

# **Клиническая фармакология противовирусных средств**

**Тюменский медицинский университет  
Кафедра клинической фармакологии**

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

# Классификация ПВС

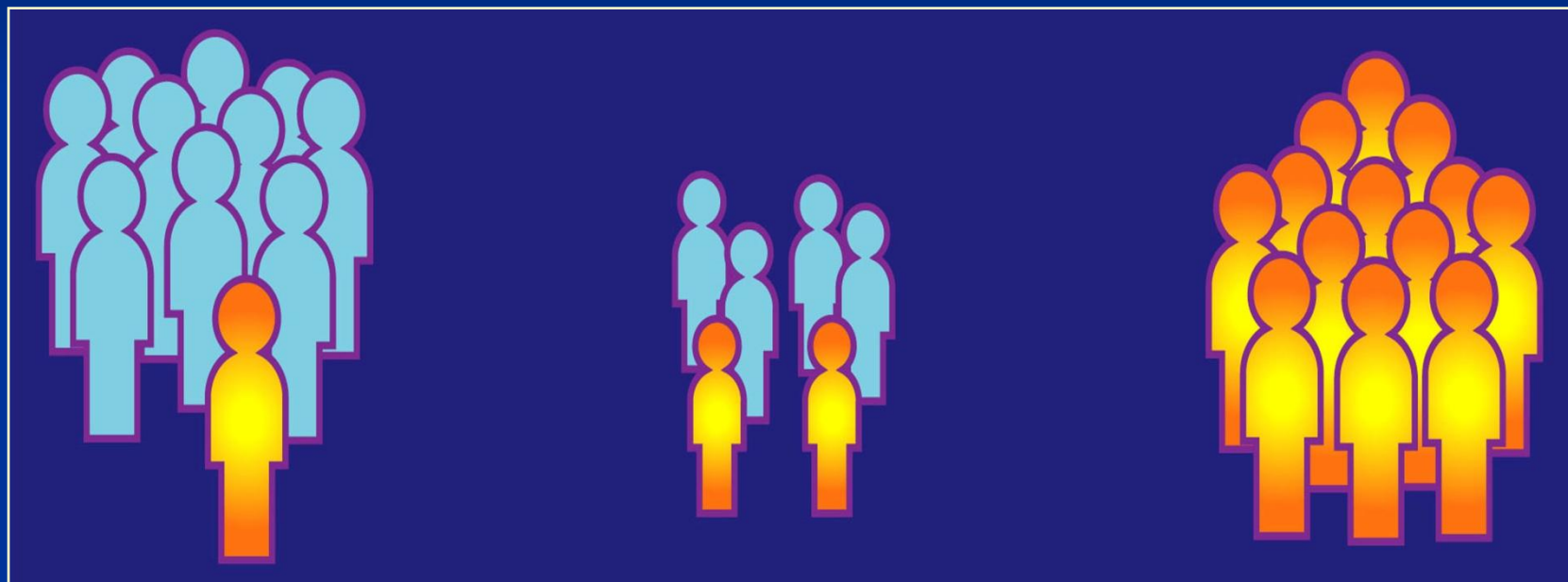
- Противогриппозные
- Противогерпетические
- Противоцитомегаловирусные
- Препараты расширенного действия
- Антиретровирусные

# 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

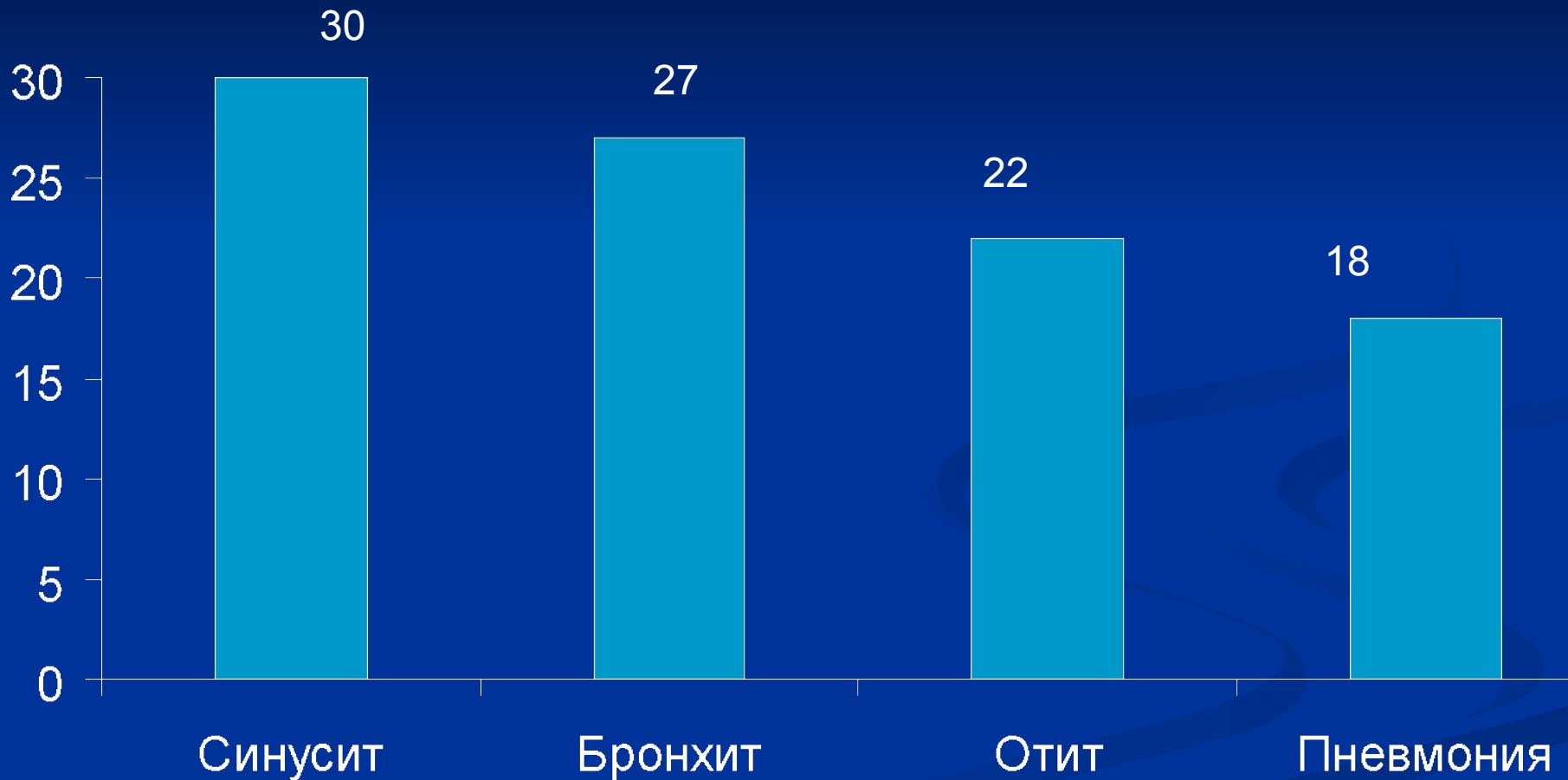


Первые упоминания о гриппе были отмечены в 412 году до н.э., описание гриппоподобного заболевания было сделано Гиппократом

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:

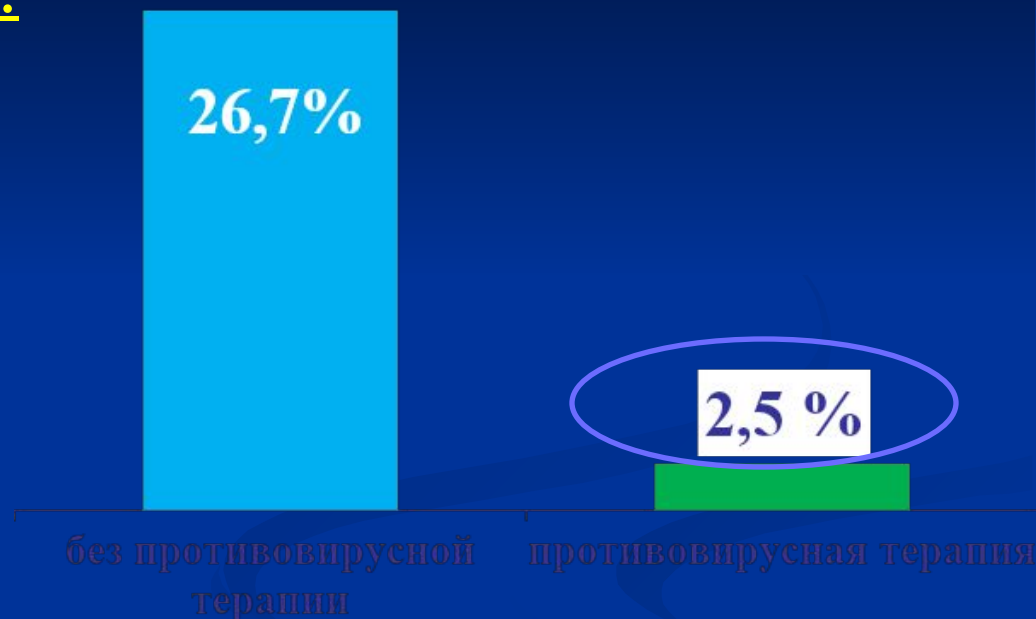
- ✓ Миокардит

## Другие...

## Факторы риска

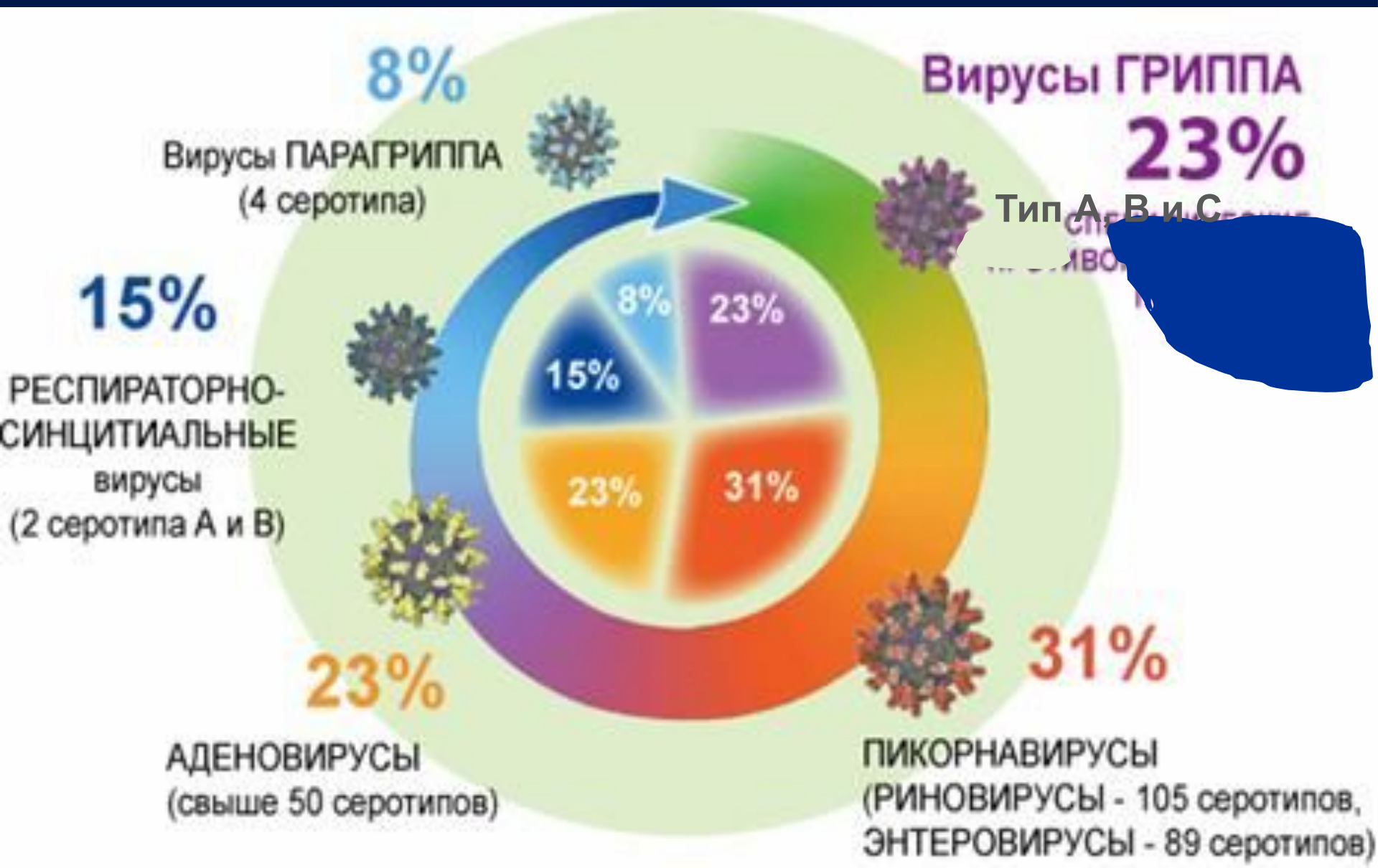
- ! Позднее обращение.
- ! Отсутствие стартовой противовирусной терапии.
- ! Применение препаратов с низкой эффективностью.
- ! Сопутствующие заболевания

## 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	■	■	■	■
Риновирол	■	■	■	■
Парагрипп	■	■	■	■
Грипп	■	■	■	■
Респираторно-синтициальный	■	■	■	■

# 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

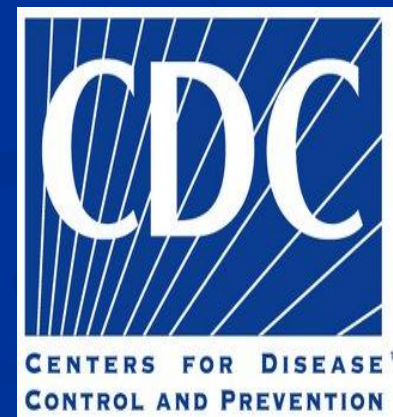
- Рибавирин
- Изопринозин

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  $\geq 40$ )
- 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 ( $\leq 48$  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

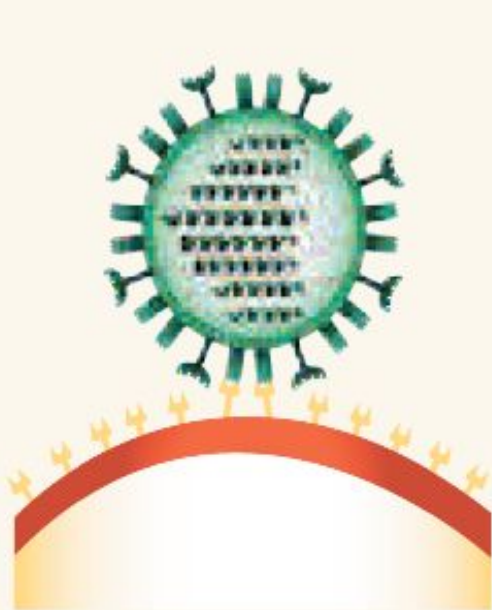
# Блокаторы M2-каналов

- 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

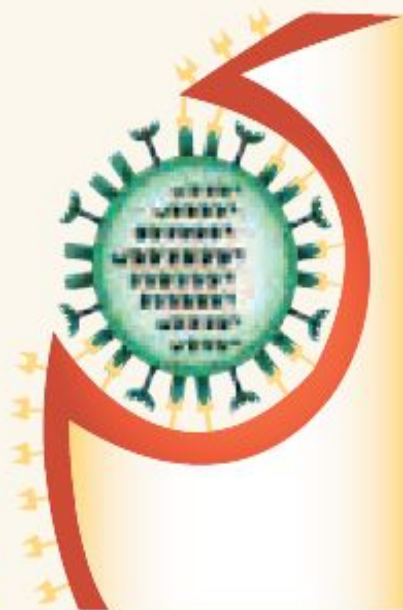
# Ингибиторы нейраминидазы – останавливают репликацию вируса и защищает клетки от распространения заражения

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

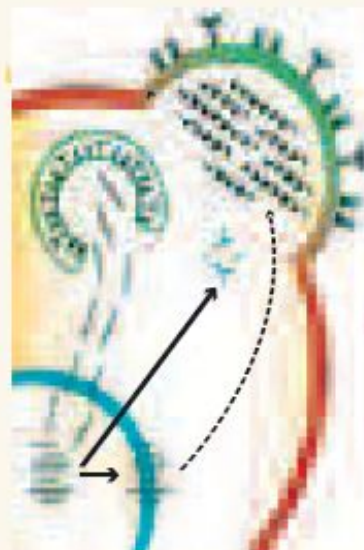
а) Гемагглютинин связывается с сиаловой кислотой



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

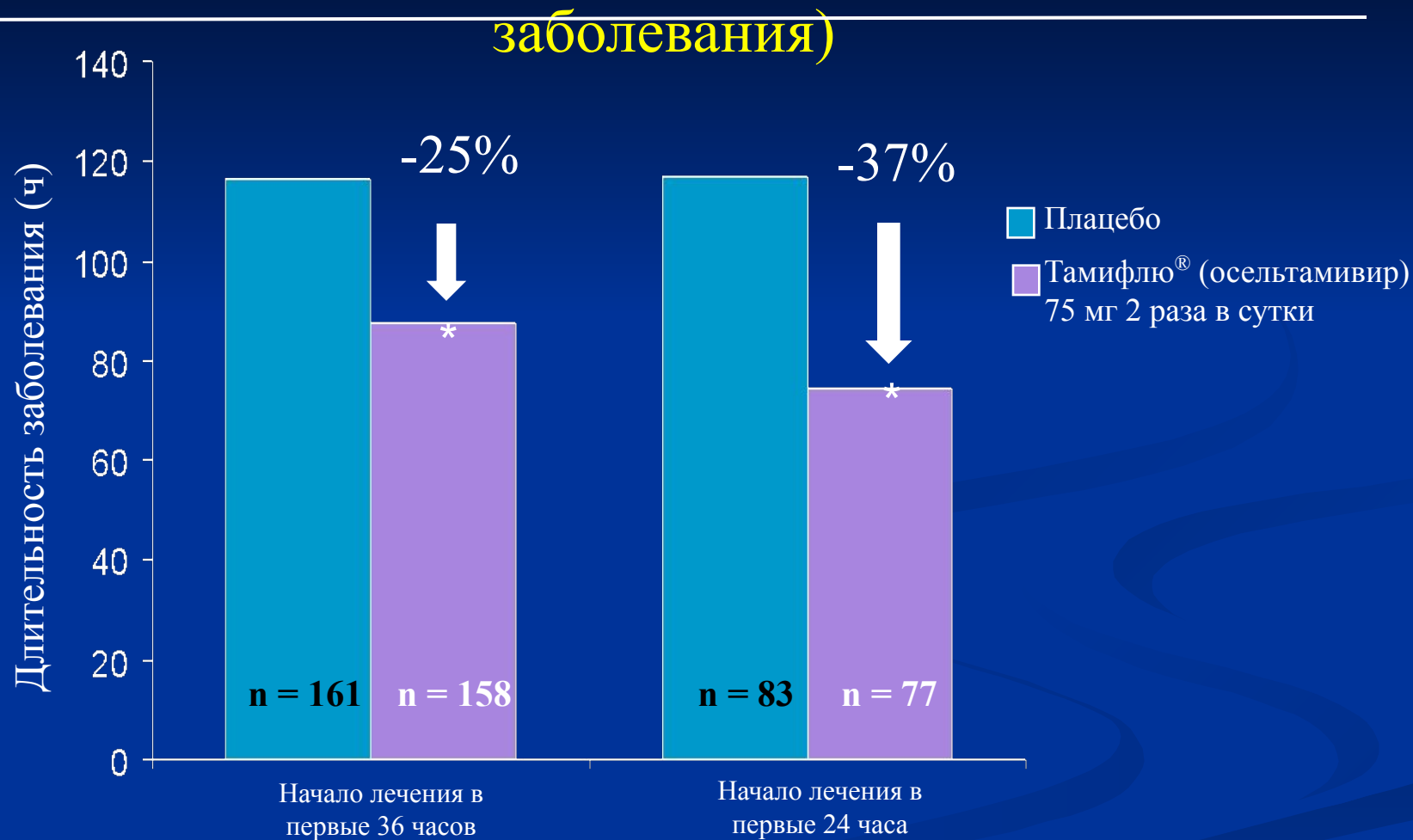
- Включен в «Рекомендации по диагностике и лечению гриппа и ОРВИ взрослых больных (с моделями пациентов)», МЗ РФ, 2015 г;
- Разрешен при беременности. МЗ РФ от 2.02.2016 г.

# Клиническая фармакология ИН

Параметр	Осельтамивир	Занамивир
Форма выпуска	Внутрь (пролекарство)	Ингаляционно
Б/доступность	75%	4 - 20%
T <sup>1/2</sup> , 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

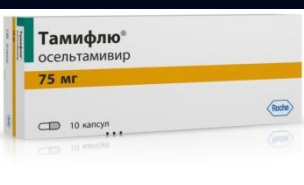


# Тамифлю сокращает длительность заболевания на 37% (при начале терапии в первые 24 часа)



\*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)

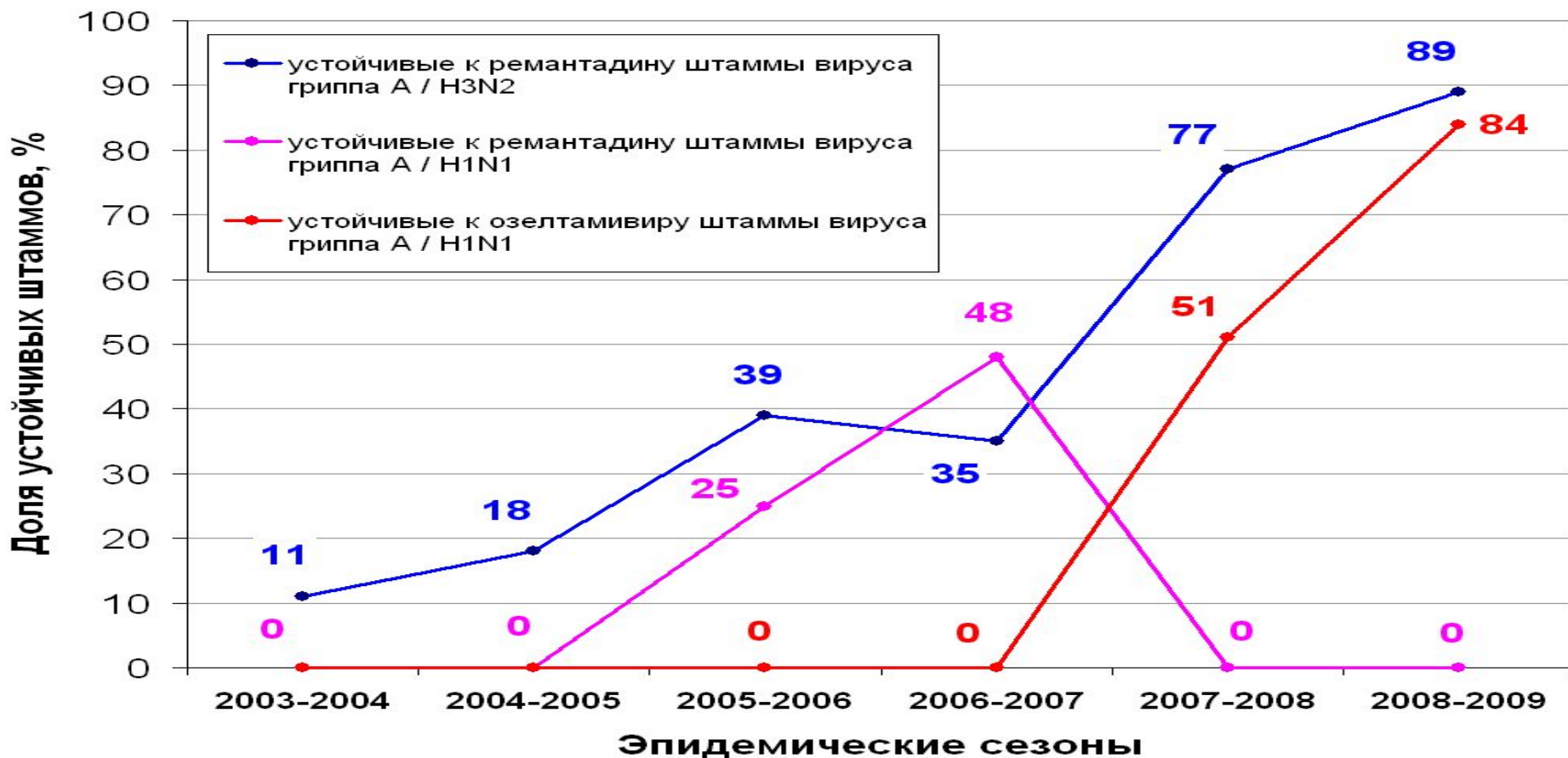
## Резистентность 2008-2009 годы

- 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

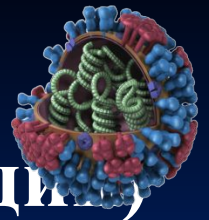
Штамм вируса гриппа	Доля изолированных штаммов, устойчивых к противовирусным препаратам		
	Тамифлю	Занамивир	Адамантаны (ремантадин, амантадин)
А/Н1N1 (сезонный)	96%	0%	2%
А/Н3N2	0%	0%	100%
В	0%	0%	Не чувствительны

# 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

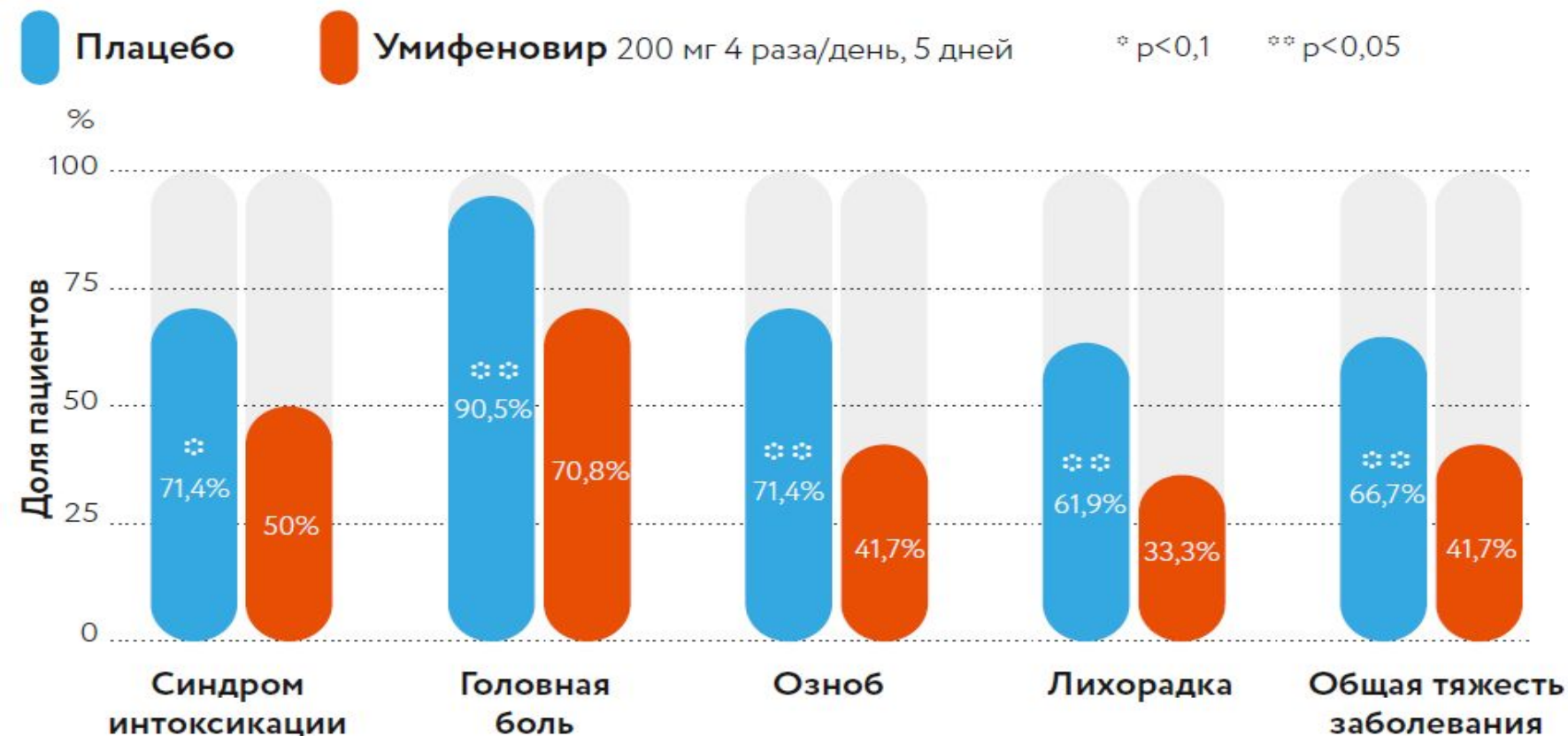
# Российское исследование АРБИТР (Эпид.сезоны 2011-2012 и 2012-2013 г.г.)

(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®

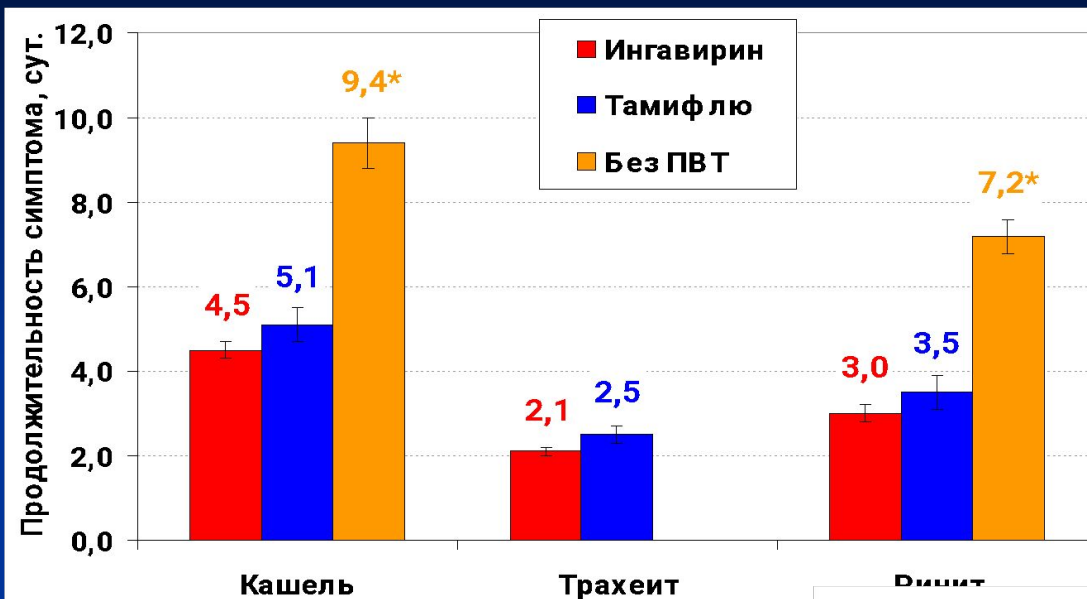
Дизайн: открытое сравнительное исследование у госпитализированных больных.

### Продолжительность катаральных симптомов

156 пациентов; 88 – получали Ингавирин®

Исаева

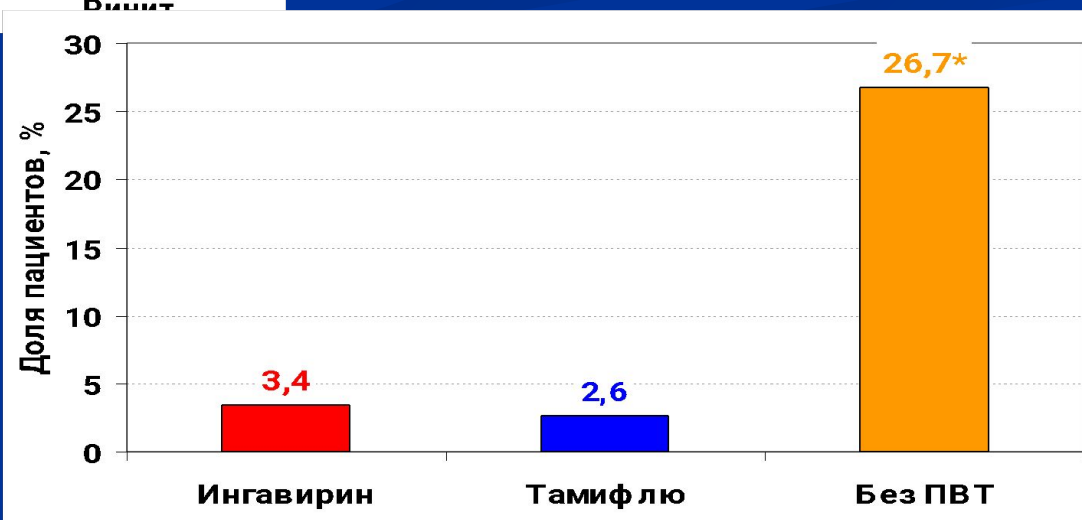
И., Мальшев Н.А., Львов Д.К. «Первый опыт применения препарата Ингавирина при лечении больных гриппом, вызванным новым пандемическим вирусом А (H1N1/09)sw». // Consilium Medicum / Том 11 / №11 - 2009.



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 <sub>1/2</sub> , 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 <sub>1/2</sub> , 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