая |
| Генитальный герпес у беременных | Ацикловир Валацикловир | В/в, внутри внутри | Эпизодическая/ профилактическая |

Эпизодическая – короткий курс в период обострения,

Профилактическая – длительная превентивная терапия в течение 1 года

Режимы применения противогерпетических препаратов для лечения инфекций простого герпеса (*per os*)

| Курсы | Ацикловир | Валацикловир | Фамцикловир |
|---------------------------------|---|--|-----------------------------|
| Лечение первичной инфекции | 400 мг 3 р (200 мг 5 р/сут) 7-10 дней | 1000 мг 2 р/сут 7-10 дней | 250 мг 3 р/сут 5-10 дней |
| Эпизодическое лечение рецидивов | 400 мг 3 р (200 мг 5 р/сут) 5 дней | 500 мг 2 р/сут 3-7 дней | 125 мг 2 р/сут 5 дней |
| Профилактическое лечение | 400 мг 2 р/сут 1 год | 250 мг 2 р/сут (500-1000мг 1р) 1 год | 250 мг 2 р/сут 1 год |

НЕОНАТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС

Какие препараты?

- h Имеется опыт применения Ацикловира и Валацикловира у женщин в I триместре беременности
- h Нет данных о тератогенном действии Ацикловира
- h Имеются предварительные данные о безопасности Валацикловира у беременных женщин
- h Данные о безопасности фамцикловира отсутствуют

Противовирусная терапия зостер-ассоциированной инфекции

Показания:

- h пациенты старше 50 лет
- h молодые пациенты с умеренным и тяжелым болевым синдромом
- h пациенты с иммунодефицитом
- h офтальмозостер (ретиниты)
- h осложненная зостер-инфекция (поражение легких, ЦНС, печени)

Режимы применения противогерпетических препаратов для лечения герпеса зостер

| Препараты | Схемы |
|---------------------|-------------------------------|
| Ацикловир | 800 мг 5 раз в сутки 7 дней |
| Валацикловир | 1000 мг 3 раза в сутки 7 дней |
| Фамцикловир | 500 мг 3 раза в сутки 7 дней |

Валацикловир и **фамцикловир** имеют преимущества перед ацикловиром по клинической и экономической эффективности

Цитомегаловирусная инфекция

- **Хроническое заболевание или носительство**
- **Симптомы:** - локальное (гриппоподобные, увеличение лимфоузлов (лимфаденопатия), ретинит).
- генерализованное течение (поражение ЖКТ, легких и др.)
- **Группы риска:**
 - **при трансплантации органов на фоне иммуносупрессии:**
 - трансплантация сердца - частота 25%
 - трансплантация печени - частота 29%
 - трансплантация почки - частота 8%
 - трансплантация костного мозга (лейкозы) - частота 35%
 - **ВИЧ-инфицированные больные**
 - **ятрогенные и радиационные нейтропении**

Характеристика препаратов против ЦМВ

| Препараты | Фармакологическая группа | Специфичность к вирусу | Токсичность |
|-------------|--------------------------|------------------------|-------------|
| Ганцикловир | Аналог нуклеозидов | + | + |
| Ацикловир | Аналог нуклеозидов | ± | - |
| Цидофовир* | Аналог нуклеозидов | ± | + |

* Применяется только для лечения ЦМВ-ретинитов у больных с ВИЧ инфекцией

РЕЖИМЫ НАЗНАЧЕНИЯ ГАНЦИКЛОВИРА

| Препараты | Способ применения | Лечение | Профилактика |
|---|----------------------|---|---|
| Ганцикловир (Цимевен) | В/венная инфузия | 5 мг/кг веса 2 р в сутки 14-21 дней | 5 мг/кг веса ежедневно или 6 мг/кг веса 5 дней в неделю 90 дней |
| Валганцикловир (про-лекарство) Вальцит | Внутри (таблетки) | — | 900 мг 1 раз в сутки 90 дней |

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГАНЦИКЛОВИРА

| <i>Препараты</i> | <i>Побочные эффекты (частота %)</i> |
|--------------------|---|
| Ганцикловир | <ul style="list-style-type: none">- миелотоксичность (угнетение кроветворения)- нейтропения, агранулоцитоз (15-40%)- тромбоцитопения (5-20%)- нейротоксичность (поражение ЦНС 5-15%) |
| Цидофовир | <ul style="list-style-type: none">- нефротоксичность- нейтропения |

СПИД - определение

(синдром приобретенного иммунодефицита - СПИД)

- медленно прогрессирующее инфекционное заболевание, возникающее вследствие заражения вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), поражающего иммунную систему, в результате чего организм становится высоко восприимчив к различным инфекциям и опухолям, которые в конечном итоге приводят больного к гибели.

СПИД

- h **Этиология**: вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)
- h **Путь передачи**: половой, гематогенный
- h **Симптомы**:
 - h Острая лихорадочная фаза (неск. нед) - Т 37.5°C, боль в горле, увеличение лимфоузлов, интоксикация (слабость, головная боль, боль в мышцах, снижение аппетита, диспепсия), кожная сыпь
 - h Бессимптомная фаза (10 лет и более) - снижение числа лимфоцитов Т-хелперов (CD4 ниже 200/мкл свидетельствует о наличии *СПИДа*)
 - h Развернутая стадия – оппортунистические инфекции (герпес, ЦМВ, вирусные гепатиты, бактериальные, туберкулез и др.), снижение массы тела, поражение нервной системы, онкология

АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

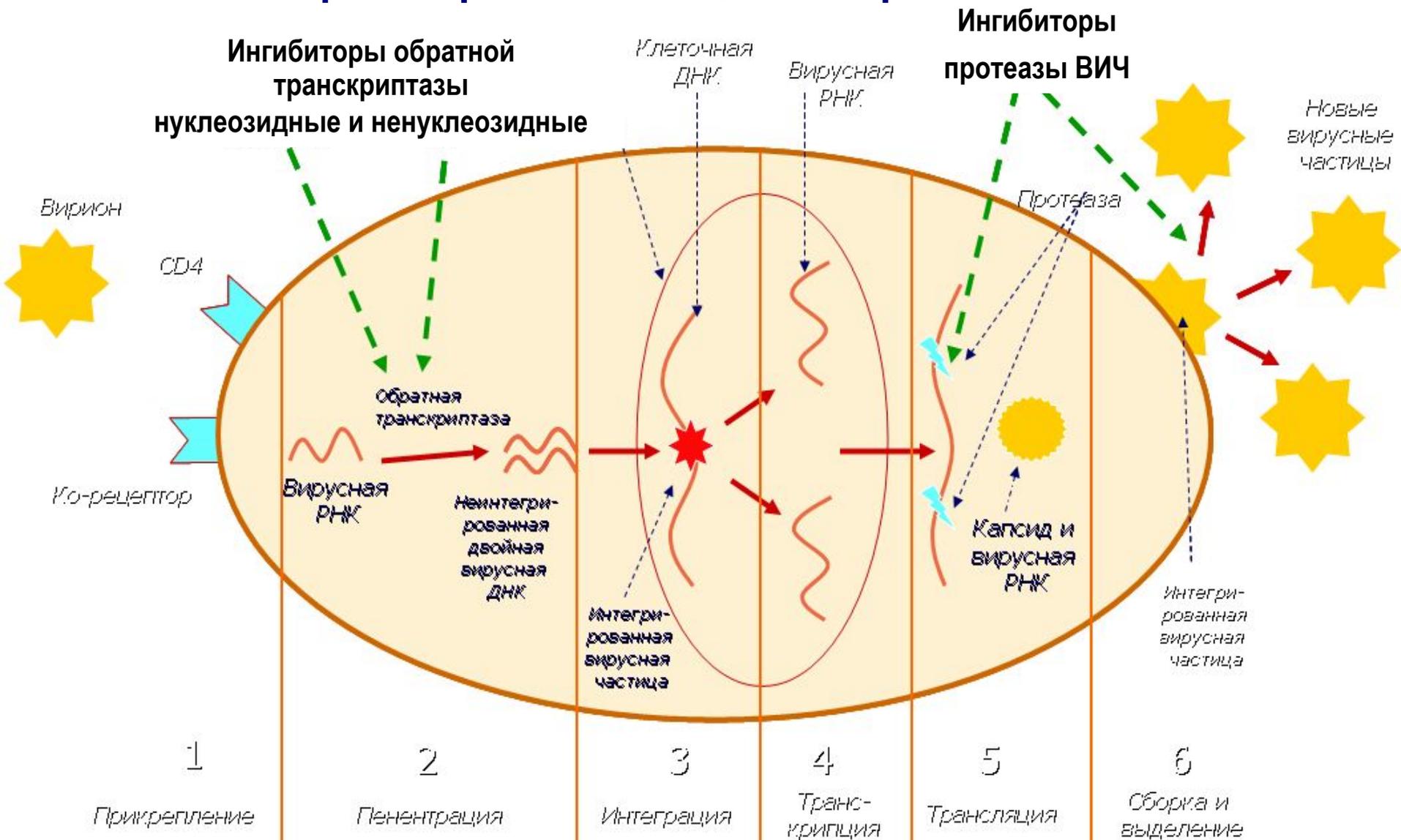
- **1987 г.** - Зидовудин (Азидотимидин, Зидовудин) – первый антиретровирусный препарат
- **1991 г.** – Диданозин (Видекс) – начало комбинированной терапии
- **1995 г.** – Саквинавир (Инвираза) – первый ингибитор ВИЧ-протеазы– начало ВААРТ (НААТ)
- **2000 г.** – «усиленные» ингибиторы ВИЧ-протеазы
- **2003 г.** – ингибитор процесса присоединения ВИЧ первый препарат – ингибитор слияния - Инфувиртид (Фузеон)

Классификация антиретровирусных препаратов

| Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ | Ингибиторы ВИЧ-протеазы |
|--|--|
| <p><u>Нуклеозидные аналоги</u></p> <p>Зидовудин * Ставудин *</p> <p>Диданозин * Абакавир *</p> <p>Зальцитабин Эмтрицитабин</p> <p>Ламивудин *</p> | <p>Индинавир *</p> <p>Саквинавир</p> <p>Ритонавир *</p> <p>Нелфинавир *</p> <p>Лопинавир *</p> |
| <p><u>Нуклеотидные аналоги</u></p> <p>адефовир, фосфазид*, тенофовир*</p> | <p>Ампренавир *</p> <p>Фозампренавир</p> |
| <p><u>Ненуклеозидные производные</u></p> <p>Невирапин *</p> <p>Дилавердин</p> <p>Ифавиренц *</p> | <p>Атазанавир *</p> <p>Типранавир</p> |

* Зарегистрированы в России

Мишени действия антиретровирусных химиопрепаратов в цикле репликации ВИЧ



Характеристика антиретровирусных химиопрепаратов

| Препараты | Селективность действия |
|--|------------------------|
| Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ | |
| Зидовудин | низкая |
| Диданозин | более высокая |
| Зальцитабин | более высокая |
| Ламивудин | высокая |
| Ставудин | высокая |
| Ненуклеозидные производные (невирапин, дилавердин, ифавиренц) | высокая |
| Ингибиторы ВИЧ-протеазы | |
| Индинавир, сакинавир, нелфинавир, ритонавир и др. | высокая |

Фармакокинетика ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ

| Препараты | Биодоступность | Связь с белками | T ½ из плазмы | T ½ из клетки | Метаболизм | Экскреция |
|-------------------------|----------------|-----------------|---------------|---------------|--------------------|---|
| Зидовудин | 60-75 | 20 | 1 | 3-4 | + | почки |
| Диданозин | 20-40 | 5 | 2 | >12 | + | почки 50% в активн. виде |
| Зальцитабин | 70-80 | 4 | 1-3 | 2,6-10 | - | почки 75% в активн. виде |
| Ламивудин | 80-85 | 30 | 5-7 | 11-15 | + | почки |
| Ставудин | 80 | 30 | 1-2 | 3,5 | + | почки 40% в активн. виде |
| Абакавир | 80 | 50 | 3,3 | 3,3 | + | почки |
| <i>Невирарин</i> | >90 | 60 | 20-45 | | + CYP3A4 | почки |
| <i>Ифавиренц</i> | >90 | 80 | 40-55 | | + CYP3A4 | почки |

Фармакокинетика ингибиторов ВИЧ-протеазы

| Препараты | Биодоступность | Связь с белками | T 1/2 | Метаболизм | Экскреция |
|-------------------|------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|----------------|
| Индинавир | 40 | 60 | 2 | + CYP3A4 | ЖКТ 83% |
| Саквинавир | 4* мягкие капс.-25 | 97-98 | 2 | + CYP3A4 | ЖКТ 88% |
| Ритонавир | 60-70 | 98-99 | | + CYP3A4 | ЖКТ 86% |
| Нелфинавир | 70 | 98 | 2,5-5 | + CYP3A4 | ЖКТ 87% |
| Ампренавир | 35-90* | 90 | 7-11 | + CYP3A4 и др. | ЖКТ 75% |
| Лопинавир | <25% | 98-99 | 4-6 | + CYP3A4,2D6 | ЖКТ 80% |
| Атазанавир | 70* | 86 | 7 | + CYP3A4 | ЖКТ 80% |

* - влияние пищи на скорость и полноту всасывания

Побочные эффекты антиретровирусных препаратов

| Побочные эффекты | Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ | Ингибиторы ВИЧ-протеазы |
|----------------------------|--|--|
| Класс-специфические | Угнетение кроветворения (анемия, агранулоцитоз) Периферическая нейропатия, миопатия Гепатотоксичность, панкреатит Синдром липоатрофии | Синдром липодистрофии (центральное перераспределение жира, метаболические нарушения липидов и углеводов) Афтозный стоматит, диспепсия Нефролитиаз |
| Неспецифические | Миалгия, артралгия Реакции гиперчувствительности | |

Цели лечения СПИДа

- Увеличение продолжительности жизни больных
- Улучшение качества жизни
- Снижение вирусной нагрузки, подавление репликации вирусов
- Восстановление функции иммунной системы

Принципы лечения ВИЧ-инфекции

h строгие рекомендации для начала антиретровирусной терапии

- 4 стадия ВИЧ-инфекции
- 3 стадия ВИЧ-инфекции, CD 4 200-350 /мкл
- 1-2 стадия ВИЧ-инфекции, CD 4 <200 /мкл

или при невозможности определения уровня CD 4

- 3 - 4 стадия ВИЧ-инфекции вне зависимости от уровня лимфоцитов
- 2 стадия с уровнем лимфоцитов < 1200 /мкл

h строгие рекомендации по выбору антиретровирусной терапии I ряда, II ряда и альтернативных препаратов

h строгие рекомендации по выбору антиретровирусной терапии у женщин детородного возраста и детей

Принципы высокоактивной антиретровирусной терапии (High active antiretrovirus therapy)

| | |
|---------------------------|--|
| 2 НИОТ + ИП | 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы + ингибитор протеазы |
| 2 НИОТ + ННИОТ | 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы + ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы |
| 3 НИОТ | 3 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы |

Схемы ВААРТ первой линии

| 2НИОТ+1 ИП (8-16 табл.) | | |
|-----------------------------------|---------------------------|---|
| ИП | НИОТ | НИОТ |
| Лопинавир/Ритонавир Атазанавир | Ламивудин Эмтрицитабин | Зидовудин Ставудин, Абакавир |
| 2НИОТ+1 ННИОТ (3-6 табл.) | | |
| ННИОТ | НИОТ | НИОТ |
| Ифавиренц Невирапин | Ламивудин Эмтрицитабин | Зидовудин , Тенофовир Ставудин, Абакавир |
| 3 НИОТ (2-6 табл.) | | |
| НИОТ | НИОТ | НИОТ |
| Абакавир | Ламивудин | Зидовудин , Ставудин |

Режимы дозирования ингибиторов ВИЧ-протеазы

| Препараты | Разовая доза | Режим (табл.) | Влияние приема пищи |
|----------------------|-------------------------------|---|--|
| Индинавир | 800 | 2 x 3 раза (6) | пища ↑ биодоступность, запивать большим кол-вом жидкости |
| Саквинавир | Тв.капс. 600 Мяг.капс.1200 | 3 x 3 раза (9) 6 x 3 раза (18) | пища (↑рН) увеличивает биодоступность |
| Ритонавир | 600 | 6 x 2 раза (12) | пища ↑ биодоступность |
| Нелфинавир | 750/1250 | 3/5 x 3/2 р (9/10) | пища ↑ биодоступность |
| Ампренавир | 1200 | 8 x 2 раза (16) | пища снижает скорость и полноту всасывания, ↓C _{max} и AUC, ↑T _{max} |
| Фозампренавир | 1400 | 2 x 2 раза (4) | пища не влияет |
| Лопинавир | 400 | 3 x 2 раза (6) | жирная пища ↑ биодоступность |
| Атазанавир | 400 | 1x 1 раз (1) | легкая пища ↑ биодоступность и AUC, ↓ вариабельность |

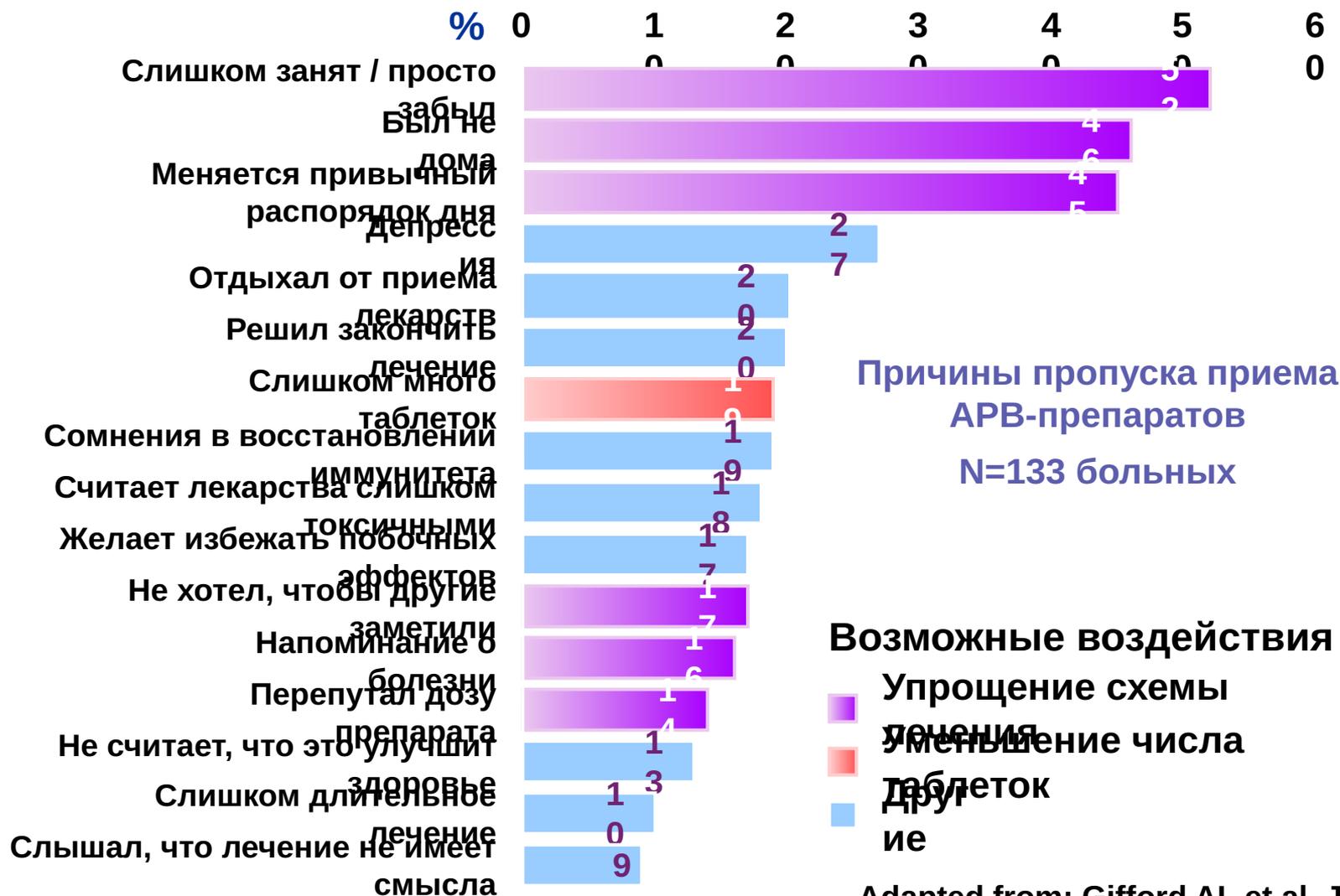
Количество таблеток ингибиторов ВИЧ-протеазы в комбинации с ритонавиром

| Препараты | Количество таблеток в монотерапии | Количество таблеток в комбинации с ритонавиром (100мг) |
|---------------|---------------------------------------|--|
| Индинавир | 6 (кратность 3 раза) | 4 (кратность 2 раза) |
| Саквинавир | Мягкие капс. 18 (кратность 3 раза) | 12 (кратность 2 раза) |
| Ампренавир | 16 (кратность 2 раза) | 8 (кратность 2 раза) |
| Фозампренавир | 4 (кратность 2 раза) | 2 (кратность 1-2 раза) |
| Лопинавир | 6 (кратность 2 раза) | 6 (кратность 2 раза) |

Объем обследований для определения уровня РНК ВИЧ и числа CD4+ Т клеток при ВААРТ

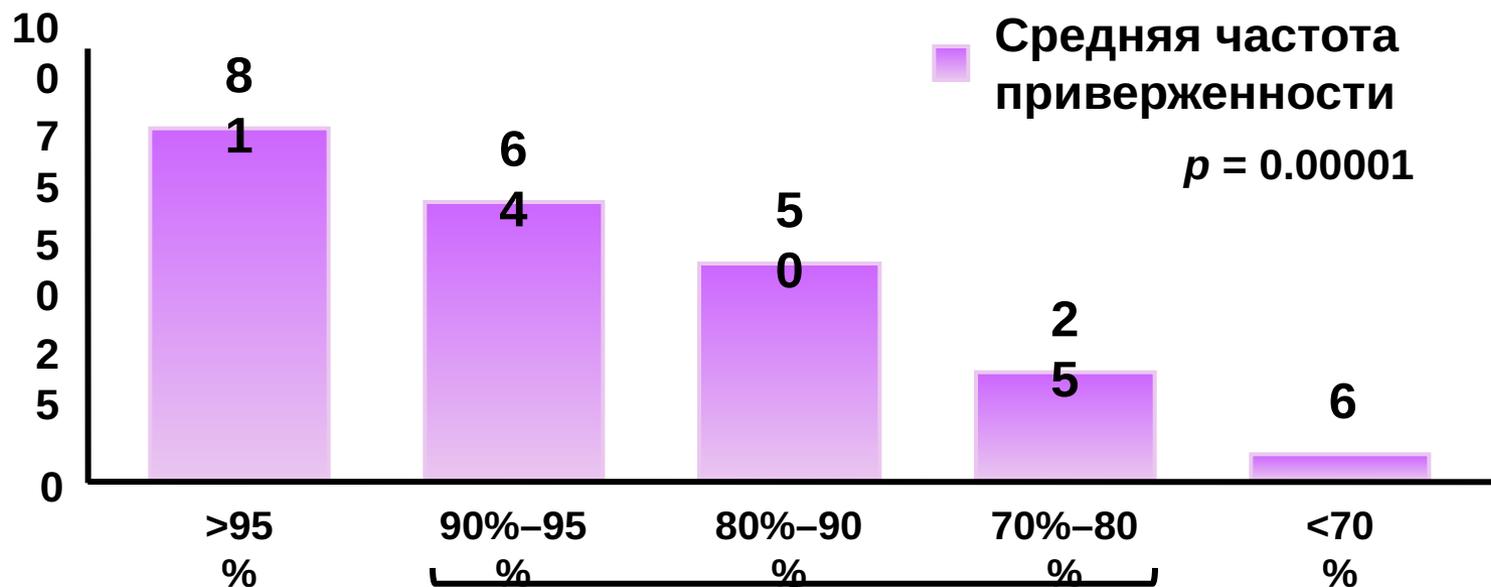
- **Перед началом терапии**
- **Через 2-8 недель после начала терапии**
- **Каждые 3-4 месяца у пациентов, получающих терапию**
- **Дополнительные - по клиническим показаниям**

Почему пациенты пропускают прием препаратов?



Связь приверженности пациентов и эффективности ВААРТ

Доля пациентов со снижением ВП
< 400 копий/мл (%)



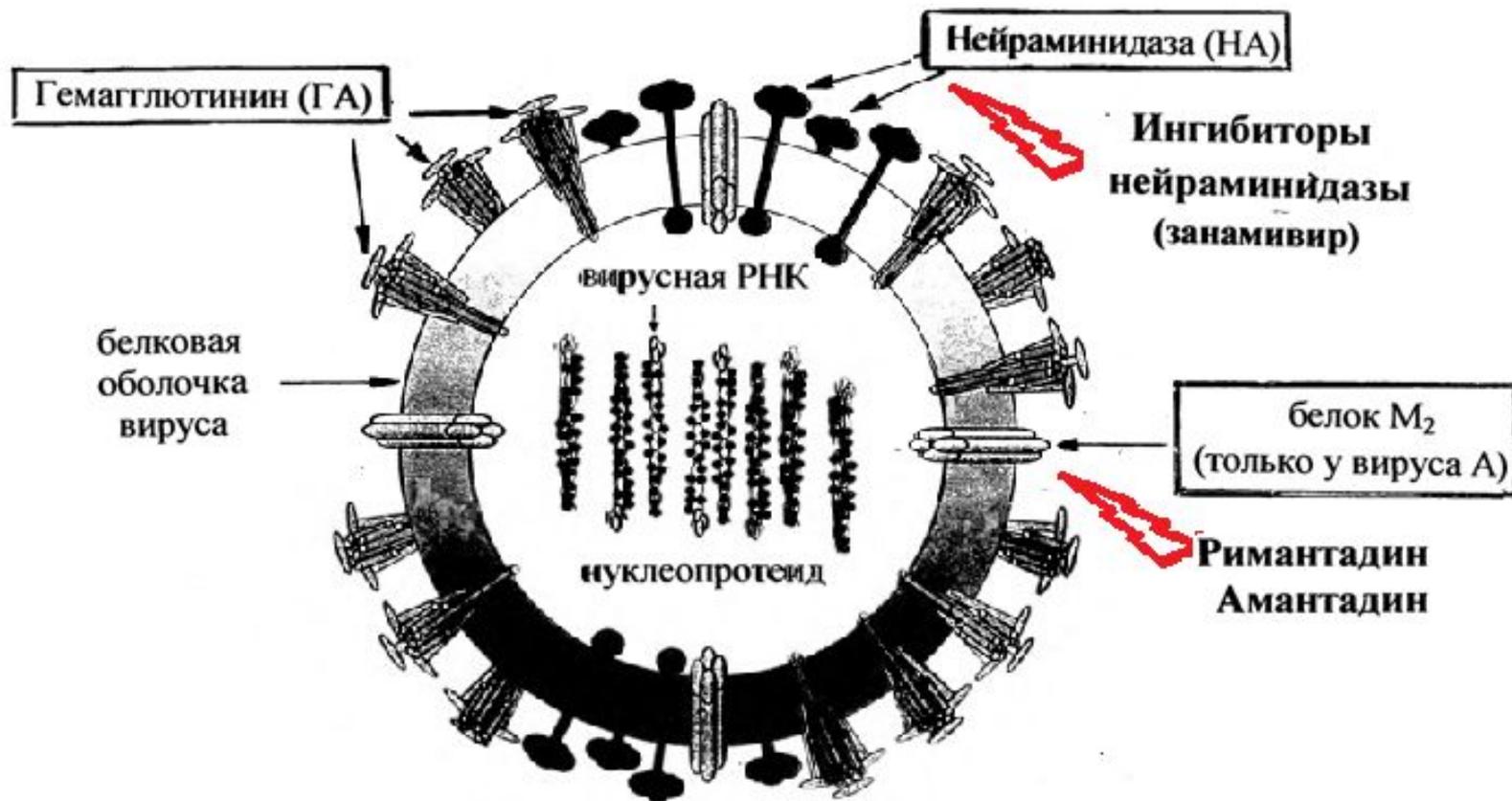
Наибольшая опасность развития резистентности ВИЧ

- $\geq 95\%$ приверженности необходимо для максимального подавления репликации вируса

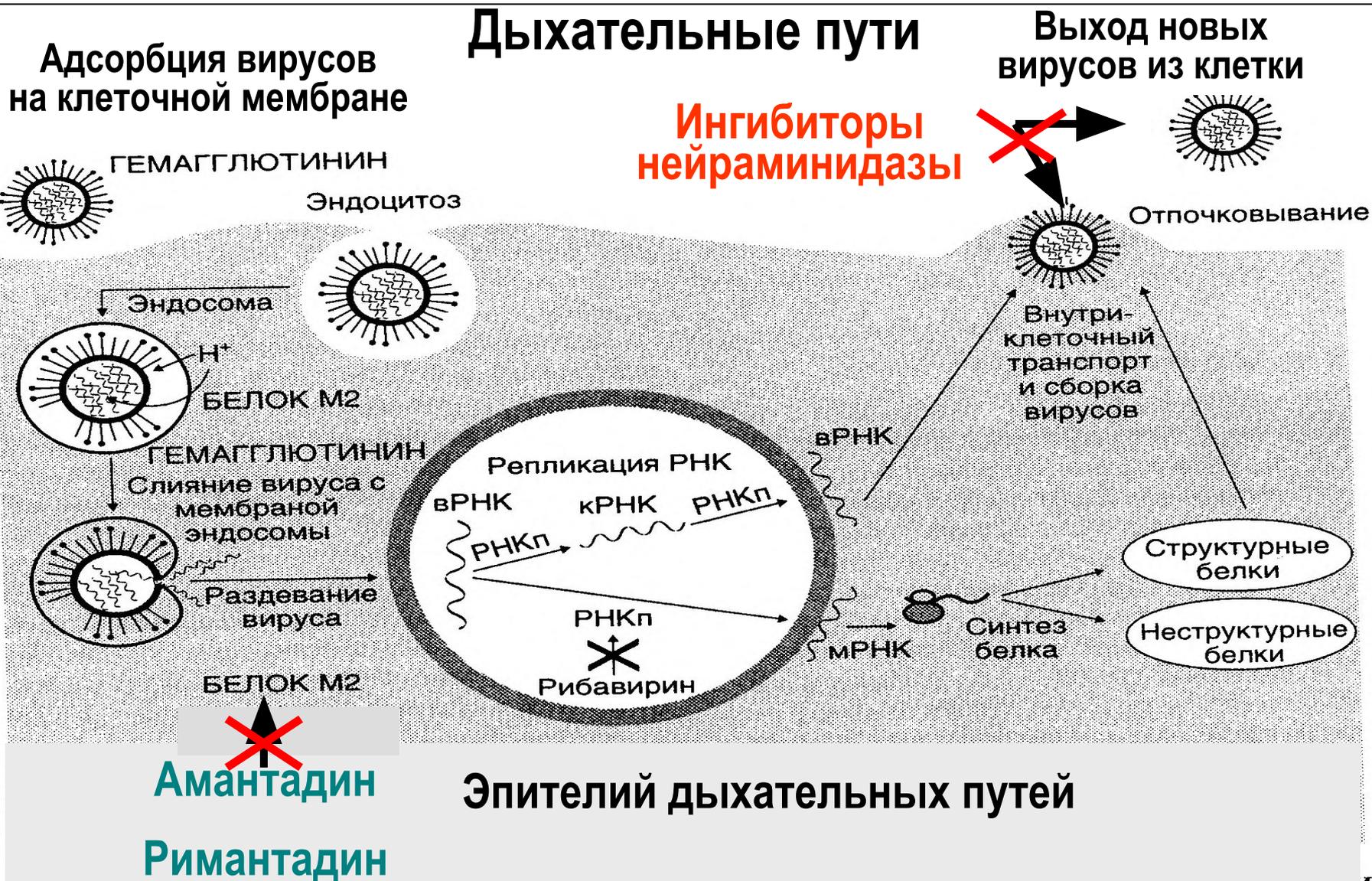
Грипп

- h Наиболее распространенное вирусное заболевание (эпидемии) с поражением верхних и нижних дыхательных путей
- h Этиология: вирус гриппа А или В
- h Путь передачи: воздушно-капельный
- h Симптомы:
 - h лихорадка 38-40°C, озноб (до 5 дней)
 - h респираторные симптомы (насморк, боль в горле, кашель),
 - h интоксикация (слабость, головная боль, боль в мышцах, снижение аппетита)
- h Осложнения:
 - h вирусная пневмония,
 - h инфекционно-токсический шок,
 - h бактериальные осложнения (пневмония, синусит, нефрит и др.)
- h Профилактика: вакцинация против гриппа

Место действия противогриппозных химиопрепаратов



Механизмы действия противогриппозных химиопрепаратов



Механизмы действия противогриппозных химиопрепаратов

| <i>Препараты</i> | <i>Мишень действия</i> | <i>Влияние на фазу репродукции вируса</i> |
|----------------------------------|--|---|
| Амантадин Римантадин | Ионные каналы для H⁺ белка M2 на поверхности вириона | Адсорбция, раздевание каспида и проникновение в ядро |
| Занамивир Оселтамивир | Фермент нейраминидаза на поверхности вириона | Высвобождение новых вирионов из клетки |
| Рибавирин | Нуклеотидный аналог для синтеза вирусных белков | Транскрипция вирусной РНК |
| Арбидол | Гемагглютинин на поверхности вириона | Адсорбция, раздевание каспида и проникновение в ядро |

Сравнение МПК противогриппозных химиопрепаратов

| Тип вирусов | МПК 50% (мкмоль/л) | | | |
|----------------------------|--------------------|------------|-------------|------------|
| | занамивир | аман-тадин | риман-тадин | риба-вирин |
| Грипп А (FM/1/47) | 0,004 | 5,3 | 0,62 | 54 |
| Грипп А (Brasil/11/78) | 0,014 | 7,3 | 0,6 | 32 |
| Грипп А (Singapore/1/57) | 0,014 | 3,2 | 0,45 | 40 |
| Грипп А (Aichi/2/68) | 0,014 | 4,4 | - | 32,5 |
| Грипп А (Mississippi/1/85) | 0,014 | 1,1 | <0,27 | 10,4 |
| Грипп В (Victoria/102/85) | 0,005 | >25 | >25 | 6,1 |

Порог чувствительности для вируса гриппа А <0,01 мкмоль/л ,
для вируса гриппа В <0,25 мкмоль/л

Сравнительная фармакокинетика противогриппозных химиопрепаратов

| <i>Препараты</i> | <i>Лек. формы</i> | <i>Биодоступность</i> | <i>T 1/2</i> | <i>Путь элиминации</i> |
|---------------------------------------|----------------------|--------------------------------|--------------|-----------------------------------|
| Амантадин | таблетки сироп | 50-90% | 11-15 ч | Почки в активном виде (50-90%) |
| Римантадин | таблетки сироп | >90% | 24-36ч | Печень (метаболизм на 75%) |
| Занамивир | порошк. ингалатор | 13% дых.пути (<5% системно) | 2,5-5 ч | ЖКТ и почки в активном виде |
| Оселтамивир (пролекарство) | капсулы | высокая | 6-10 ч | Почки в активном виде (95%) |
| Арбидол * | таблетки капсулы | высокая | 17 ч | Печень / почки 40% в ЖКТ |

* Зарегистрирован только в России

Эффективность ингибиторов нейраминидазы в клинических исследованиях

| Препараты | Сокращение дней болезни | Дополнительный эффект |
|--|-------------------------|--|
| Оселтамивир (внутрь) 75мг х 2 р. 5 дней 150мг х 2 р. 5 дней | на 1,2 - 1,6 на 1,4 | - снижение частоты осложнений на 45%; - на 3 дня раньше возврат к нормальной активности |
| Занамивир (ингалятор) 10 мг х 2 р. 5 дней | на 1 – 1,5 | - снижение частоты осложнений на 32%; - на 3 дня раньше возврат к нормальной активности |

Побочные эффекты противогриппозных химиопрепаратов

| <i>Препараты</i> | <i>Побочные эффекты</i> |
|--------------------|---|
| Амантадин | Расстройства ЦНС (5-33%) расстройства ЖКТ |
| Римантадин | расстройства ЖКТ |
| Занамивир | Осиплость голоса, заложенность носа, бронхоспазм |
| Оселтамивир | расстройства ЖКТ (10-15%) |

Клиническая эффективность противогриппозных химиопрепаратов

| Препараты | Тип вируса | Профилактика (% эффект) | Лечение (эффект) | Возраст |
|-------------|------------|-------------------------|------------------|----------|
| Амантадин | А | + (72%) | + | > 1 года |
| Римантадин | А | + (61%) | + | > 1 года |
| Занамивир | А и В | + (67%) | + | > 5 лет |
| Оселтамивир | А и В | + (84%) | + | > 1 года |
| Арбидол | А и В | + | + | > 3 лет |

Рекомендации по использованию противогриппозных химиопрепаратов

- Вакцинация против гриппа эффективнее чем химиопрофилактика и химиотерапия
- Противогриппозная химиотерапия не является альтернативой вакцинации, но дополняет ее
- Амантадин не используется ввиду плохого профиля безопасности и быстрого развития резистентности
Римантадин имеет лучшую переносимость, но такой же уровень резистентности; более эффективен для профилактики (при невозможности вакцинации, при эпидемии в коллективе, семье)
- Ингибиторы нейраминидазы рекомендуются для химиотерапии гриппа больных высокого риска (старше 65 лет) и при тяжелом течении у молодых лиц (при начале терапии в первые 48 ч)

Рекомендации для профилактического применения ингибиторов нейраминидазы

- **При невозможности вакцинации или в дополнение к вакцинации (в первые 2 недели после прививки)**
- **При эпидемии в коллективе (курсом 4-8 нед с момента первого случая)**
- **При развитии случая гриппа в семье (курсом 10 дней)**

Национальные рекомендации по лечению гриппа

| Страны | Категории больных | Амантадин | Занамивир | Оселтамивир |
|----------|-------------------------------|-----------|-----------------|-------------|
| Англия | Высокий риск (взрос. и дети) | — | + | + |
| Германия | Высокий риск (взрос. и дети) | возможно | + (>12 лет) | + (>1 года) |
| Швеция | Высокий риск (взрослые) | — | предпочтительно | — |
| США | Нет государственной программы | | | |

ИНТЕРФЕРОНЫ

- α -интерферон (В-лимфоцитарный и лимфобластный)
- β -интерферон (фибробластный)
- γ -интерферон (Т-лимфоцитарный)

Свойства лекарственных интерферонов

- Противовирусное действие
- Антипролиферативное действие
- Противоопухолевое действие
- Иммуномодулирующее действие

Механизмы противовирусного действия интерферонов

- Связывание со специфическими клеточными рецепторами, запускающими синтез белков, подавляющих вирусы
- Действие на все этапы репродукции вирусов
 - проникновение и раздевание вирусов
 - синтез вирусной РНК
 - трансляция вирусных белков
 - сборка и выход новых вирусов
- Стимуляция иммунного ответа

Лекарственные интерфероны

| | |
|------------------------------------|---|
| Человеческие (нативные) | <ul style="list-style-type: none">- лейкоцитарный интерферон-α- лимфобластный интерферон-α-n1- интерферон-β- интерферон-γ |
| Рекомбинантные | <ul style="list-style-type: none">- интерферон-α-2a (реаферон)- интерферон-β-1a (авонекс, ребиф)- интерферон-β-1b (бетаферон) |
| Пегилированные (PEG-интерферон) | <ul style="list-style-type: none">- интерферон-α-2a-пег (Пегасис)- интерферон-α-2b-пег (ПегИнтрон) |

Фармакокинетика интерферонов

- Разрушаются в ЖКТ
- Всасывание при п/к и в/м введении – 80%
- T_{max} – через 4-8 ч, длительность – до 24 ч,
- $T_{1/2}=40$ мин, у PEG-интерферонов - $T_{1/2}=50-70$ ч
- Эффект удерживается более длительно
(макс.эффект –через 24 ч, длительность – до 4-6 суток)
- Метаболизм в печени и почках

Побочные эффекты интерферонов

- Гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, головная боль, миалгия, артралгия)
- Угнетение кроветворения (нейтропения, тромбоцитопения)
- Расстройство ЦНС (сонливость, нарушение сознания, астения)
- Аутоиммунные нарушения (тиреоидит)
- Гипотония, тахикардия
- Алопеция

Клиническое применение интерферонов

- Вирусный гепатит В,С (лечение)
- Папилломы (лечение)
- Герпесвирусные инфекции (дополнительные средства)
- ВИЧ (дополнительные средства)
- Злокачественные новообразования
- Рассеянный склероз

Вирусные гепатиты В и С

- h Вирусное заболевание с преимущественным поражением печени
- h Этиология: вирус гепатита В или С
- h Путь передачи: контактный через слизистые оболочки и биологические жидкости (слюна, сперма, кровь)
- h Симптомы:
 - h безжелтушный период 1-2 нед: повышение Т°С 37.2-37.5, диспепсия (тошнота, рвота), респираторные симптомы (насморк, боль в горле), интоксикация (слабость, утомляемость, сонливость, головная боль, миалгия)
 - h желтушный период 3-4 мес: темная моча, желтуха слизистых и склер, кожных покровов, боль в правом подреберье
- h Маркеры: трансаминазы (АСТ, АЛТ)
 - h при гепатите В - НВsAg, НВеAg, ДНК к вирусу
 - h при гепатите С - РНК к вирусу
- h Исход: выздоровление в 75% - геп.В, хронизация до 80% - гепатит С
- h Осложнения: печеночная недостаточность, цирроз печени, карцинома
- h Профилактика: вакцинация против гепатита В (плановая, экстренная)

Цели лечения вирусных гепатитов

- Увеличение продолжительности жизни больных
- Подавление репликации вируса, снижение вирусной нагрузки
- Уменьшение активности воспалительного процесса
- Предупреждение развития осложнений (цирроза печени, карциномы и др.)

Одобрённые препараты для лечения вирусного гепатита В

- **α-интерферон (1991 г.)**
- **Ламивудин (1998 г.)**
- **Адефовир дипивоксил (2002 г.)**
- **Пег-интерферон (2005 г.)**
- **Энтекавир (2005 г.)**
- **Телбивудин (2006 г.)**
- **Тенофовир (2008 г.)**

Противовирусные средства для лечения вирусного гепатита В

Монотерапия

- **α-интерферон** * (в течении 6-12 месяцев)
 - 5-6 млн МЕ 6 раз/нед. п/к
 - 9-10 млн МЕ 3 раз/нед. п/к
- **Ламивудин** 100 мг/сут 1 раз внутрь (не менее 1 года)
- **Энтекавир** 100-500 мг/сут 1 раз внутрь (не менее 1 года)
- **Телбивудин** 600 мг/сут 1 раз внутрь (не менее 1 года)

* Возможно применение Пег-интерферона

Одобрённые препараты для лечения вирусного гепатита С

- **α-интерферон**
(α-2в-интерферон, α-2а-интерферон)
- **Пег-интерферон**
- **Рибавирин**

Противовирусные средства для лечения вирусного гепатита С

Комбинации:

- **α-интерферон + рибавирин 1000-1200 мг/сут**
- **ПЕГ-интерферон 2α 180 мкг 1 раз/нед. п/к + рибавирин**
- **ПЕГ-интерферон 2β 1,5 мкг/кг 1 раз/нед. п/к + рибавирин**

Критерии эффективности противовирусной терапии при вирусных гепатитах

- **Биохимический ответ**
 - нормализация АЛТ
- **Вирусологический ответ**
 - снижение вирусной нагрузки
 - исчезновение маркеров репликации вирусов
 - элиминация HBV DNA или HCV RNA
- **Цитологический ответ**
 - улучшение морфологии печени при биопсии

Эффективность противовирусной терапии при вирусном гепатите В (через 1 год)

| Препараты | Частота стойкого вирусологического ответа |
|-------------------------------------|---|
| Интерферон-α Пег-интерферон-α-2а | до 40% |
| Ламивудин* | 50-70% |
| Энтекавир | 90% |
| Телбивудин | 82% |

* Наибольший эффект в дозе 100 мг

Han SHB. Drugs 2006

Эффективность противовирусной терапии при вирусном гепатите С

| Препараты | Частота стойкого вирусологического ответа | | |
|---|---|-----------------|----------------------------------|
| | 1 генотип HCV | 2-3 генотип HCV | Общая |
| α-Интерферон | 11-17% | 30-40% | 6-15% ПЕГ – 39% |
| α-Интерферон + рибавирин | 33-42% | 80% | 40-60% |
| Пег-интерферон α + рибавирин | 39-59% | 88% | 50-70% |