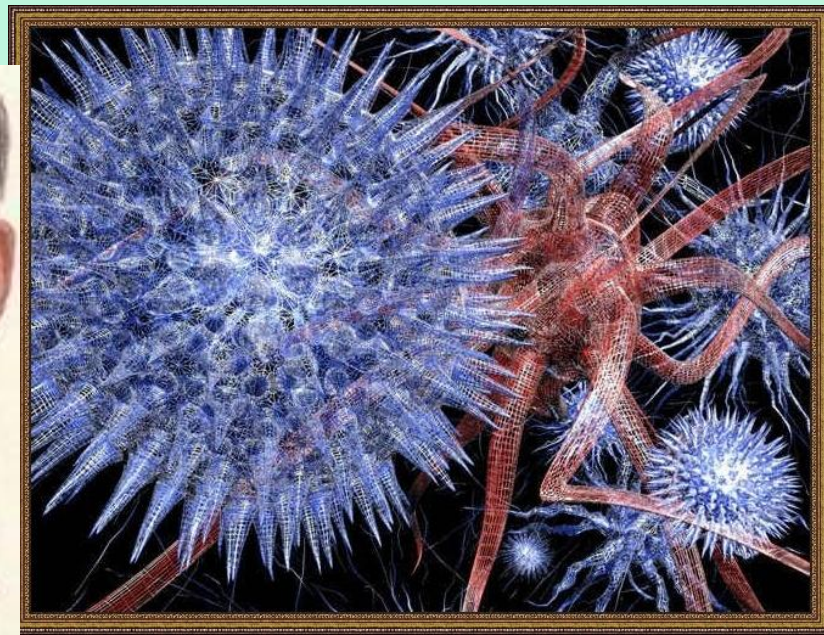


КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ





К концу XX столетия

открыто и изучено около 1500
вирусов, из которых более 500
вызывают различные заболевания
человека (от местных поражений до
генерализованных инфекций)

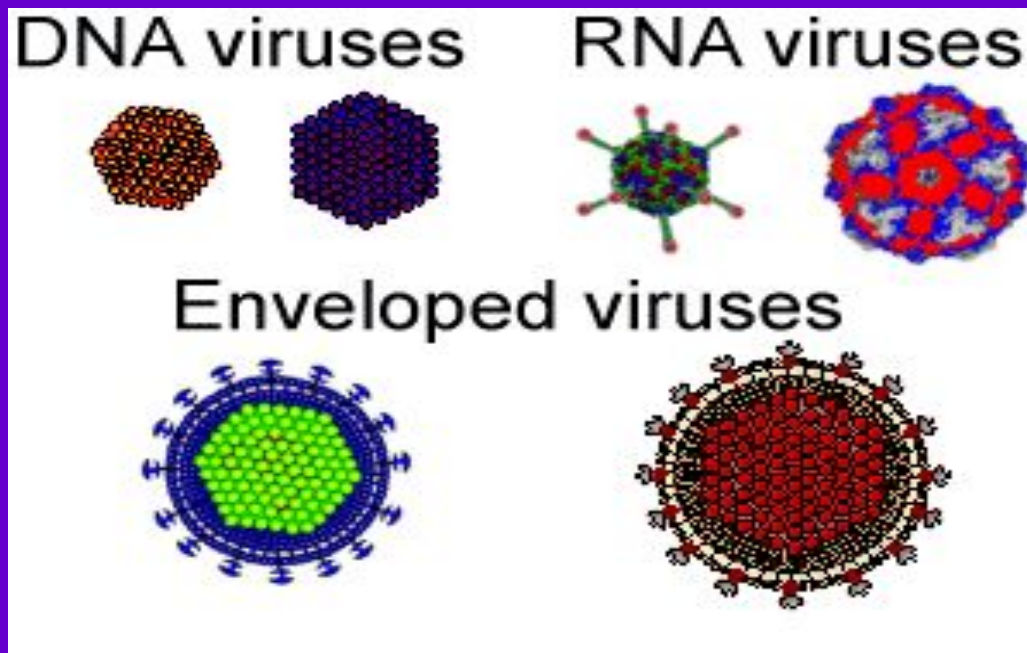
СВОЙСТВА ВИРУСОВ

- Вирусы - мельчайшие живые организмы;
- Вирусы не имеют клеточного строения;
- Вирусы способны жить и воспроизводиться, паразитируя внутри других клеток;
- Большинство вирусов вызывают болезни;
- Вирусы устроены очень просто;
- Вирусы находятся на границе живого и неживого;
- Каждый тип вируса распознает и инфицирует лишь определенные типы клеток.

Классификация вирусов

□ ДНК-содержащие

РНК-содержащие



вирусы герпеса,
папиллом,
аденовирусы, оспы,
цитомегаловирус,
вирус гепатита Б,
Эпштейн-Барр

вирусы гриппа,
кори, краснухи,
вирусного
гепатита (А),
полиомиелита,
бешенства,
респираторно-
синциальный
вирус

РНК-ретровирусы – вирусы иммунодефицита человека (ВИЧ)

1 Вирусная частица связывается с клеткой и проникает в нее

2 Вирус высвобождает свой генетический материал

3 Клеточные ферменты копируют (реплицируют) вирусную ДНК и синтезируют на ней РНК (транскрибируют ДНК в РНК)

Новая вирусная частица

6 Новая вирусная частица готова инфицировать другую клетку

5 Вирусная ДНК и вирусные белки взаимодействуют друг с другом и образуют новую вирусную частицу

4 Рибосомы, находящиеся в цитоплазме, синтезируют белки на вирусной РНК (транслируют ДНК в белки)

Клетка-хозяин

Вирусная ДНК

Вирусные гены

Только что синтезированный вирусный белок

Вирусная РНК

Рибосома

Вирусный белок

Ядро

Клеточные ферменты



ОРВИ - это ОРЗ, вызываемые вирусами респираторной группы (6 классов).

ОРВИ	Клиника
ГРИПП, птичий грипп	Патогенез – капилляротоксикоз
Парагрипп	Аналогично (легче), ларингит (круп)
Аденовирусы	Конъюнктивит, ринит, тонзиллит, аденоиды, лимфаденопатия, энтерит
Риновирусы	Ринит, у детей - фарингит, бронхит
Респират.-синтиц.	Эпителий нижних отделов - бронхолит, пневмония
Микоплазма	Ринит, отит, фарингит, бронхит, бронхолит, пневмония

Симптомы гриппа

Центральные

- Головная боль

Системные

- Температура

Мышечные

- Слабость

Суставы

- Боль

Носоглотка

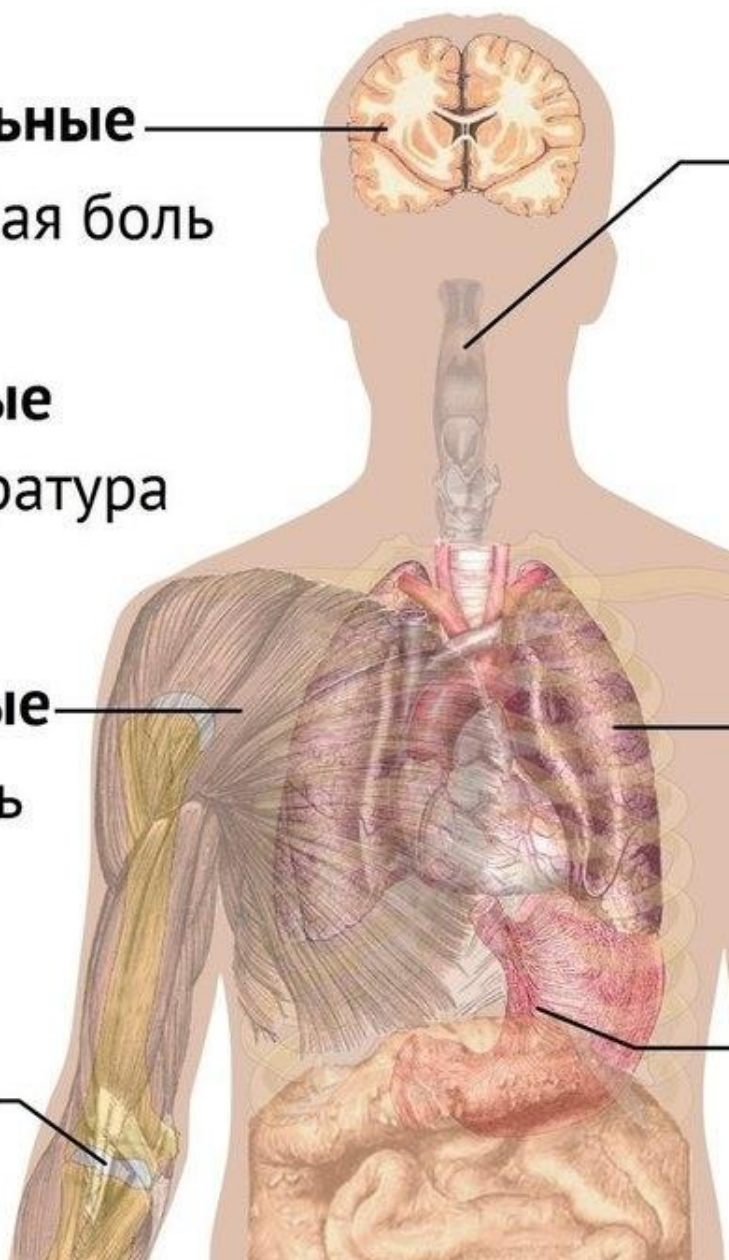
- Заложенность
носа
- Боль в горле

Дыхательные

- Кашель

Желудок

- Рвота



Симптомы заболевания

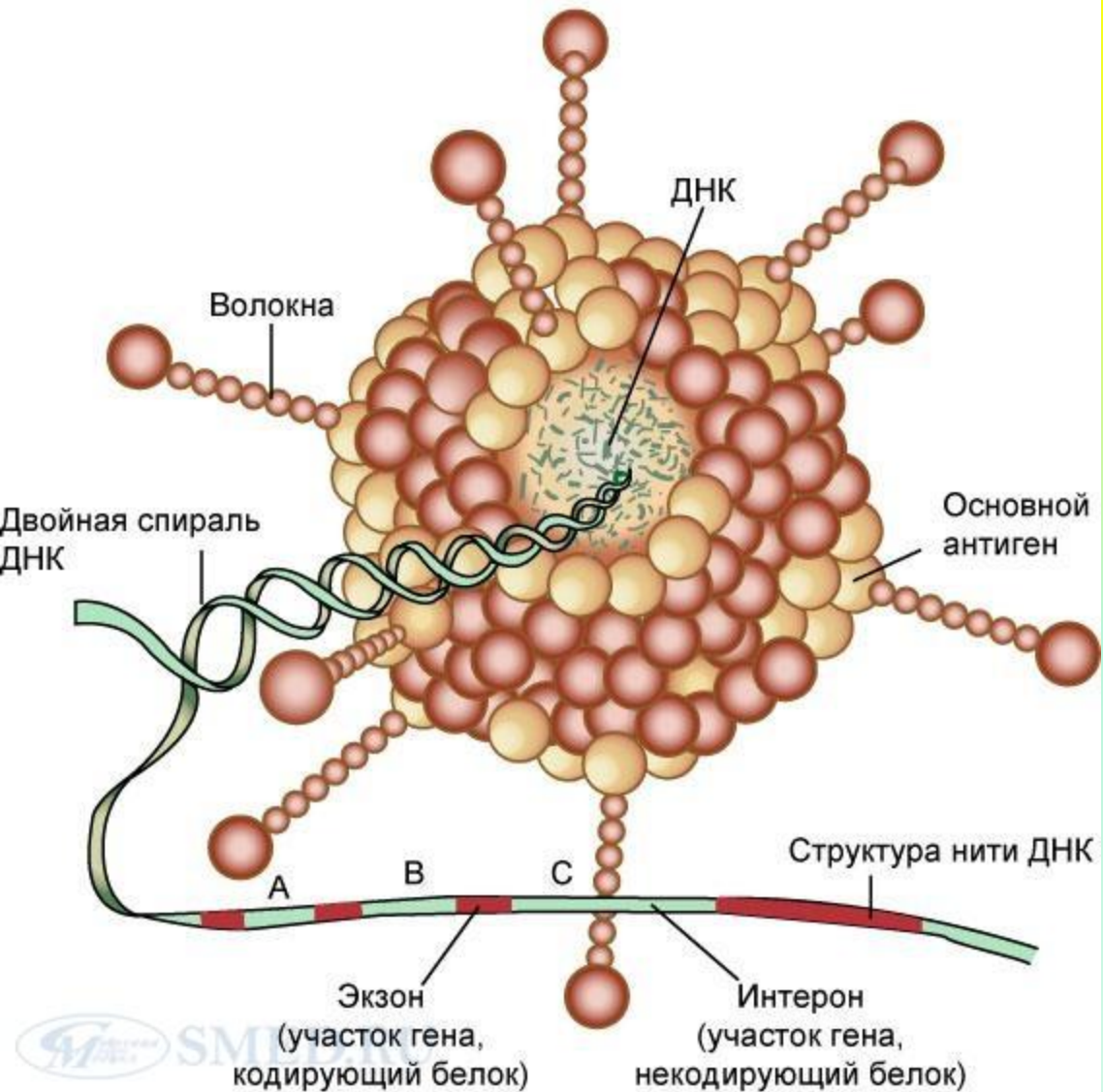
Основные симптомы у гриппа следующие:

- повышение температуры тела до 38 - 40⁰С;
- обильное потоотделение; слабость;
- светобоязнь; суставные и мышечные боли;
- головная боль и боль в горле;
- сухой (иногда – влажный) болезненный кашель
- насморк.



- Грипп начинается остро. Инкубационный период обычно длится 1-2 дня, но может продолжаться до 5 дней. Если грипп протекает без осложнений, то острый период болезни продолжается 3-5 дней и окончательное выздоровление наступает в течение 5-10 дней. Однако после гриппа часто возникают повторное инфицирование бактериями или другими вирусами (так как организм ослаблен болезнью). После перенесенного гриппа в течение 2-3 недель может сохраняться такие явления, как утомляемость, слабость, головная боль, раздражительность, бессонница.

АДЕНОВИРУС



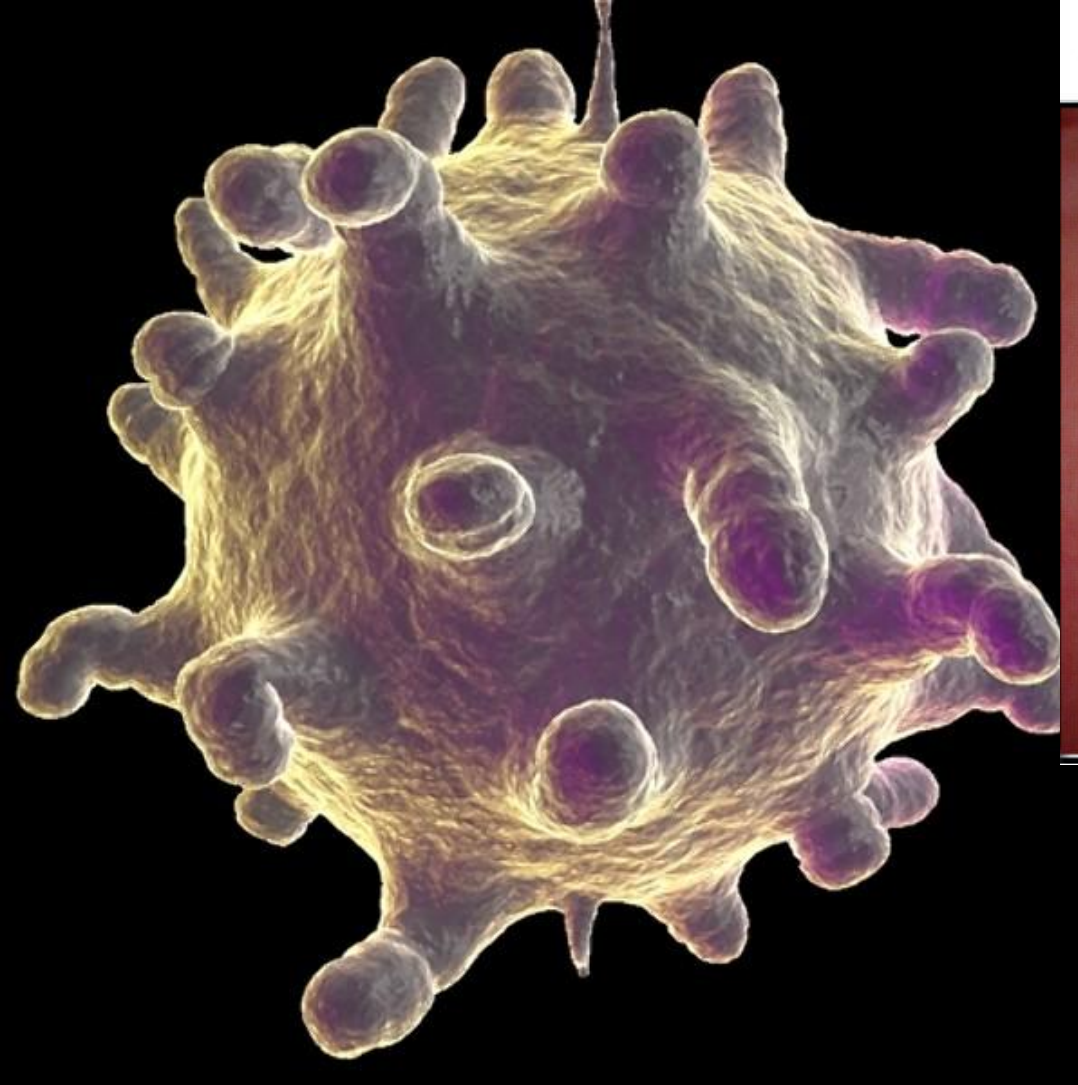
Конъюнктивит при аденовирусной инфекции



аденовирусная инфекция



**Гиперемия и мацерация носогубного
треугольника при риновирусной инфекции**

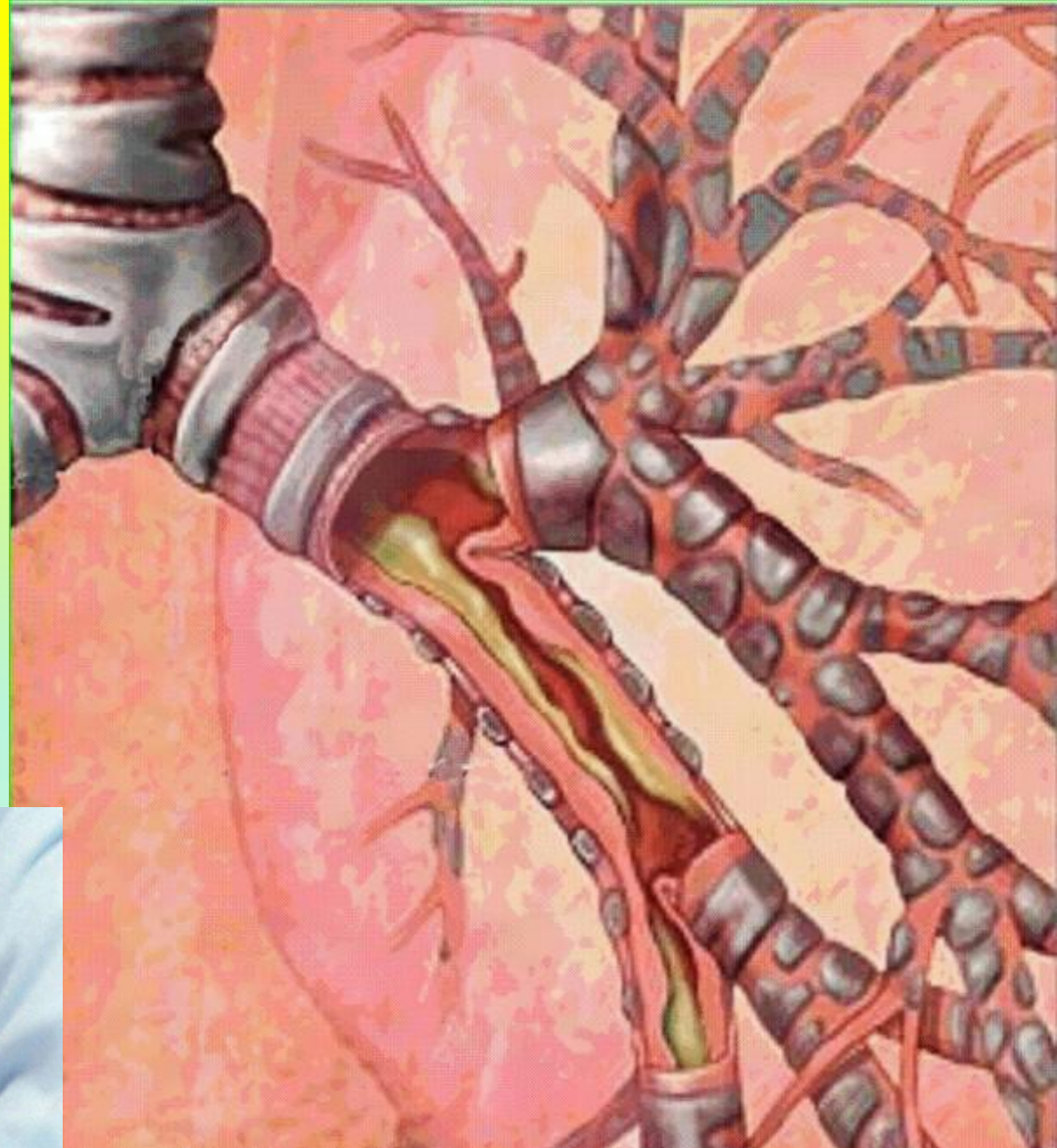
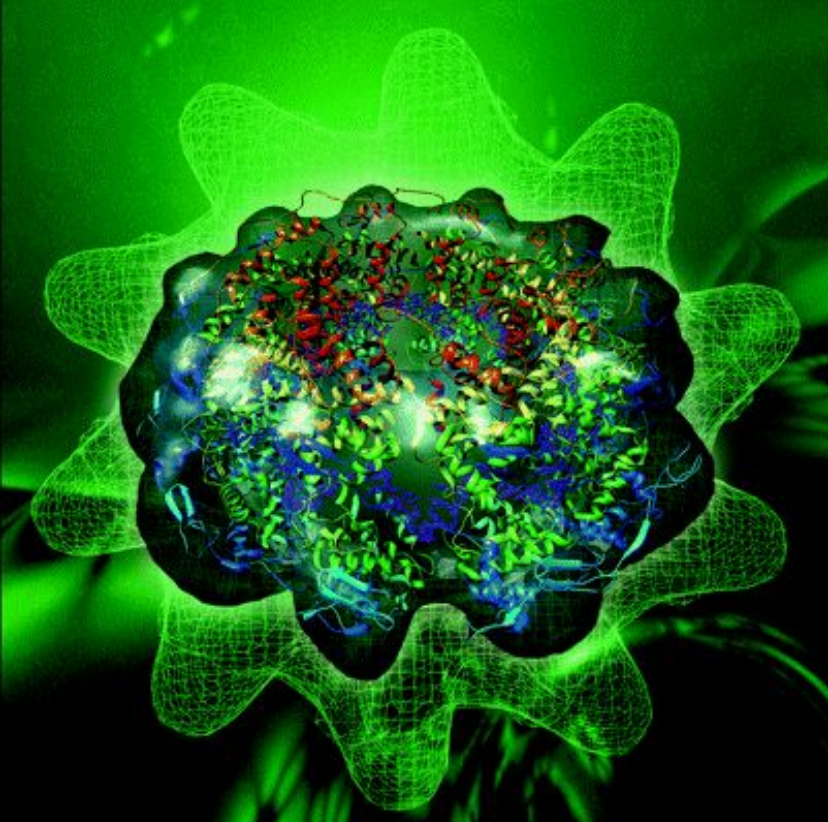


Риновирусная инфекция («заразный насморк»)

- Инкубационный период 2-3 дня
- Ведущий симптом – **насморк**
- Повышение температуры незначительное (максимально до 37,5°C)
- Осложнения: отит, синусит, ангина, пневмония

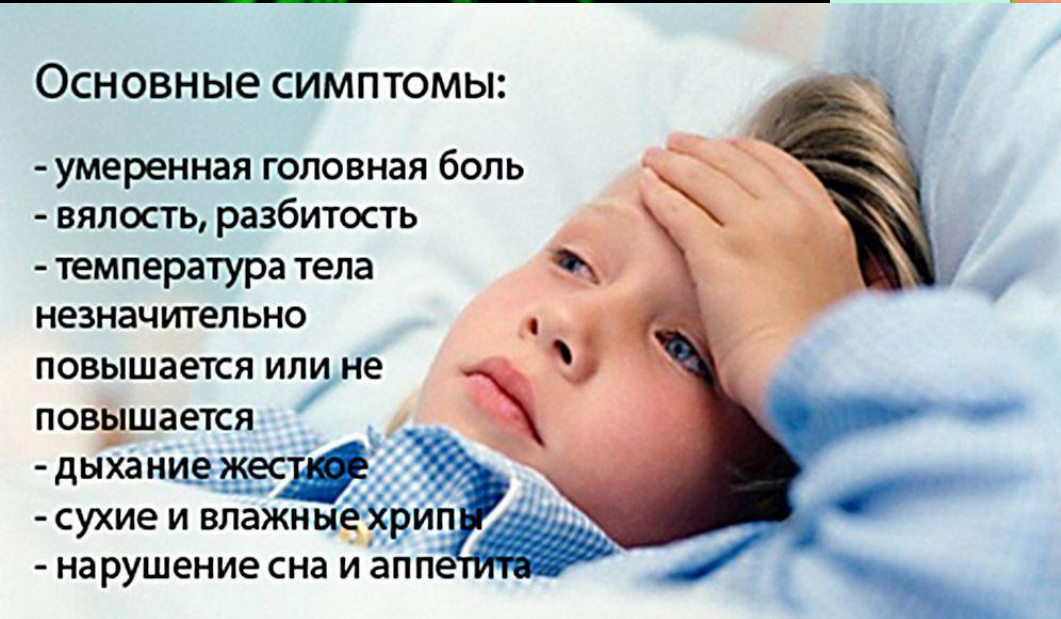
Респираторно-синцитиальный вирус

Респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус) основной возбудитель заболеваний нижних дыхательных путей у новорожденных и детей раннего возраста. Впервые вирус выделил Р.Ченок и соавт. у детей с ОРВИ (1957)



Основные симптомы:

- умеренная головная боль
- вялость, разбитость
- температура тела незначительно повышается или не повышается
- дыхание жесткое
- сухие и влажные хрипы
- нарушение сна и аппетита



Как определить причину заболевания?

Вопрос	Вирусное ОРЗ	Бактериальн. ОРЗ
Как началось ОРЗ	Остро	Постепенно
Какая температура	38-39 ⁰	37,5-38 ⁰
Как самочувствие	Очень плохое	Терпимое
Есть ли аппетит	Нет	Да
Что болит	Голова, глаза, мышцы спины, рук и ног.	Боль при глотании
Когда стало лучше	Через 4-5 дней	Спустя неделю и >

Человек не может иметь защиту от всех возбудителей ОРЗ (> 200) из-за огромного числа вирусов и микробов, способных стать причиной болезни.

ОРВИ	Клиника
Энтеровирусы: ЕСНО («ЭХО»)	«Летний грипп» - температура + поражение нервной системы
Энтеровирусы: группа Коксаки	Конъюнктивит, фарингит, поражение нервной системы, сердца (миокардит)
РЕО-вирусы (птицы, растения)	Ринит (без конъюнктивита), фарингит, энтерит
Коронавирусы	Ринит, фарингит, редко бронхит, бронхиолит, пневмония
Герпес: I и II тип, цитомегаловирус, Эпштейн-Барр	Хронические инфекции - стоматит, простуда на губах, фарингит, инфекционный мононуклеоз

У детей до 3 лет ЛЮБОЙ вирус может вызвать **СТЕНОЗ ГОРТАНИ** (круп) или **БРОНХООБСТРУКТИВНЫЙ АСТМАТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**, что может привести к смерти.

ВПГ-1 и ВПГ-2 – вирусы простого герпеса

ВГ -3 – по типу ветряной оспы

ВГ-4 – вирус Эпштейна-Барра (инфекционный мононуклеоз)

ВГ-5 - цитомегаловирус

Herpes Simplex

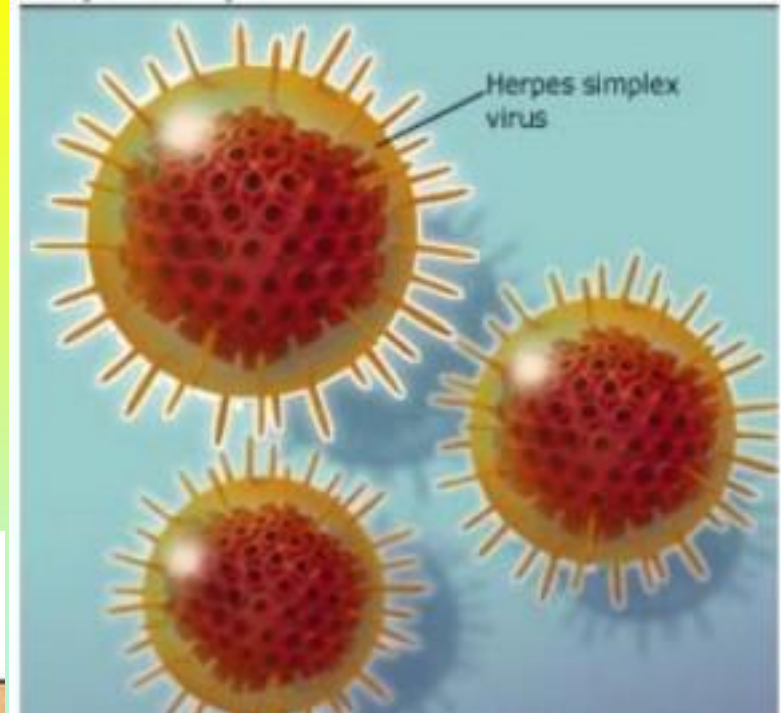
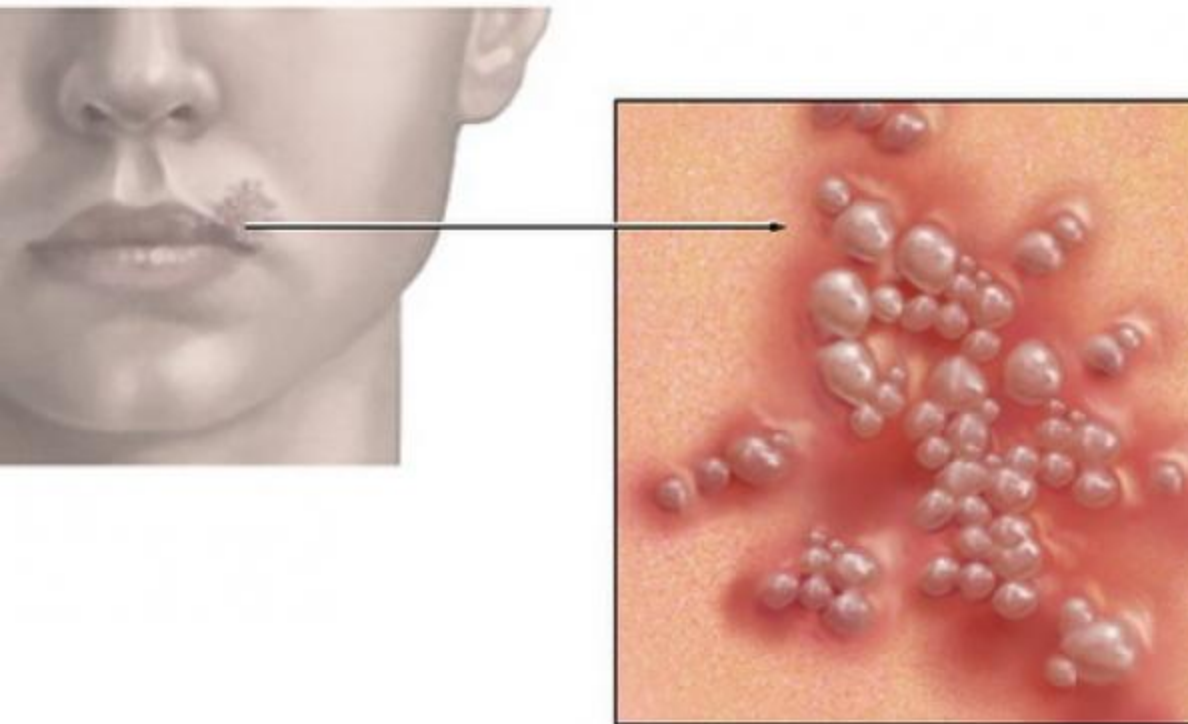


FIGURE 2. Case of herpes zoster ophthalmicus



Photo/MN Oxman, University of California, San Diego

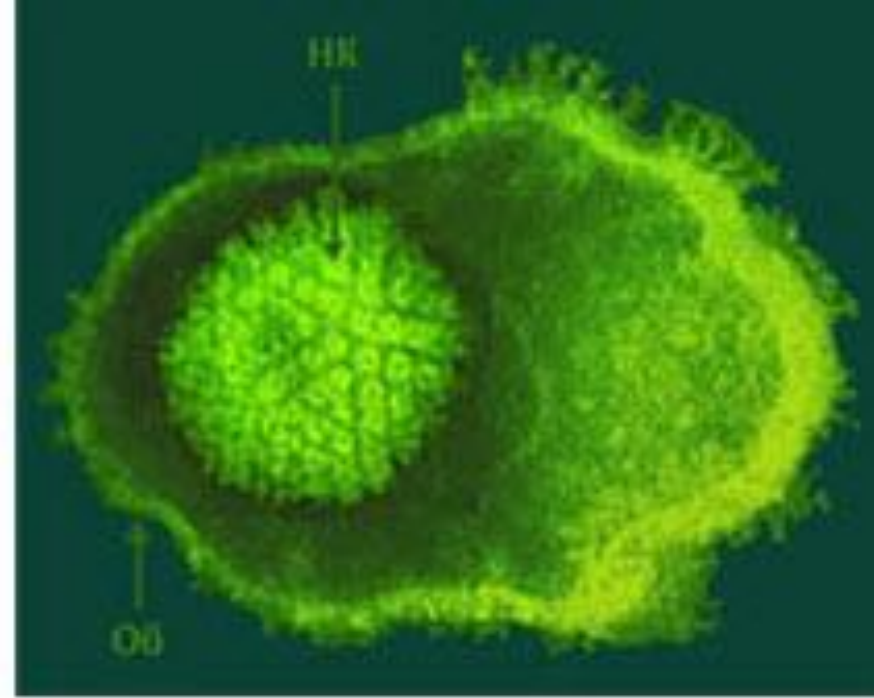
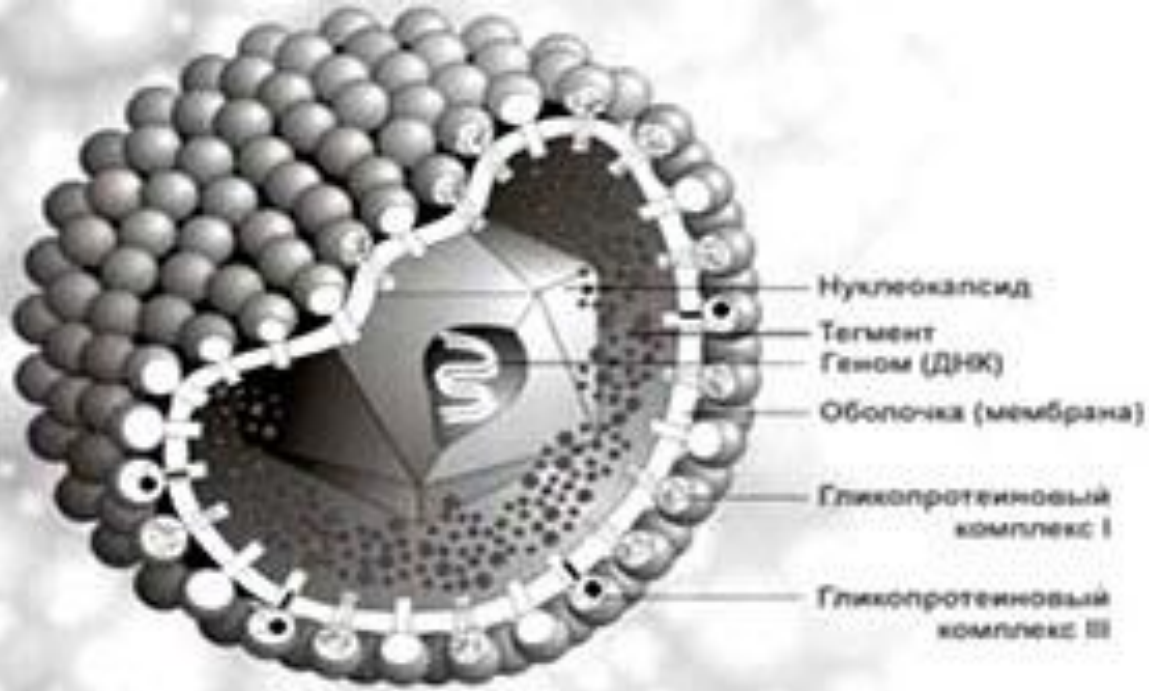
Классификация герпетической инфекции

по клиническим признакам: типичная форма с высыпаниями в виде маленьких пузырьков, атипичная форма без - или с маловыраженными высыпаниями.

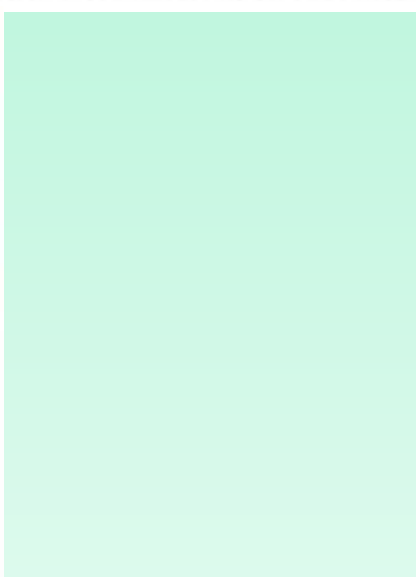
по степени тяжести: легкая, средняя, тяжелая.

по локализации местного процесса: герпес генитальный, герпетический стоматит, герпес кожи, герпетическое поражение центральной нервной системы, герпетическое поражение глаз.

по течению: острое первичное и хроническое рецидивирующее.



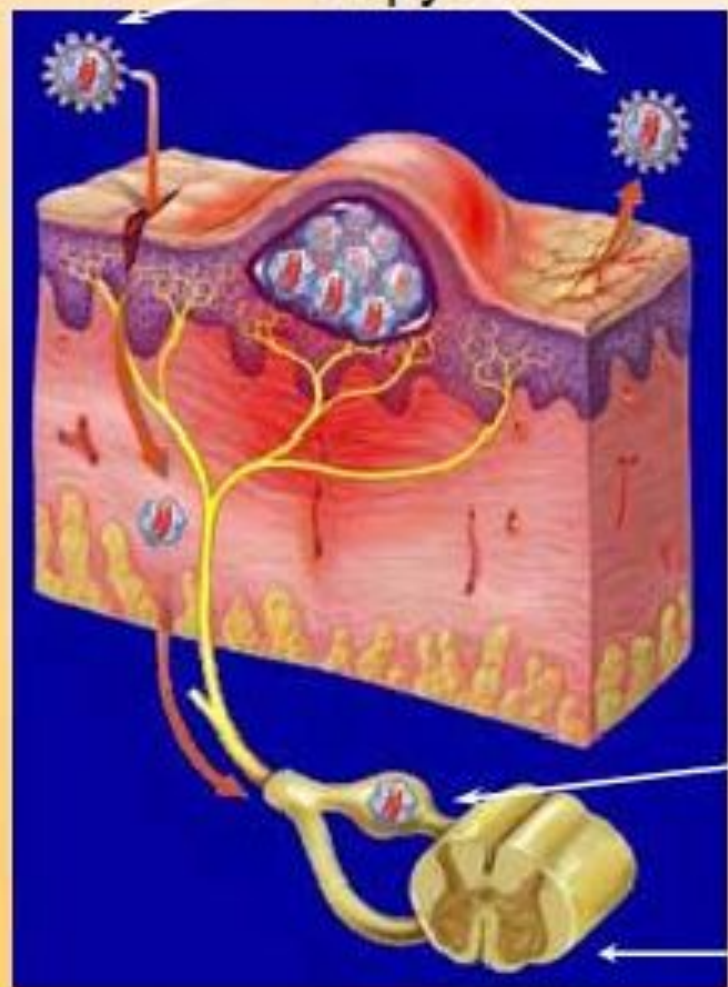
Вирус простого герпеса - ВПГ,
Herpes simplex virus HSV



Симптомы герпетической инфекции

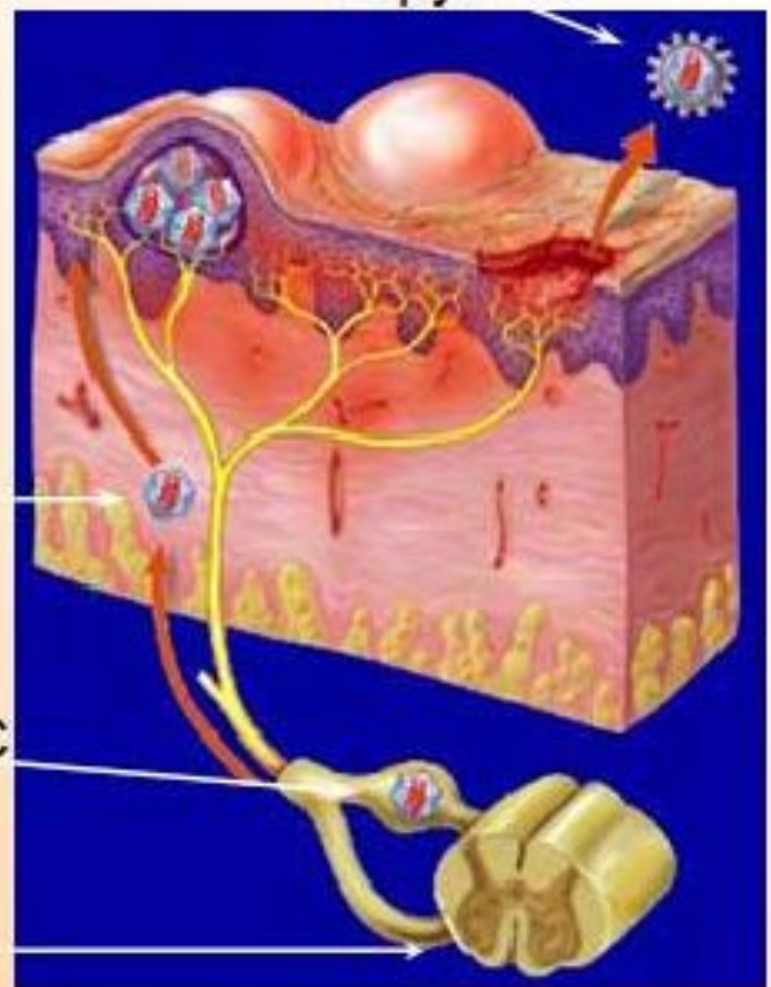
Попадая в организм, возбудитель разносится по всем его системам через кровь, лимфу и "селится" в основном в нервных волокнах, окончаниях. При неблагоприятных условиях для человека и благоприятных для вируса - это стрессы, переохлаждение, хронические заболевания, то есть их обострение, снижение иммунитета (например ВИЧ-инфекция) он начинает "заявлять о себе". Инкубационный (скрытый) период от 2 до 20, в среднем 6 суток. Перед тем как "отметиться" высыпаниями, существует так называемый продромальный период - это жжение, чувство "покалывания иголочек", который длится около 24 часов. В последствии, при классическом течении, появляются пузырьки с серозным содержимым (светлая жидкость), которые в дальнейшем "перерастают" в корочку. Состояние может характеризоваться ухудшением самочувствия: недомогание, озноб, головная боль, повышение температуры.

Вирус



Начальное инфицирование

Вирус



Активизация инфекции

Аксональная передача вируса

Латентный вирус

Спинальный мозг

Гораздо тяжелее протекает инфекция, вызванная Herpes Zoster (**ОПОЯСЫВАЮЩИЙ ЛИШАЙ**), при котором инфекция распространяется по ходу нервов с сильными болями, высокой температурой.

Высыпания, как правило, носят более обширный характер или могут даже вообще отсутствовать и из-за этого могут быть расценены как банальный остеохондроз или невралгии.



ZVRCENY.CZ ZVRCENY.CZ ZVRCENY.CZ ZVRCENY.CZ ZVRCENY.CZ ZVRCENY.CZ ZVRCENY.CZ ZVRCENY.CZ



Острая форма цитомегаловирусной инфекции

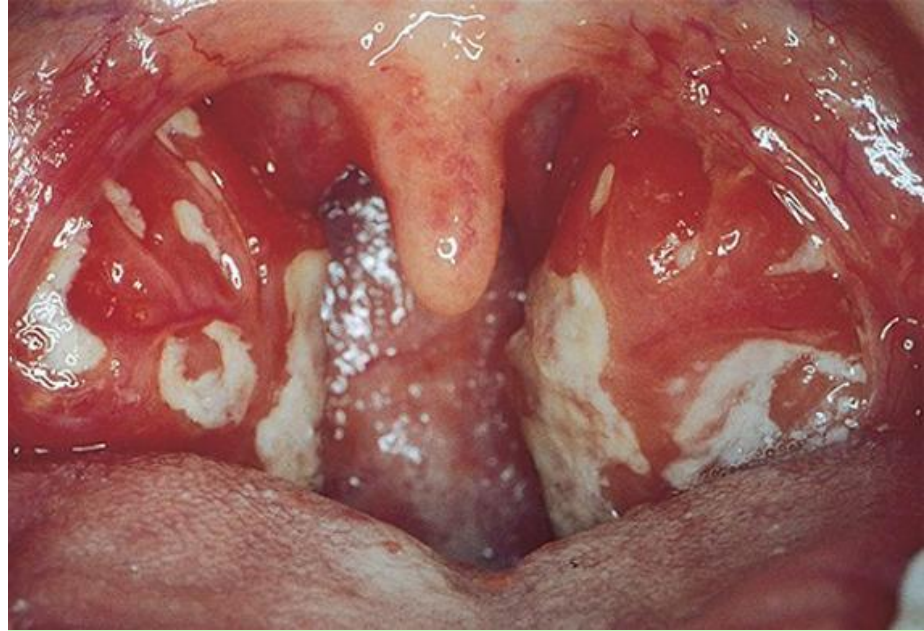
Эта форма инфекции напоминает инфекционный мононуклеоз.

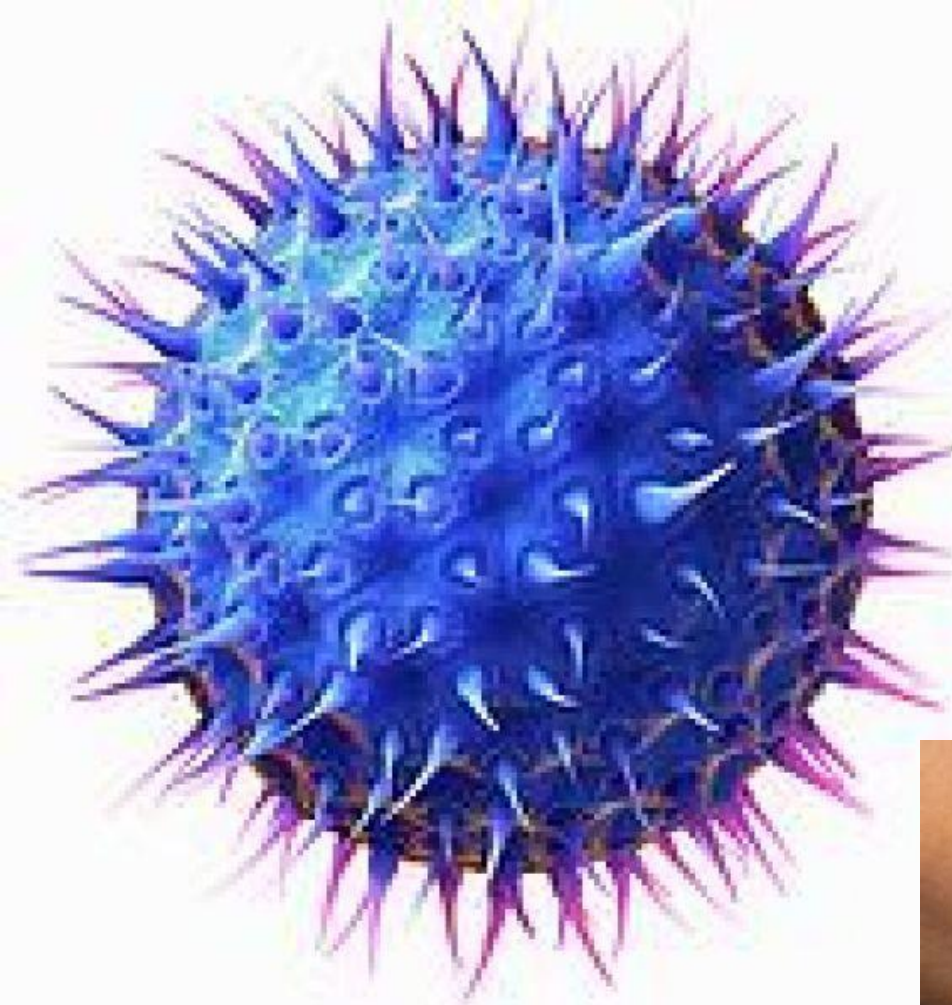
Начинается она резко, с поднятия температуры и озноба. Основной характеристикой этого периода является генерализованная лимфаденопатия (*увеличение лимфатических узлов*). Как и при инфекционном мононуклеозе наблюдается увеличение лимфатических узлов от 0,5 до 3 сантиметров. Узлы при этом болезненные, но не спаяны между собой, а мягкие и эластичные.

Сначала увеличиваются шейные лимфатические узлы. Они могут быть очень большие и превышать 5 сантиметров. Далее увеличиваются подчелюстные, подмышечные и паховые узлы. Также увеличиваются и внутренние лимфатические узлы. Лимфаденопатия появляется первой из симптомов и последней исчезает.



Цитомегаловирус передается
ребенку через плаценту





- **Противовирусные средства** – это ЛС, применяемые при заболеваниях, вызванных патогенными вирусами.
- ***Пути проникновения вируса в организм:***
 - воздушно-капельный: респираторные инфекции, вирус оспы, паротита, кори;
 - алиментарный путь: кишечный вирус – протовирус (тропность к клетке эпителия пищеварительного тракта и вызывает вирусный, гастроэнтерит и колит);
 - парентеральный путь: гепатиты В, С, Д.
 - половой путь: простой герпес, вирус кандилом, папиллом.
 - через кожу и конъюнктиву: герпес, вирус оспы, аденовирус;
 - трансплацентарный: цитомегаловирус.

Репродукция вирусов

1. Адсорбция вируса на поверхности клетки

2. Проникновение внутрь

3. «Раздевание» вирионов

4. Синтез компонентов вириона

5. Сборка вириона

6. Выход вириона из клетки



Классификация противовирусных средств

.Препараты, действующие на внеклеточные формы вируса (оксолин, бонафтон, арбидол)

.Ингибиторы виropексиса (блокаторы M2-каналов)

- римантадин;

-амантадин (мидантан)

3. Ингибиторы нейраминидазы (занамивир, осельтамивир)

4. Препараты, угнетающие репродукцию вирусов:

-ингибиторы ДНК-, РНК-полимеразы вирусов

-ацикловир (зовиракс); ганцикловир, валацикловир, фамцикловир, пенцикловир, видарабин, рибавирин

-ингибиторы обратной транскриптазы

-зидовудин, ламивудин.

5. Лекарственные средства, угнетающие сборку вирионов:

-метисазон (марборан).

6. Средства, повышающие резистентность организма к вирусу:

интерфероны, препараты лейкоцитарных интерферонов, рекомбинантные интерфероны:

- интерферон лейкоцитарный;
- реаферон;
- лаферон;
- интрон.

ИНДУКТОРЫ ЭНДОГЕННЫХ ИНТЕРФЕРОНОВ:

- циклоферон;
- амизон;
- дибазол.

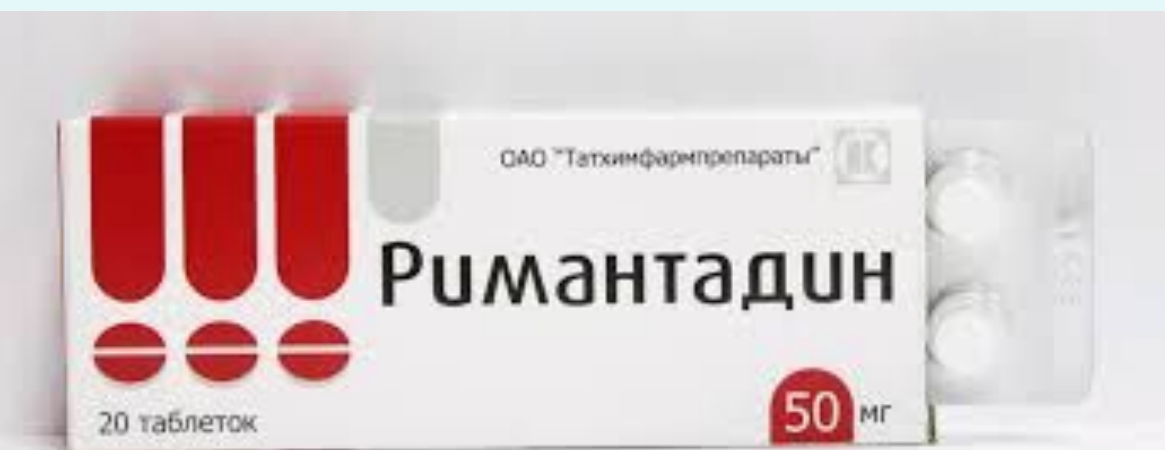
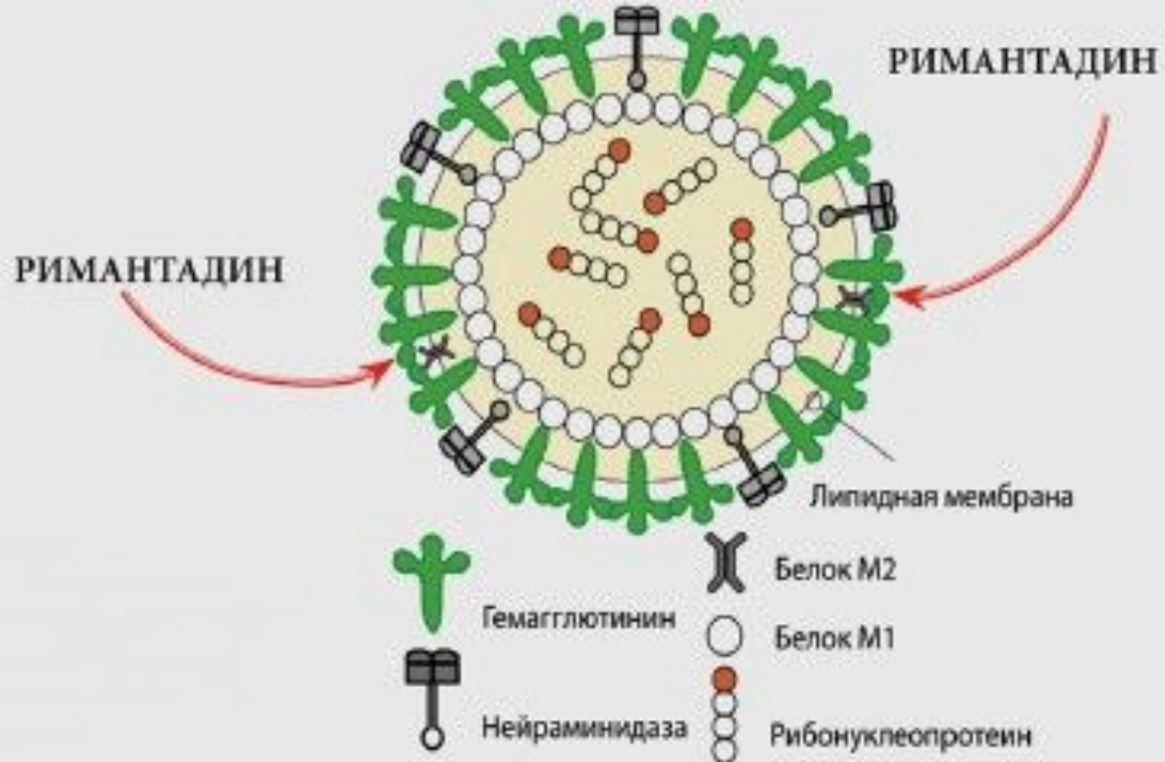
Действие ПВП в зависимости от стадии репродукции вирусов



Механизм действия ингибиторов виropексиса

Блокада ионных М2-каналов вируса гриппа А - нарушается его способность проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид (ингибируется стадия репликации вирусов).

Амантадин оказывает дофаминергическое действие (может применяться при паркинсонизме).



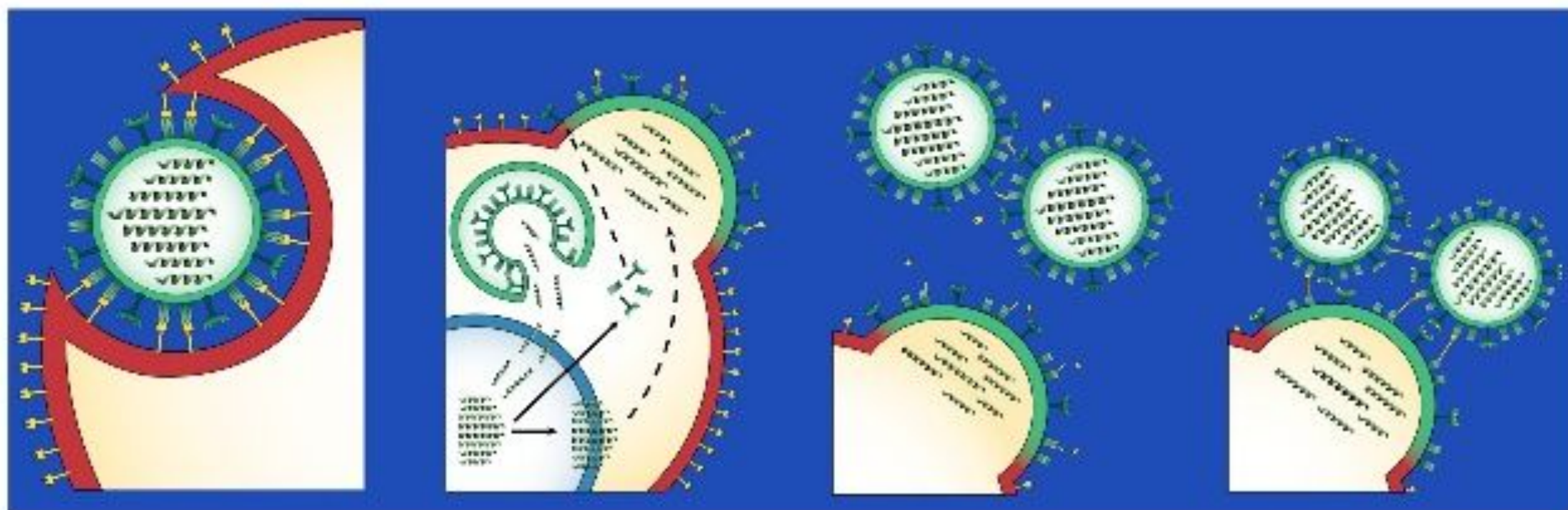
Ингибиторы нейраминидазы – новая терапевтическая стратегия

Вирус проникает
в клетку

РНК
реплицирует
вирус в клетке

Нейраминидаза
необходима для
выхода новых
вирусов из клетки

Ингибиторы НА
предотвращают
транспортировку



Ингибиторы нейраминидазы

Занамивир, Осельтамивир

Механизм действия

Селективно ингибируют все подтипы нейраминидазы (сиалидаза) — поверхностный фермент вируса гриппа, блокируют репликацию вирусов гриппа А и В:

1. Препятствуют высвобождению новых вирусных частиц из инфицированных клеток;
2. Препятствуют взаимодействию вирусов с поверхностью эпителиальных клеток дыхательных путей и их инфицированию.

Не нарушают выработку антител - не □ эффект вакцинации

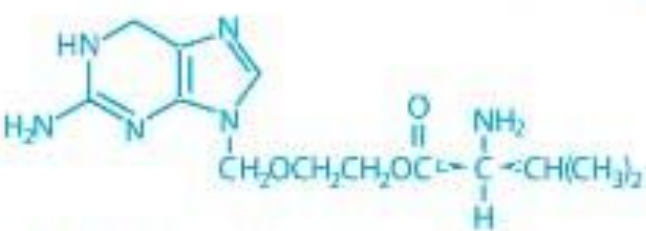
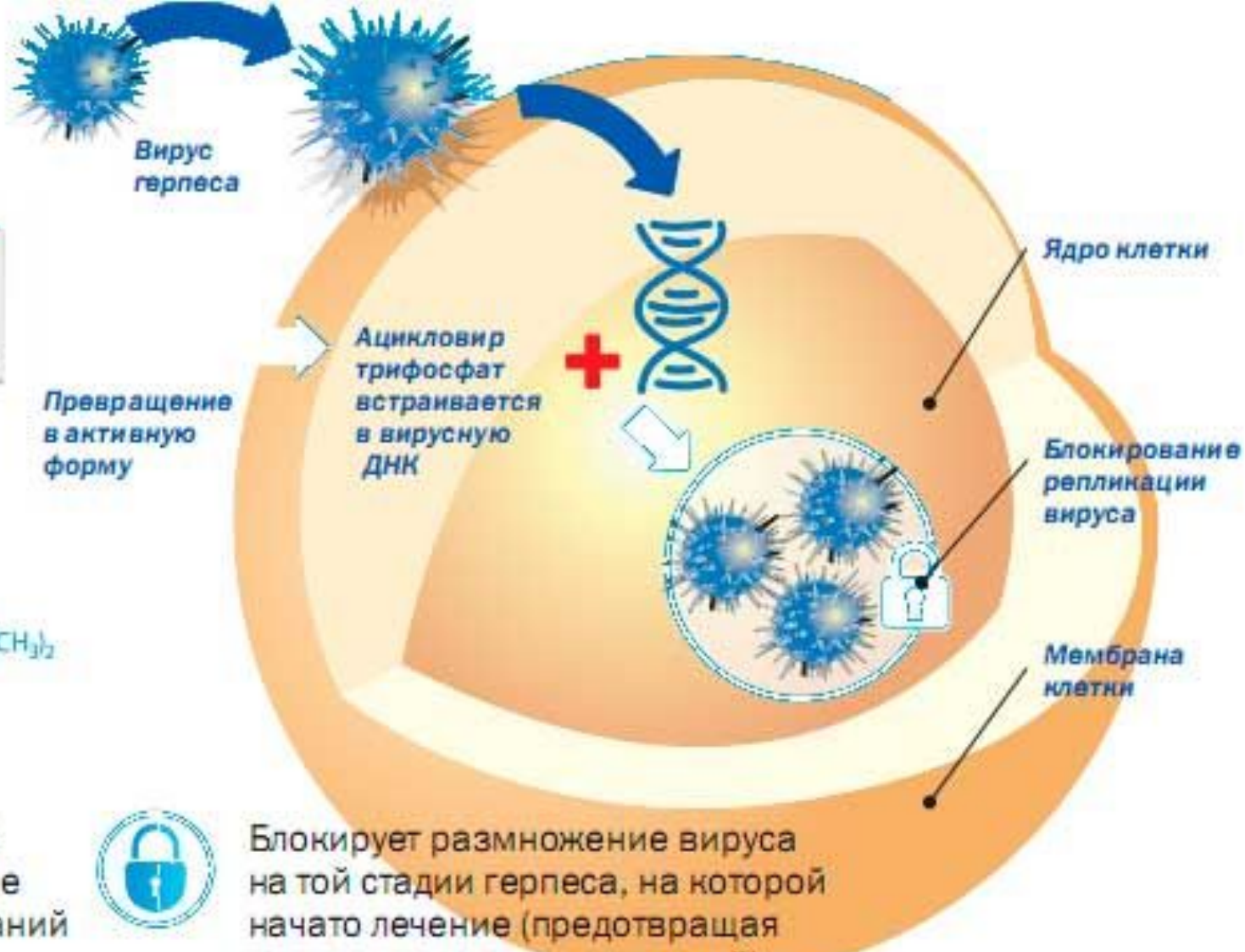
Препараты, угнетающие репродукцию вирусов

Производные нуклеозидов работают по принципу конкурентного антагонизма

Благодаря схожему химическому строению с нуклеозидами вируса, ЛС встраиваются в нуклеиновые кислоты вирусов и нарушают функционирование + угнетают ДНК- и РНК-полимеразу вирусов, что блокирует репликацию дочерних вирусных частиц

Ингибиторы РНК-полимеразы – рибавирин (лечение вирусных гепатитов и РСВ)

Ингибиторы ДНК-полимеразы – ацикловир (зовиракс), валацикловир (валтрекс), ганцикловир, фамцикловир, пенцикловир, видарабин, фоскарнет, идоксуридин



ВАЛВИР = АЦВ + L-валин

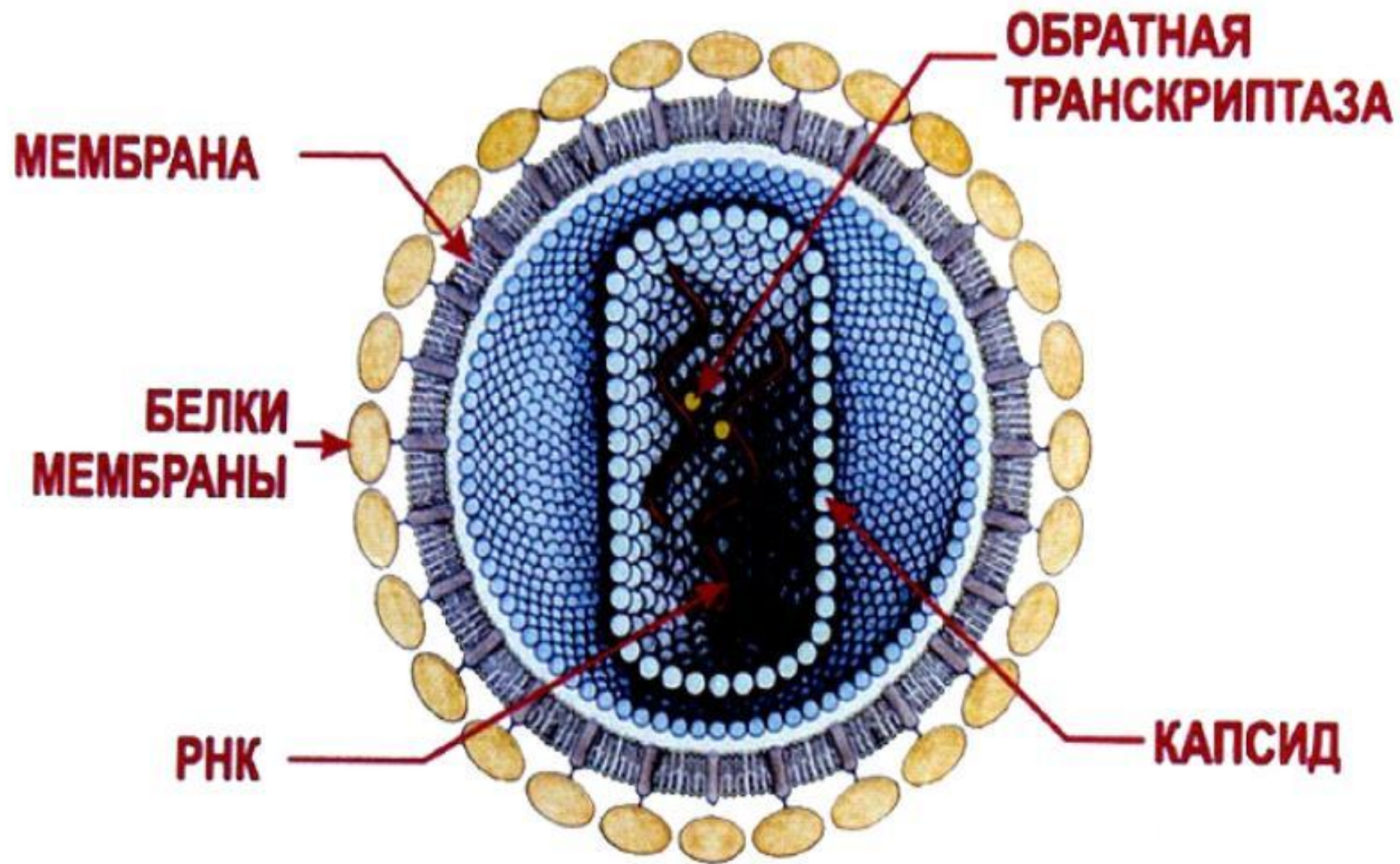


Чем раньше начато лечение, тем больше шансов, что высыпаний не будет вообще



Блокирует размножение вируса на той стадии герпеса, на которой начато лечение (предотвращая появление новых высыпаний)

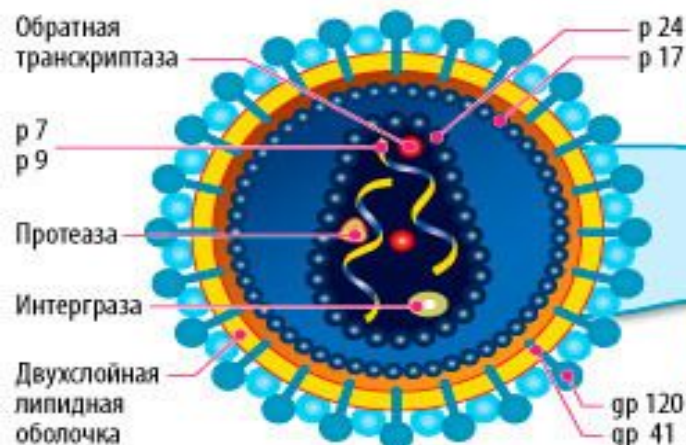
СТРУКТУРА ВИРУСА СПИД



ВИЧ-инфекция и СПИД: симптомы и распространение

ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) – вирус, вызывающий СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита)

Вирус СПИДа



ВИЧ попадает в организм человека
▶ ослабляет иммунную систему
▶ поражает клетки, борющиеся с инфекциями (Т-лимфоциты или CD4)
▶ организм не способен защищаться от инфекций
▶ развивается одно или несколько серьезных заболеваний

Симптомы

- лихорадка более 1 месяца
- диарея более 1 месяца
- необъяснимая потеря массы тела на 10% и более
- затяжные пневмонии
- постоянный кашель
- затяжные, рецидивирующие вирусные, бактериальные, паразитарные болезни
- сепсис
- увеличение лимфоузлов дольше 1 месяца
- подострый энцефалит

Последняя стадия – СПИД:

- онко-СПИД (саркома Капоши и лимфома головного мозга)
- нейро-СПИД (разнообразные поражения центральной нервной системы и периферических нервов)
- инфекто-СПИД (многочисленные инфекции)

Вирус может существовать в организме человека в течение 10-12 лет бессимптомно

Диагностика

Обнаружение антител к вирусу с помощью иммуноферментного анализа – тестирование, которое можно пройти бесплатно в СПИД-центрах

После попадания вируса в кровь организму человека требуется от 25 дней до трех месяцев для выработки достаточного количества антител, которые можно обнаружить при анализе крови. Этот период называется «периодом окна», в течение которого тестирование может показать отрицательный результат

Как происходит заражение

незащищенный (без презерватива) проникающий половой акт

совместное использование шприцев, игл и другого инъекционного оборудования

использование нестерильного инструментария для татуировок и пирсинга

использование чужих бритвенных принадлежностей, зубных щеток с остатками крови

передача вируса от ВИЧ-положительной матери ребенку – во время беременности, родов и при кормлении грудью

лечебно-диагностические манипуляции (операции, переливание крови, инъекции и т.п.)

Лечение

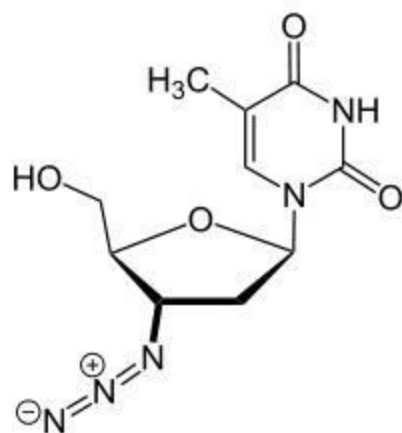
Лекарства от СПИДа пока нет. Существуют препараты, позволяющие прожить долгую и здоровую жизнь ВИЧ-положительным людям



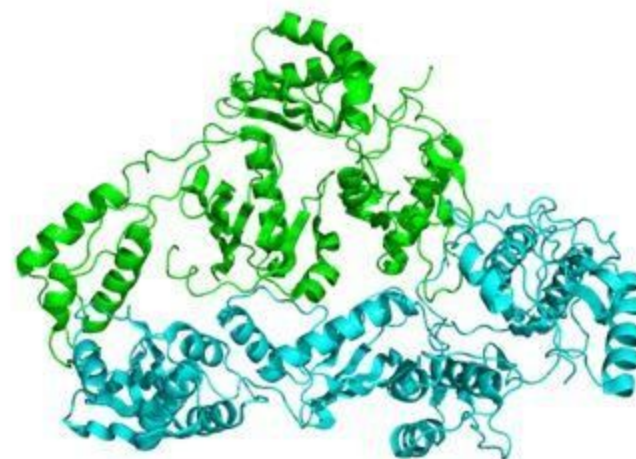
ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ВИЧ



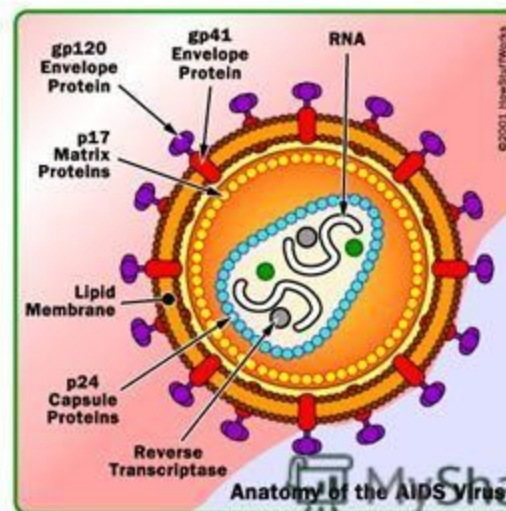
Обратная транскрипция

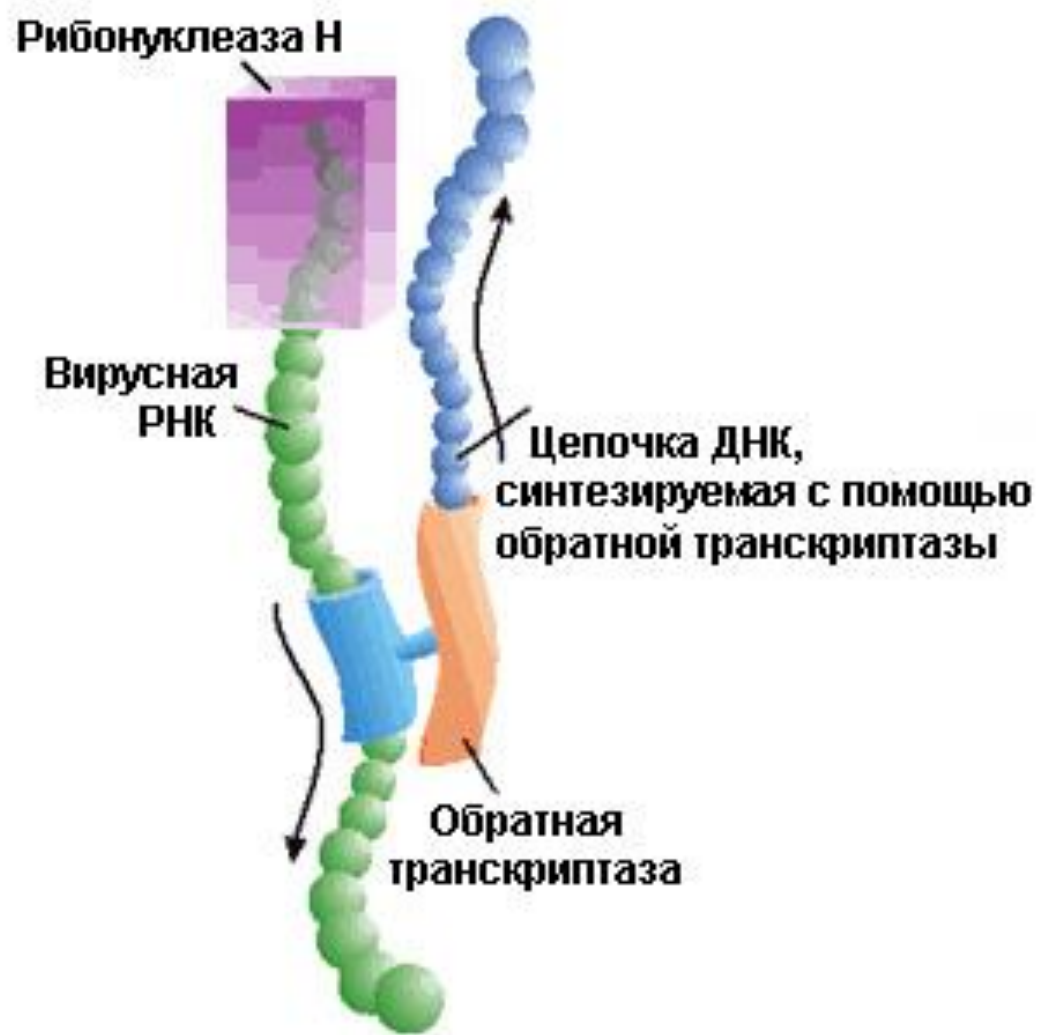


Зидовудин (AZT) ингибитор обратной транскриптазы, антиретровирусный препарат



Обратная транскриптаза ВИЧ





Ингибиторы обратной транскриптазы

нуклеозидные (**азидотимидин, ламивудин, ставудин, диданозин**),
нуклеотидные (**тенофовир**) и ненуклеозидные (**верамун**).

1 и 2 -- Образуются "бракованные" нуклеозиды и нуклеотиды

3 - связываются непосредственно с самой обратной транскриптазой и денатурируют ее, т.е. изменяют нормальную структуру белка-фермента.

Конечный результат: фермент перестает работать и синтез ДНК на вирусной РНК прерывается. Новые вирусные частицы не возникают в организме.

Механизмы действия ингибиторов обратной транскриптазы

А



Б



Побочные эффекты антиретровирусных препаратов

- **В период адаптации (первые 3-4 недели)**
 - Головная боль
 - Тошнота, рвота, слабость и др.
 - Боль в животе
 - Понос
- **Побочные эффекты**
 - Сыпь
 - Гепатотоксичность
 - Панкреатит
 - Лактацидоз
 - Гипергликемия
 - Липодистрофия, перераспределение жировых отложений
 - Полинейропатия
 - Анемия, нейтропения



ИНТЕРФЕРОНЫ - низкомолекулярные гликопротеины, вырабатывается клетками организма при воздействии на них вирусов. **Механизм действия.** Вызывают образование рибосомами клеток макроорганизма ряда ферментов, которые ингибируют иРНК и ее трансляцию в вирусный белок. Это приводит к угнетению репродукции вирусов.

α - (лейкоцитарный; IFN- α),

β - (фибробластный; IFN- β)

γ - ("иммунный интерферон", продуцируемый в основном Т-лимфоцитами; IFN- γ).

рекомбинантные (интрон-А, роферон-А, алферон, лаферон и др.).

Побочные эффекты.Повышение температуры, развитие эритемы и болезненности на месте введения препарата, прогрессирующая утомляемость, аллергические реакции, в больших дозах могут угнетать кроветворение (развивается гранулоцитопения и тромбоцитопения).

Иммунобиологические средства

Вакцины для профилактики гриппа (с 6 мес.):

1. **Живые** – аллантоисная интраназальная сухая –

1 амп. в 1 мл воды – по 0,25 мл в каждый носовой ход.

Противопоказания – аллергия к куриным яйцам, ХНЗЛ, ринит, онкозаболевания, иммунодефициты, беременность.

2. **Инактивированные** (цельные, разрушенные, субъединичные) – против гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В (Грипповак) - Гриппол, Ваксигрипп, Флюарикс, Бегривак, Агриппал S1, Инфлювак

Сифилис - венерическая болезнь.

Возбудитель – бледная трепонема
(*Treponema pallidum*).

Сифилис характеризуется медленным прогрессирующим течением.



Бактерии
сифилиса



Наиболее заразны больные первичным сифилисом (с язвами на половых органах, во рту или в прямой кишке).

Кроме того, возможна передача инфекции от больной матери плоду во время беременности, а также заражение при переливании крови.

Инкубационный период сифилиса обычно составляет 3-4 нед (от 2 до 6 нед).



Передается внутриутробно от матери к ребенку через сосуды пораженной плаценты.

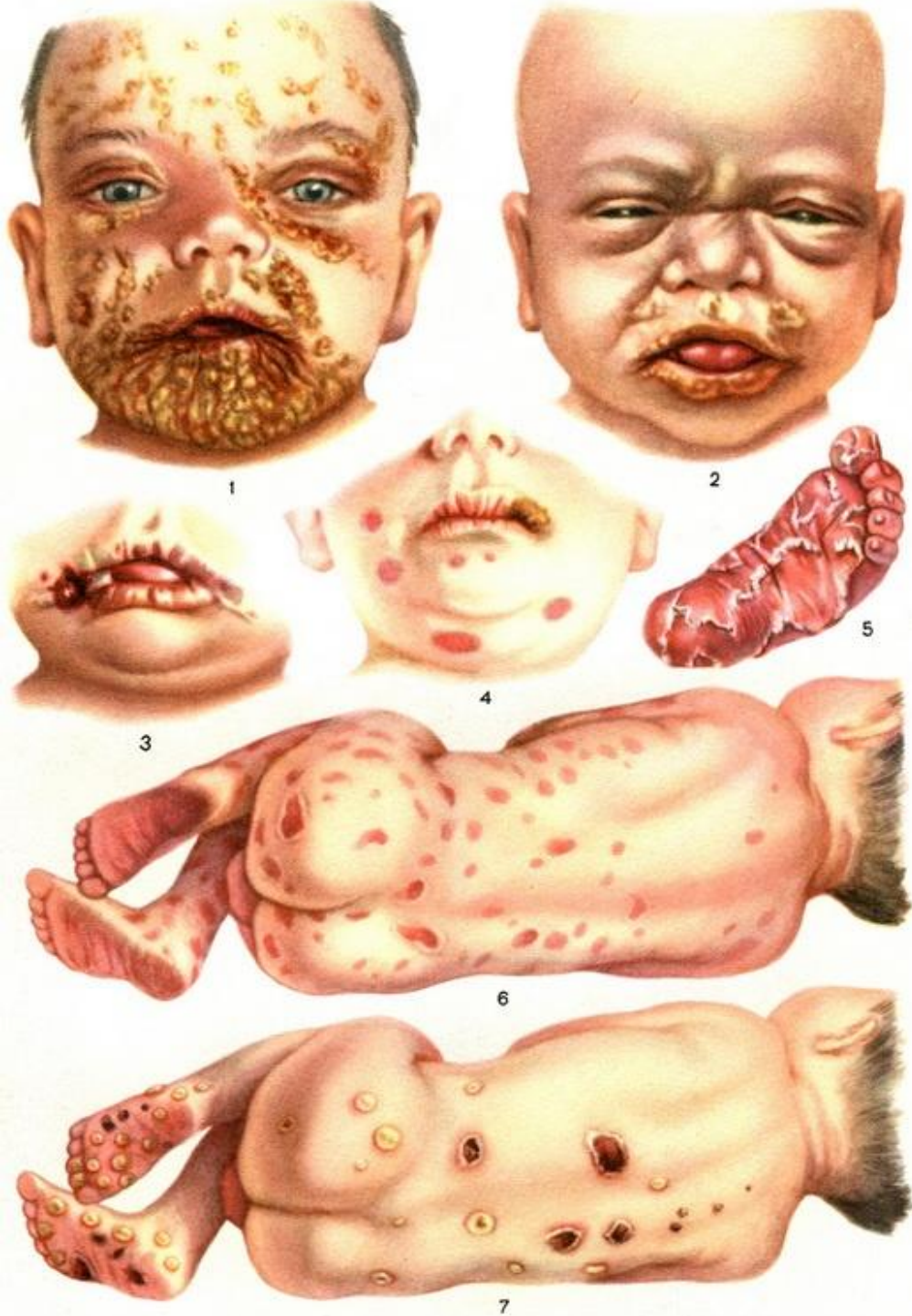


Вторичный сифилис начинается через 4-10 нед

после появления язвы.

Он характеризуется симметричной бледной сыпью по всему телу, включая ладони и подошвы.

Возникновение сыпи нередко сопровождается головной болью, недомоганием, повышением температуры тела (как при гриппе)



Третичный сифилис возникает в отсутствие лечения через много лет после заражения. При этом образуются **ГУММЫ** и поражается нервная система (включая головной и спинной мозг), кости и внутренние органы (включая сердце, печень).





Противосифилитические средства

I ряда – пенициллины (бензилпенициллин, прокаин бензилпенициллин, бензатин бензилпенициллин)

II. Альтернативные:

Макролиды

Тетрациклины

III. Резервные:

Азалиды (азитромицин)

Цефалоспорины (цефтриаксон)

IV. Препараты висмута: бийохинол, бисмоверол

Бензилпенициллин оказывает быстрое и выраженное трепонемотическое действие.

Аллергия на пенициллин служит показанием к лечению тетрациклином или эритромицином.

Реакция Герксгеймера (или Яреша-Герксгеймера) связана с гибелью большого количества спирохет и выходом из них токсина.

Повышение температуры тела - обычное явление в течение нескольких часов после первой инъекции пенициллина. У больного появляются тахикардия, головная боль, миалгия, недомогание, которые продолжаются в течение 1 дня.

Бийохинол - 8% взвесь йодовисмутата хинина в нейтрализованном персиковом масле.

Бийохинол применяют для лечения разных форм сифилиса, преимущественно в комбинации с антибиотиками группы пеницилина. Вводят внутримышечно. Перед введением флакон подогревают в теплой воде (не выше + 40 °С) и тщательно взбалтывают.

Побочные эффекты: появление гингивитов и стоматитов, относительно часто появляется кайма серого цвета по краю десен и вокруг отдельных зубов (особенно кариозных). Возможно появление серых пятен на слизистой оболочке щек, языка, неба. Очень часто наблюдается нефропатия, проходящая после отмены препарата.