

Клиническая фармакология противовирусных средств

**Тюменский медицинский университет
Кафедра клинической фармакологии**

**к.м.н., доц., врач высшей категории
Вешкурцева И.М.**

Классификация ПВС

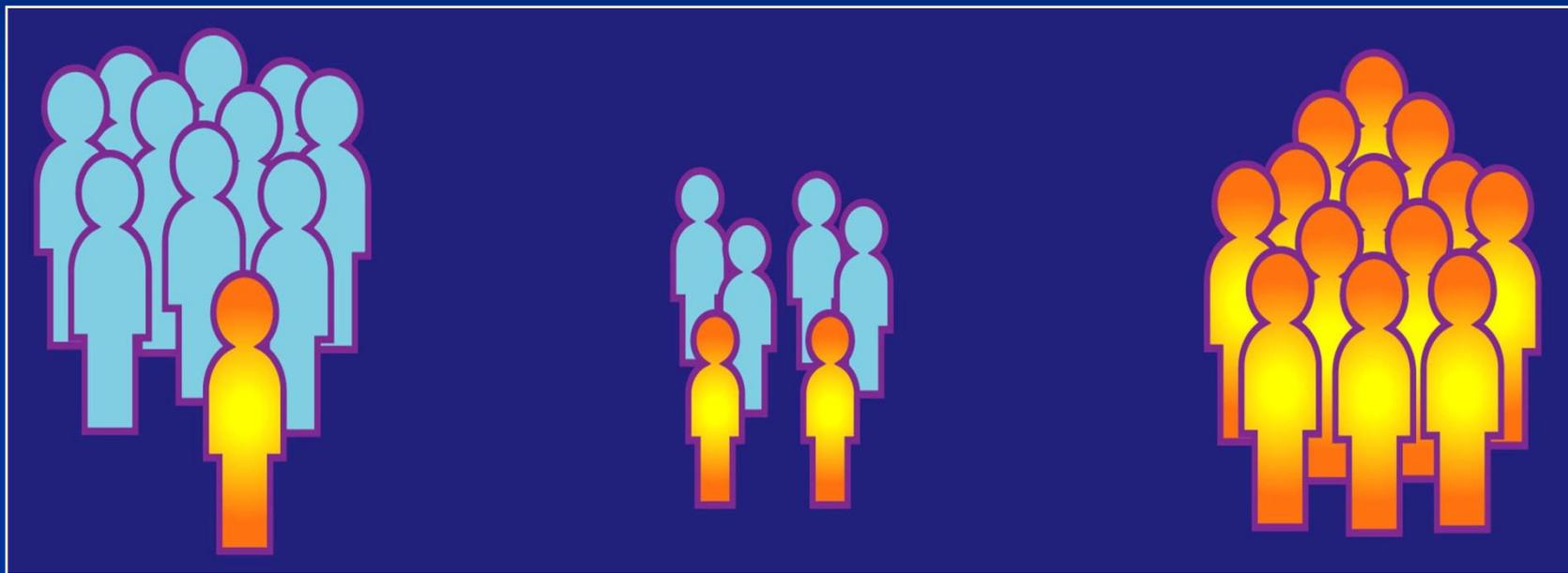
- Противогриппозные
- Противогерпетические
- Противоцитомегаловирусные
- Препараты расширенного действия
- Антиретровирусные

Грипп и ОРЗ. Актуальность

- Ежегодно в мире заболевает *до 100 млн.* человек,
- 4 миллиона из которых умирают WHO. 2002.
- *Взрослые* болеют ОРЗ и гриппом в среднем *1-2 раза в год*
- Практически *все дети* переносят ОРЗ ежегодно – большинство *2-3 раза в год*
- Грипп и ОРВИ занимают первое место по частоте и количеству случаев в мире и составляют *95% всех инфекционных заболеваний.*
- *В России* ежегодно регистрируют *от 27,3 до 41,2 млн.* заболевших гриппом и другими ОРВИ.
- Ежегодно *в столице* регистрируется *от 2,5 до 3 млн.* больных гриппом и ОРВИ.

Заболеть рискует каждый!

В России каждый год 30 млн. заболевших
гриппом и другими ОРВИ



Каждый десятый
взрослый

Каждый
третий
ребёнок

10 -40 тыс
смертельных
случаев в США

Историческая справка

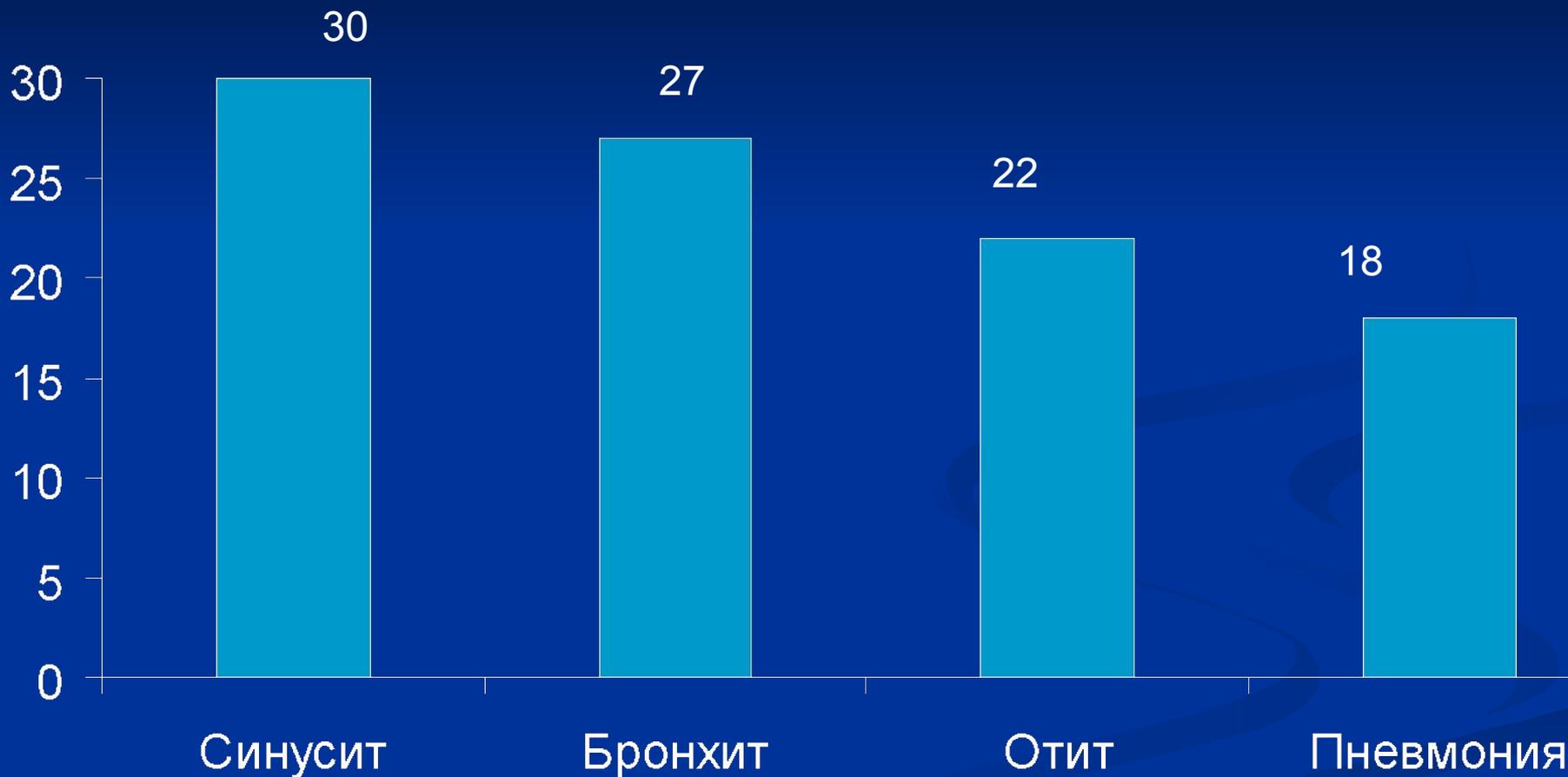


Первые упоминания о гриппе были отмечены в 412 году до н.э., описание гриппоподобного заболевания было сделано Гиппократом

Первая большая эпидемия гриппа, унесшая много жизней, была описана в летописях и наблюдалась в 1580 году

Возбудитель заболевания, вирус гриппа, был открыт Ричардом Шоупом в 1931 году

Вторичные осложнения гриппа (на 1000 случаев)



Adapted from Synergy Health Care, Inc. data, data on file, Outcomes Management, Roche Laboratories. Slide 5.

Осложнения гриппа

Органы дыхания:

- ✓ Пневмония
- ✓ Астма
- ✓ Бронхиолит
- ✓ ХОБЛ

ЛОР – органы:

- ✓ Ангина
- ✓ Синусит
- ✓ Отит

НС:

- ✓ Менингит
- ✓ Энцефалит
- ✓ Синдром Рейе

ССС:

- ✓ Миокардит

Другие...

Факторы риска

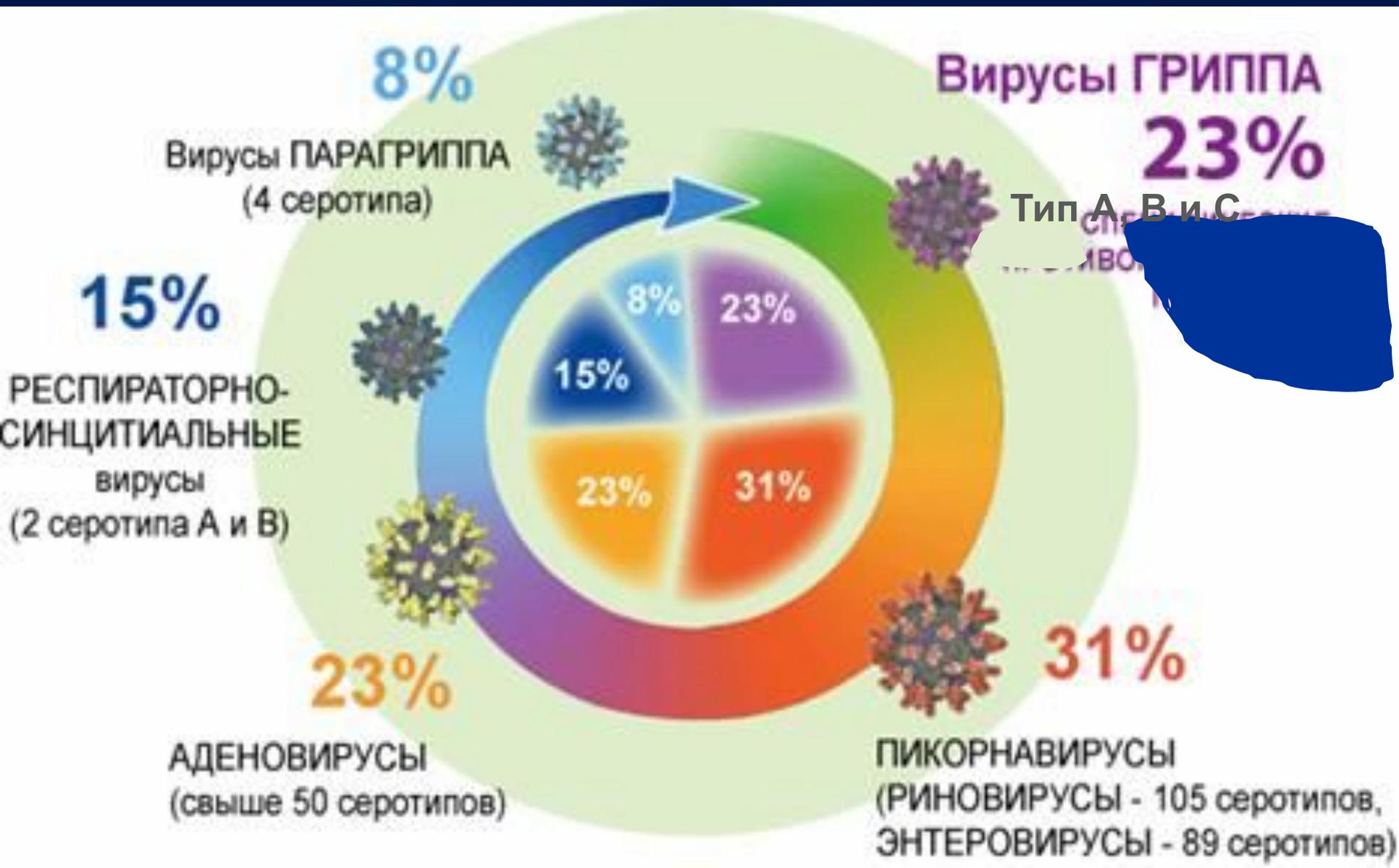
- ! Позднее обращение.
- ! Отсутствие стартовой противовирусной терапии.
- ! Применение препаратов с низкой эффективностью.
- ! Сопутствующие заболевания

Частота осложнений



Этиологическая структура ОРВИ . Известно более 200 видов возбудителей ОРВИ

Jefferson T., et all., 2010



Сезонный подъем заболеваемости ОРВИ

вирус	зима	весна	лето	осень
Аденовирус	красный	красный	красный	красный
Риновиролус	синий	красный	синий	красный
Парагрипп	красный	синий	синий	красный
Грипп	красный	синий	синий	красный
Респираторно-синтициальный	красный	синий	синий	красный

Лечение ОРВИ и гриппа

Этиотропная терапия

БЛОКАТОРЫ M2-КАНАЛОВ

**ИНГИБИТОРЫ
НЕЙРОМИНИДАЗЫ**

ИНГИБИТОР СЛИЯНИЯ

**ИНГИБИТОР РЕПЛИКАЦИИ
ВИРУСА**

~~**ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗ**~~

ИНТЕРФЕРОНЫ

**АЛЬФА-ИНТЕРФЕРОН
ГРИППФЕРОН, ВИФЕРОН**

**ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНОВ
ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ**

**ИЗОПРИНОЗИН, ЦИКЛОФЕРОН,
АМИКСИН, АНАФЕРОН, ЭРГОФЕРОН**

Противовирусные препараты

Блокаторы M2 -каналов

- Римантадин
- Амантадин

Ингибиторы
нейраминидазы

- Озельтамивир
- Занавимир
- Перамивир

Ингибитор
тримеризации NP

- Ингавирин

Ингибитор
гемагглютинаина

- Арбидол

Ингибитор ДНК-
полимеразы

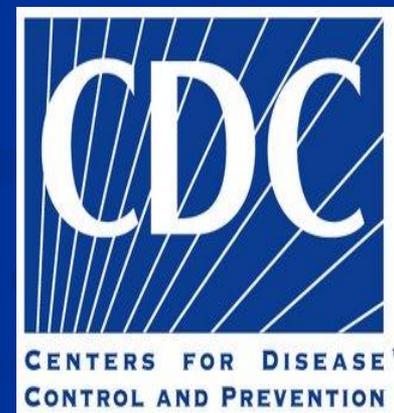
- Рибавирин
- Изопринозин

Индукторы
интерферонов

- Эргоферон
- Анаферон
- Кагоцел
- Амиксин

Противовирусная терапия при гриппе: рекомендации CDC (Центр по контролю и предупреждению заболеваний, США)

- При наличии показаний, противовирусная терапия (ПВТ) должна назначаться как можно раньше с момента клинической манифестации, в идеале – **в первые 48 часов от начала болезни**
- ПВТ должна начинаться **без ожидания лабораторной верификации диагноза**
- **Преимущества ПВТ:** снижение риска развития осложнений, укорочение периода лихорадки и других симптомов



Показания к назначению ПВС при гриппе

- Вероятный или подтвержденный диагноз гриппа +
- Госпитализация в связи с гриппом
- Тяжелое, осложненное течение гриппа, быстрое прогрессирующее течение
- Амбулаторные пациенты с ФР развития осложнений:

Группы высокого риска по развитию осложнений

- Дети в возрасте до 5 лет (особенно до 2 лет)
- Взрослые старше 64 лет
- Беременные женщины и п/родовый период (2 нед)
- Больные с иммунодефицитом
- Лица с хроническими заболеваниями, включая болезни сердца (ХСН), легких (астма), почек, печени, крови, нейромышечные, и метаболические (диабет) заболевания.
- Ожирение (ИМТ ≥ 40)
- Резиденты домов престарелых/домов длительного ухода

Цели терапии:

- ↓ продолжительности симптомов на 1-2 дня
- ↓ числа госпитализаций и развития осложнений (пневмонии)
- ↓ тяжести заболевания и летальности у госпитализированных \geq пациентов
- Лечение должно назначаться в как можно более ранние сроки с момента появления симптомов (≤ 48 ч)

Показания к профилактическому применению ПВП

- Профилактика после контакта:
 - Рутинно не рекомендуется
 - Группы для профилактики (длительность 7-10 дней):
 - Высокий риск осложнений гриппа (если не вакцинированы или в теч. 2 нед. после вакцинации)
 - лица с выраженной иммуносупрессией
 - Лица, находящиеся в домах длительного ухода

Показания к профилактическому применению ПВП

- Профилактика у неконтактных лиц:
 - Только лица с высоким риском развития осложнений гриппа и невозможности другой защиты
 - Проводится в течение всего периода повышенного риска (подъема заболеваемости, эпидемии)

Этапы синтеза вирионов и механизм действия ПВС

- 1. Внеклеточные вирионы – левамизол, оксолин
- 2. Адсорбция - арбидол
- 3. Проникновение в клетку
- 4. «Раздевание» – Ремантадин, Амантадин
- 5. Синтез вирусных НК – ацикловир, рибавирин, фамцикловир
- 6. Синтез вирусных белков – Интерфероны, ингибиторы протеаз (АКК и др)
- Сборка
- Выход потомства вирионов – Ингибиторы нейроминидазы

Блокаторы M2-каналов

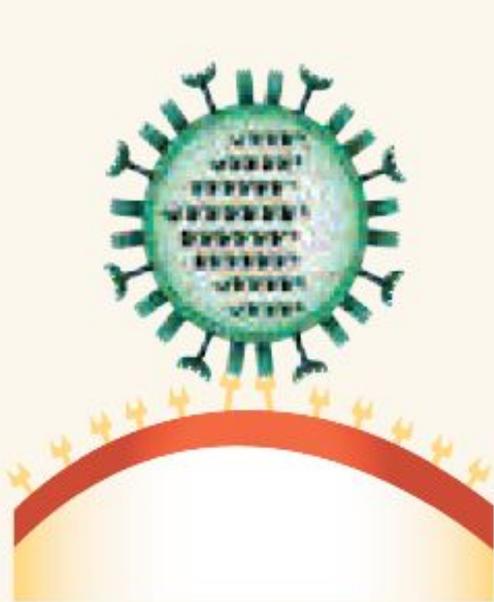
- Нарушают проникновение вирусов в клетки и ингибируют репликацию вируса
- Активны в отношении вируса гриппа А, вируса клещевого энцефалита
- *Амантадин*
- Римантадин (Альгирем) – основной препарат, НО!

- Резистентность – до 60-90% (H3N2);
- В США из-за резистентности запрещен д/профилактики и лечения

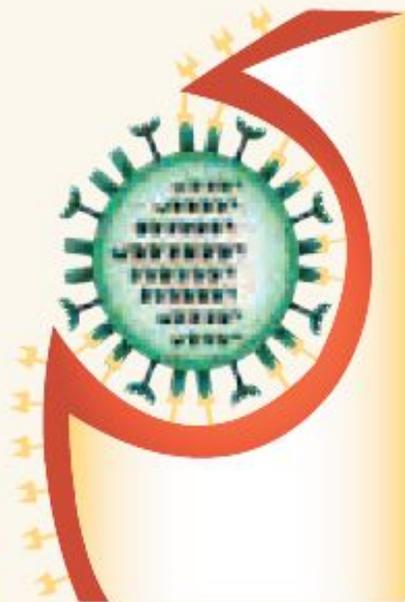
Ингибиторы нейраминидазы – останавливают репликацию вируса и защищает клетки от распространения заражения

- Одобрены ВОЗ и включен в стандарты МЗ РФ по лечению гриппа и пневмонии тяжелой степени (гриппозной этиологии).

а) Гемагглютинин связывается с сиаловой кислотой



б) Вирус проникает в клетку



в) Репликация РНК



в) Нейраминидаза обеспечивает выход вируса из клетки



Механизм действия ИН

- ИН конкурентно и избирательно ингибируют нейраминидазу вирусов гриппа типа А и В
- Нейраминидаза - фермент, катализирующий процесс высвобождения вновь образованных вирусных частиц из инфицированных клеток, их проникновения в клетки эпителия дыхательных путей и дальнейшего распространения вируса в организме
- Снижают их устойчивости к цидному действию слизистой оболочки ДП
- Препятствуют развитию местной воспалительной реакции, снижают системные проявления инфекции

Ингибиторы нейроаминидазы (ИН)

- Активны в отношении вируса гриппа А и В
- **Осельтамивир** (Тамифлю) – перорально – с 1 года

 Профилактика – 0,075/сут – 7-10 дней*

 Лечение – 0,075-0,15 x 2 р/сут – 5 дней**

- **Занамивир** (Реленза) – ингаляционно

 Профилактика – 2 ингаляции/сут – 7-10 дней*

 Лечение – 2 ингаляции x 2 р/сут – 5 дней**

* При вспышке в домах длительного ухода – min 2 недели,

** При тяжелом течении возможно увеличение продолжительности до 10 дней и более

Данные ВОЗ по чувствительности циркулирующих штаммов вирусов гриппа в сезоне 2012-2013гг.

Циркулирующие вирусы гриппа у людей	Чувствительность штаммов к этиотропным препаратам			
	Ремантадин	Умифеновир (Арбидол)*	Занамивир	Озельтамивир
A(H1N1)pdm09	нет	да	да	да
A(H3N2)	нет	да	да	да
B	нет	да	да	да
A(H3N2)v, свиной	нет	н.и.	да	да
A(H5N1), птичий	да/нет	да	да	да
A(H7N9), птичий	нет	да	да	да

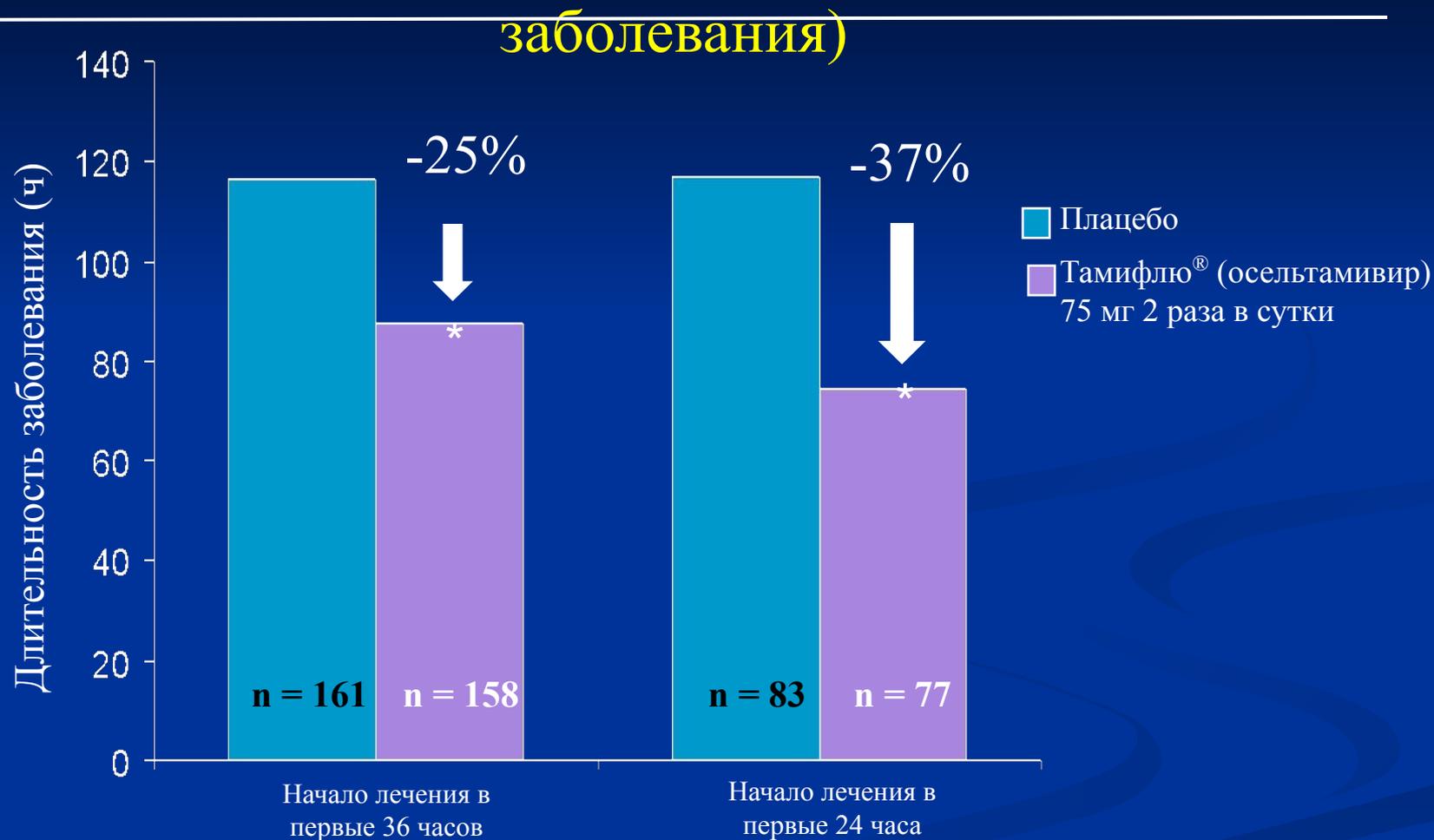
http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0013/231511/Summary-of-the-20122013-influenza-season-in-the-WHO-European-Region-Rus.pdf

- Включен в «Рекомендации по диагностике и лечению гриппа и ОРВИ взрослых больных (с моделями пациентов)», МЗ РФ, 2015 г;
- Разрешен при беременности. МЗ РФ от 2.02.2016 г.

Клиническая фармакология ИН

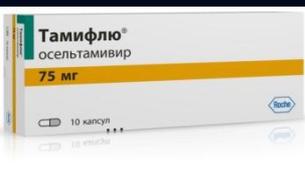
Параметр	Осельтамивир	Занамивир
Форма выпуска	Внутрь (пролекарство)	Ингаляционно
Б/доступность	75%	4 - 20%
T ^{1/2} , час.	7 - 8	2,6 - 5
К в слизистой ДП	Высокая	Высокая
Элиминация	Почки	Почки в неизмененном виде
Коррекция доз при ПН	Да	Нет
Метаболизм	Да	Нет
Возрастные ограничения	Возраст до 1 года	Возраст до 5 лет

Тамифлю сокращает длительность заболевания на 37% (при начале терапии в первые 24 часа)



*P = 0.02.

Adapted from Nicholson KG, et al. Lancet. 2000;355:1845-1850.



Профиль безопасности ИН



Осельтамивир

ЖКТ: диспепсия, диарея;

Нервная система: гол.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
(полиморфная эритема,
токсический эпидермальный
некролиз)

Резистентность 2008-2009 годы

- В сезоне 2007\2008 был выявлен определенный уровень естественной резистентности у некоторых штаммов подтипа А(Н1N1)
- Тот факт, что данная резистентность - естественная (не лекарственная) означает, что эти вирусы могут исчезнуть из циркуляции
- 95-96% сезонных штаммов вируса гриппа А/Н1N1 резистентны к осельтамивиру
- При этом вирусы гриппа А (Н3N2) и В остаются полностью чувствительны к осельтамивиру

Штамм вируса гриппа	Доля изолированных штаммов, устойчивых к противовирусным препаратам		
	Тамифлю	Занамивир	Адамантаны (ремантадин, амантадин)
А/Н1N1 (сезонный)	96%	0%	2%
А/Н3N2	0%	0%	100%
В	0%	0%	Не чувствительны

Распространённость римантадин- и озельтамивир-резистентных штаммов на территории Российской Федерации в эпидсезонах

■ 2003–2009 гг. (по данным Центра экологии и эпидемиологии гриппа института вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН)



Ингибиторы слияния



- **Арбидол** – из группы индолов (индометацин)
- Блокирует слияние липидной оболочки *vir* с клеточными мембранами
- Действует на *vir* гриппа А и В; РС- *vir*; адено-корона- *vir*; *vir* парагриппа;
- Иммуномодулирующее действие:
 - ↑ выработку ИФН,
 - ↑ фагоцитоз,
 - ↑ гуморального и клеточного иммунитета

Ингибитор слияния

- Сохраняет активность *in vitro* в отношении штаммов *vir* гриппа, устойчивых к римантадину и ингибиторам нейраминидазы
- Рекомендован для профилактики и терапии гриппа А и В; ОРВИ у взрослых и детей (с 3 лет), тяжелого острого респираторного синдрома

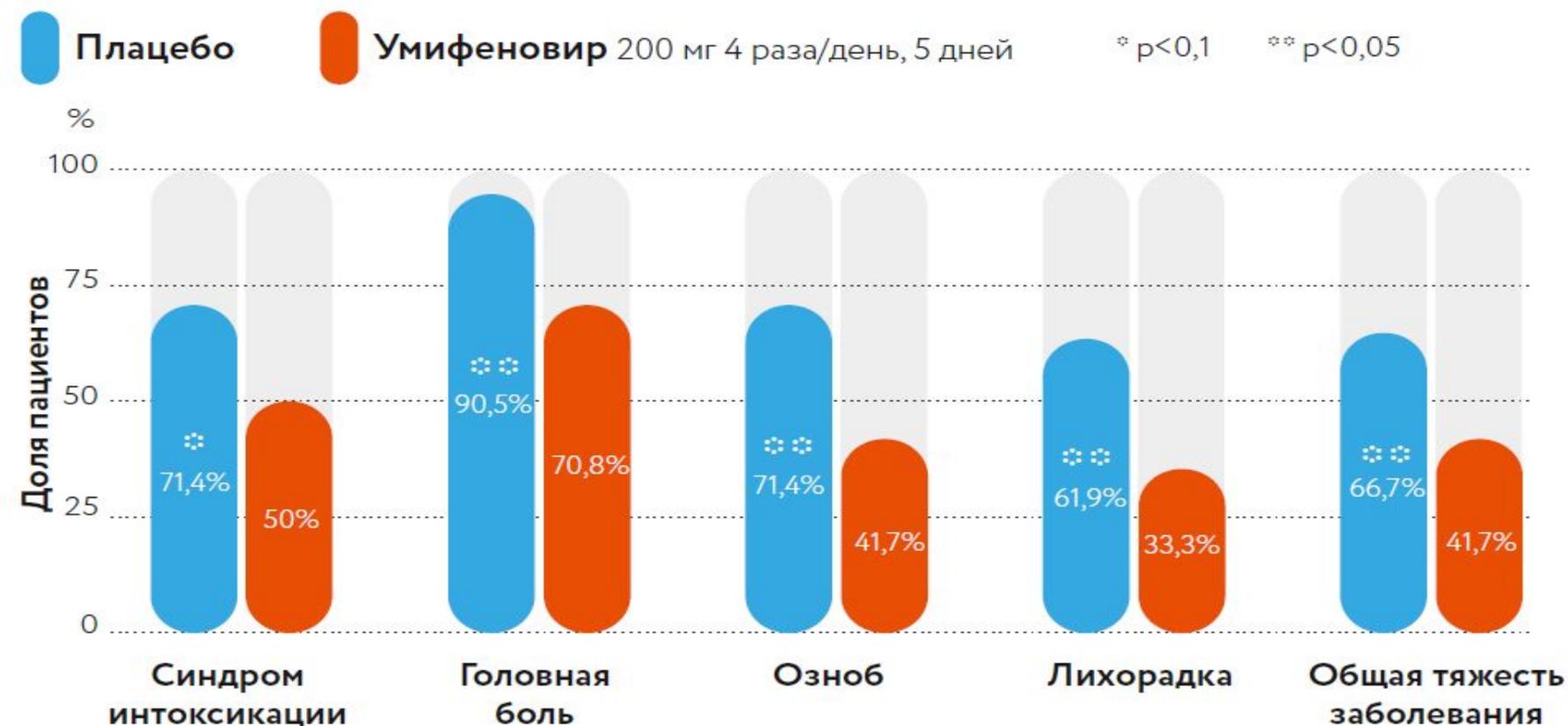
Российское исследование АРБИТР (Эпид.сезоны 2011-2012 и 2012-2013 г.г.)

(включено в реестр (ClinicalTrials.gov.))

НОВАЯ РЕАЛЬНОСТЬ:

При приеме препарата АРБИДОЛ® у пациентов с гриппом наблюдается легкое течение заболевания и слабая выраженность основных симптомов интоксикации

АРБИДОЛ® облегчает течение гриппа



Исследование ЭГИД

- Эпид.сезоны: 2009 – 2010; 2010-2011; 2014-2015 гг.г
- > 5 тыс.пациентов
- > 20 городов России

1. Развитие пневмонии у взрослых:

📧 Тамифлю – 0%; **Арбидол – 1,1%**; Без ПВТ -21,8%

2. Развитие пневмонии у детей:

📧 **Арбидол – 0,6%**; без ПВТ – 14,3%

3. Развитие синуситов у детей:

📧 **Арбидол – 0,5%**; без ПВТ – 6,3%

Умифеновир (Арбидол) включен в

- «Рекомендации по диагностике и лечению гриппа и ОРВИ взрослых больных (с моделями пациентов)», МЗ РФ, 2015 г;
- «Клинические рекомендации по диагностике и лечению острой респираторных заболеваний (ОРЗ); лечению пневмонии у детей», 2014 г.
- «Федеральные рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (острый назофарингит)», 2015 г.
- Разрешен при беременности. МЗ РФ от 2.02.2016 г.

Ингибиторы репликации вируса

- **Ингавирин** – активен в отношении вирусов гриппа А и В (в т.ч. H5N1; сезонного H3N2; пандемического H1N1), аденовирусов, РС-вирусов, вирусов парагриппа
- Блокирует процессы размножения вирусов
- Стимулирует выработку эндогенного ИФН
- П/воспалительное действие
- Снижает выраженность и продолжительность инфекции
- По 90 мг/сут – 5-7 дней, не позднее 36 часов от начала инфекции
- По 60 мг/сут – Д с 13 лет (только д/лечения)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГАВИРИНА® ПРИ ПАНДЕМИЧЕСКОМ ГРИППЕ

A/H1N1/2009 В СРАВНЕНИИ С ТАМИФЛЮ®

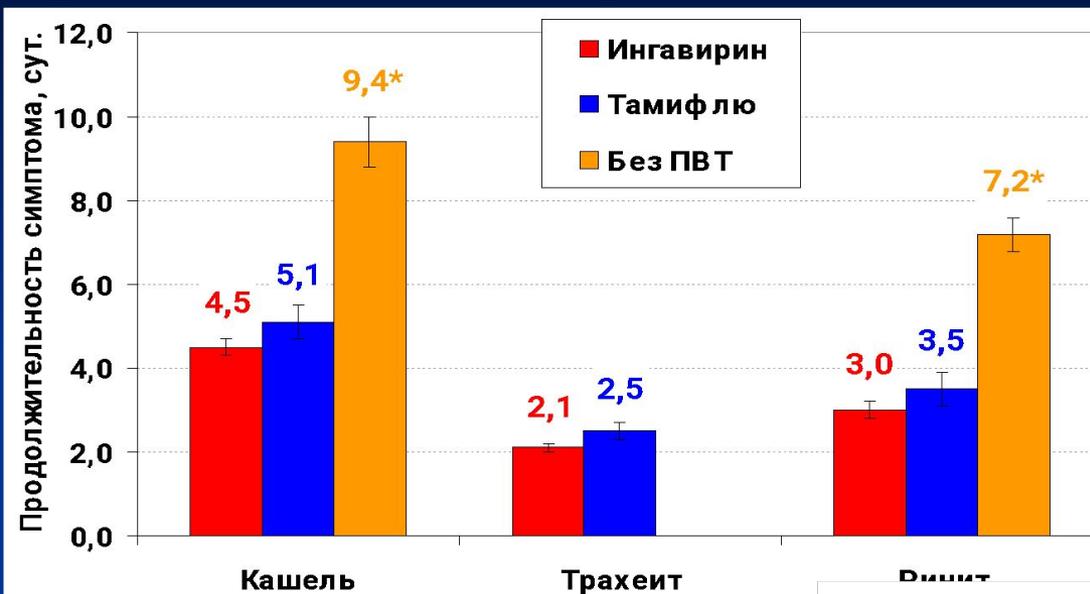
Дизайн: открытое сравнительное исследование у госпитализированных больных.

Продолжительность катаральных симптомов

156 пациентов; 88 – получали **Ингавирин®**

Исаева

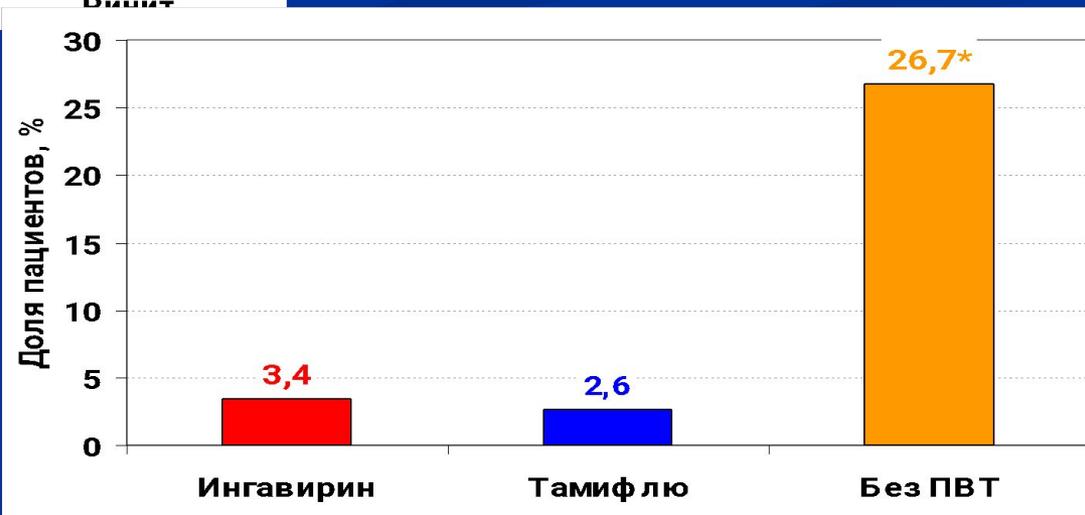
И., Мальшев Н.А., Львов Д.К. «Первый опыт применения препарата Ингавирина при лечении больных гриппом, вызванным новым пандемическим вирусом А (H1N1/09)sw». // Consilium Medicum / Том 11 / №11 - 2009.



На фоне
противовирусной
терапии катаральные
симптомы исчезали
достоверно быстрее

Частота развития осложнений

**Ингавирин® сопоставим с
Тамифлю® по клинической
эффективности,
и по снижению риска
развития осложнений**



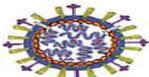
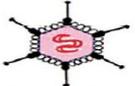
**Удобная схема приема:
1 капсула 1 раз в день,
безрецептурная форма.**

Ингавирин® вошёл в перечень минимального ассортимента лекарственных препаратов для медицинского применения, необходимых для оказания медицинской помощи.

Ингибиторы репликации вируса

- ***Инозин пранобекс*** (изопринозин) – угнетает синтез вирусной РНК → угнетение репликации вируса (грипп А и В, ЦМВ, ВПГ, РС-вирус, парагриппа)
- Противовоспалительное
- Анаболическое
- А/гипоксическое
- Иммуномодулирующее – стимулирует синтез а/т, ↑ активность макрофагов, нейтрофилов
- Разрешен у Д с 3-х лет

Изопринозин имеет широкий спектр действия, подавляет репликацию различных ДНК- и РНК –содержащих вирусов

ДНК-содержащие вирусы		РНК-содержащие вирусы	
Герпесвирусы 	Простой герпес, ветряная оспа, опоясывающий лишай, цитомегалия	Ортомиксовирусы 	грипп
Аденовирусы 	Вирусный конъюнктивит, фарингит	Парамиксовирусы 	Корь , эпидемический паротит, парагрипп, подострый склерозирующий панэнцефалит
Вирус папилломы человека 	Бородавки, остроконечные кондиломы, плоская кондилома	Коронавирусы 	ОРИ

Механизм

Изопринозин

Т- клеточное звено

Модуляция иммунного ответа по клеточному типу

В-клеточное звено

**Усиление пролиферации
В-лимфоцитов
Увеличение синтеза антител**

Цитокиновый статус

**Увеличение выработки ИЛ-1, ИЛ-2, Стимуляция
выработки гамма-ИФН**

Клетки врожденного
иммунитета (макрофаги, НК,

**Повышение количества и функциональной
активности**

Интерфероны – важнейшие регуляторы иммунных функций

3 вида ИФН



для свободной
циркуляции



противовирусное действие

действует
локально



стимулирует активность
Т- и В-лимфоцитов,

МФ, NF



**широкий спектр
иммунорегуляторных
функций**

Эффекты ИФН

- **ИФН** – первая линия защиты организма от вирусной инфекции
- ИФН ингибируют внутриклеточные этапы репродукции вирусов в зараженных клетках
- Обеспечивают невосприимчивость к вирусам окружающих здоровых клеток.
- Попадая из ворот инфекции в кровь, ИФН распределяются по организму и предотвращают последующую диссеминацию вирусов.
- Стимулируют фагоцитирующую функцию нейтрофилов, активность Т-лимфоцитов

Побочные эффекты интерферонов

- **Гриппоподобный синдром** (миалгия, лихорадка, озноб, головная боль, недомогание, артралгии, боли в спине);
- **Пищеварительная система** (снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, изменение вкусовых ощущений, «металлический» привкус во рту, сухость во рту, боли в животе, уменьшение массы тела, редко - язвенный стоматит, запоры, метеоризм, изжога, усиление перистальтики, синдром цитолиза);
- **Кроветворная система** (анемия, транзиторная лейкопения, тромбоцитопения);
- **Сердечно-сосудистая система** (лабильность АД, суправентрикулярные нарушения ритма, боли в грудной клетке);
- **Нервная система** (головокружение, когнитивные нарушения, снижение концентрации внимания, беспокойный сон, сомнолепсия, спутанность сознания, тревожность, парестезии, онемение конечностей или лица, судороги икроножных мышц);
- **Органы зрения** («пелена» перед глазами, ишемическая ретинопатия, нарушение зрения);
- **Кожа** (крапивница, зуд, жжение, сухость, герпес, фурункулез, сыпи, аллопеция, гипергидроз);
- **Аллергические реакции** (кожная сыпь);
- **Нарушение функции щитовидной железы.**
- **Отдаленные эффекты** (эндокринные нарушения - гиперандрогения, бесплодие и др.)

Противопоказания к приему препаратов ИФН:

- Гиперчувствительность,
- Аутоиммунные заболевания (в т.ч. - в анамнезе),
- Хроническая сердечная недостаточность,
- Острый инфаркт миокарда,
- Сахарный диабет с кетоацидозом,
- Заболевания легких,
- Ветряная оспа, *Varicella zoster*,
- Печеночная и/или почечная недостаточность,
- Хронический гепатит (в том числе, у лиц, получающих получавших терапию иммунодепрессантами),
- Цирроз печени,
- Тяжелые психические нарушения (в т.ч., в анамнезе),
- Эпилепсия и/или нарушение функции центральной нервной системы,
- Лактация,
- Заболевания щитовидной железы, течение которых невозможно контролировать с помощью традиционного лечения.

С осторожностью:

- аритмии, ПИКС, простой герпес (в т.ч. в анамнезе), депрессия кроветворения, беременность, детский возраст.

Индукторы ИФН

Химическая природа		Препараты
Синтетические соединения	Флуореноны	<i>Амиксин</i>
	Акридононы	<i>Циклоферон, Неовир</i>
	Пуриновые производные	<i>Изопринозин</i>
Природные соединения	Полифенолы	<i>Кагоцел, Мегосин</i>
	Двуспиральные РНК	<i>Ларифан, Ридостин</i>
Релиз-активные антитела к ИФН	ИФН - гамма	<i>Анаферон детский, Анаферон, Эргоферон</i>

Преимущества индукторов интерферона (при наличии собственных функциональных резервов)

- нет антигенных воздействий
- сбалансированный синтез эндогенных интерферонов
(отсутствуют побочные эффекты введения избыточных доз экзогенных интерферонов);
- длительная продукция эндогенных интерферонов в терапевтических дозах (экзогенные интерфероны необходимо вводить многократно);
- *низкая токсичность, широкий спектр биологической активности, хорошая растворимость в биологических жидкостях и способность легко выводиться из организма;*
- иммуотропные эффекты могут иметь широкий спектр за счет регуляции выработки иммунокомпетентными клетками других цитокинов,

Противогриппозные средства

- Оксолиновая кислота
- Амиксин
- Циклоферон
- Неовир

Проблема с
доказательной базой

Классификация противогерпетических средств

■ Аналоги нуклеозидов:

- Ацикловир
- Валацикловир*
- Пенцикловир
- Фамцикловир*

■ Тромантадин

■ Фоскарнет

■ ИНФ, индукторы ИНФ

* Пролекарство

Аналоги нуклеозидов

- Ингибируют ДНК-полимеразу → нарушают синтез вирусной ДНК
- **Показания:**
- Инфекции, вызванные ВПГ-1 и ВПГ-2 (герпес кожи и слизистых, офтальмогерпес, герпетический энцефалит, неонатальный герпес)
- Инфекции, вызванные *Varicella zoster* (ветряная оспа, опоясывающий лишай, пневмония, энцефалит)
- Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации почек

Клиническая фармакология аналогов нуклеозидов

Параметр	Ацикловир	Валацикловир	Пенцикловир	Фамцикловир
Форма выпуска	Активн.в-во	Пролекарство	Активн.в-во	Пролекарство
Путь введения	Внутрь, в/в, местно	Внутрь	Местно	Внутрь
Б/доступность при приеме per os	15-20%	54%	-	70-80%
T _{1/2} , час.	2-3	3	-	2-3
Элиминация	Преимущественно почки, в неизменном виде*		-	*
Коррекция доз при ПН	Да	Да	Да	Да

Терапия герпеса кожи и слизистых

■ Первичный эпизод:

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

■ Ограниченные очаги, редкие рецидивы H.labialis:

- Ацикловир 5% крем, мазь, гель x 5-6 р/д - 5-10 дней
- Пенцикловир 1% крем каждые 2 часа – 5-10 дней

* Длительность терапии может составлять > 10 дней, если не произошло заживления

Терапия герпеса кожи и слизистых

- Частые рецидивы ***H.labialis***:
- Валацикловир внутрь первый день – 2 г. каждые 12 часов или 2 г каждые 24 часа, второй день 1 г каждые 12 часов

Противогерпетические средства

- **Тромантадин** – торможение репликации герпес-вирусов
- **Показания:** местно – герпес-инфекции кожи и слизистых
- **Фоскарнет** (фоскавир, триаптен) - блокирует ДНК-полимеразу герпесвирусов, ЦМВ, вируса гриппа А, вируса гепатита В и обратную транскриптазу ВИЧ.
- **Показания:** вирусные инфекции у пациентов со СПИД и ЦМВ-инфекции у пациентов с иммунодефицитом

Противовирусные средства при гепатите

■ Интерфероны:

- Рекомбинантные (ИФН $\alpha 2\alpha$; ИФН $\alpha 2\beta$)
- Пегилированные (пег-ИФН $\alpha 2\alpha$; пег-ИФН $\alpha 2\beta$)

■ Нуклеозиды и нуклеотиды:

- Рибавирин

■ Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов:

- Ламивудин

 Энтакивир

 Другие

Клиническая фармакология интерферонов

- Рекомбинантные (ИФН $\alpha 2\alpha$; ИФН $\alpha 2\beta$)
- Пегилированные (ИФН $\alpha 2\alpha$; ИФН $\alpha 2\beta$ + полиэтиленгликоль)
- **Механизм действия:** Блокада синтеза вирусных белков и репликации вируса
- **Дополнительные эффекты:** антипролиферативный, иммуномодулирующий
- **Спектр активности:** неспецифическое противовирусное действие

Клиническая фармакология интерферонов

Параметр	Рекомбинантный ИФН	Пегилированный ИФН
Форма выпуска	Парентерально (п/к, в/м)	Парентерально (п/к)
T _{1/2} , час.	2-4	40
К в плазме крови		Выше ≈ в 10 раз
Элиминация	Преимущественно почки	Преимущественно почки
Коррекция доз при ПН	Да, при выраженной ПН	Нет
Показания	Хронический гепатит В Острый гепатит С Хронический гепатит С Хронический гепатит Д	Хронический гепатит В Хронический гепатит С*

Противовирусные средства при гепатите

Нуклеозиды и нуклеотиды

- **Рибавирин** – снижает синтез нуклеиновых кислот
- Терапия ХГС (в сочетании с ИФН)
- Терапия РС-инфекций
- Высокая токсичность: анемия, лейкопения, астения, брадикардия, ↓ АД, диспепсия

Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов

- **Ламивудин** – ингибирует РНК-полимеразу вируса гепатита С и обратную транскриптазу ВИЧ;
- Терапия ХГВ
- Терапия и профилактика ВИЧ
- Быстрое формирование устойчивости
- ПЭ: диспепсия, анемия, гепатотоксичность, кашель, утомляемость, аллопеция