

Противовирусные средства

Определение фармакологической группы

- ЛС, подавляющие репликацию (размножение) вирусов (могут подавлять метаболизм и функции клеток хозяина → токсические эффекты).

Т.к. процессы репликации вирусов тесно связаны с метаболизмом клеток хозяина, то очень сложно создать ЛС избирательного противовирусного действия.

Основа борьбы с вирусной инфекцией сегодня – вакцинация. Противовирусные вакцины, содержащие в своем составе ДНК, обладают реальным потенциальным риском вызвать озлокачествление инфицированных вирусом клеток.

Свойства вирусов

Вирусы – мельчайшие (0,02-0,3мкм) облигатные внутриклеточные паразиты, иногда кристаллизующиеся; центральная часть вирусной частицы (ядро) состоит из нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК - основной инфекционный материал вируса, проникающий внутрь восприимчивых клеток), наружная оболочка белковая, иногда с липидами; воспроизведение (репликация) вирусов возможно только в клетках хозяина (бактериальной, растительной или животной) – зависит от синтеза ДНК, РНК и белков в клетке хозяина (не имеют независимого метаболизма). Вне клеток погибают. Известно ~ 1500 вирусов. Человека заражают несколько сотен (> 500) вирусов.

Онкогенность:

Вызывают саркому, карциному, папилломы, лимфомы, лейкозы.

Длительный инкубационный период заболевания:

Вызывают хронические дегенеративные заболевания – медленные вирусные инфекции (склерозирующий панэнцефалит, прогрессирующая лейкоэнцефалопатия, болезнь Крейтцфельда-Якоба).

Вирусы нечувствительны к А/Б, но в лечение вирусных инфекций включают А/Б для профилактики и лечения бактериальных осложнений. Вирусы ↑ выработку АТ в организме-хозяине. Существует опасность межвидового переноса вместе с вакцинами вирусов из лабораторных культур.

Свойства вирусов

Большинство вирусов – внутриклеточные паразиты

Хорошо прячутся и затаиваются на многие годы в клетках костного мозга и ганглиях НС

В течение жизни человек многократно реинфицируется новыми штаммами вирусов

В организме человека возможно одновременное сосуществование нескольких видов и штаммов вирусов

Вирусы активируются при нарушении динамического равновесия между ними и иммунным ответом на них

Этапы репликации вируса

1	Адсорбция и проникновение в клетку (случайное столкновение вируса с мишенью)
2	Синтез ранних неструктурных белков (полимераз, нуклеиновых кислот)
3	Синтез РНК и ДНК
4	Синтез конечных «поздних» структурных белков
5	Сборка (созревание) вирусных частиц и их выход из клетки вирионов

Направления действия противовирусных средств

Угнетают синтез нуклеиновых кислот —

Зидовудин; Ацикловир; Видарабин; Идоксуридин

Угнетают высвобождение (“депротеинизацию”) нуклеиновой кислоты вируса (вирусного генома) —

Амантадин (мидантан), Ремантадин

Угнетают синтез ранних вирусных белков-ферментов —

Гуанидин

Угнетают синтез нуклеиновых кислот —

Зидовудин; Ацикловир; Видарабин; Идоксуридин

Угнетают синтез “поздних” вирусных белков —

Саквинавир

Угнетают сборку вирионов —

Метисазон

Классификация противовирусных средств

Аналоги нуклеозидов	Ацикловир, Валацикловир, Фамцикловир, Ганцикловир, Валганцикловир, Рибавирин; Идоксуридин, Трифлуридин, Зидовудин, Ставудин; Диданозин; Зальцитабин, Ламивудин
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ	Невирапин
Ингибиторы протеазы ВИЧ (производные пептидов)	Саквинафир
Производные фосфономуравьиной кислоты	Фоскарнет
Производные адамантана	Амантадин (мидантан), римантадин (ремантадин)
Ингибиторы нейраминидазы	Осельтамивир

1. Аналоги нуклеозидов

1.1. Аналоги дезоксигуанозина:

Ацикловир, Валацикловир, Фамцикловир

Спектр действия

Герпесвирусы:

- вирус простого герпеса (кожи, слизистых оболочек, мозга);
- вирус ветряной оспы/опоясывающего лишая

Механизм действия:

Блокируют ДНК-полимеразу (ее вариант обратную транскриптазу у ВИЧ) → прекращается рост новосинтезированной ДНК → ↓ размножения вирусов

Побочные эффекты:

Ацикловир — кристаллурия при быстром в/в введении на фоне почечной недостаточности или обезвоживания, флебит, спутанность сознания и тремор у пожилых при введении высоких доз.

Фамцикловир — головная боль, тошнота, понос.

1. Аналоги нуклеозидов

1.1. Аналоги дезоксигуанозина:

Ганцикловир, Валганцикловир

Спектр действия

Герпесвирусы:

- Цитомегаловирус (инфекция сетчатки, толстого кишечника, печени, легких)

Механизм действия:

См. Ацикловир и др.

Побочные эффекты:

- Преходящие нейтропения и тромбоцитопения.**
- Спутанность сознания, головная боль.**
- Желудочно-кишечные нарушения.**
- Сыпь.**

1. Аналоги нуклеозидов

1.1. Аналоги дезоксигуанозина:

Рибавирин (рибамирин)

Спектр действия:

- Респираторно-синцитиальный вирус (инфекция бронхиол и легких);
- Вирус гепатита С (хронический вирусный гепатит С).

Механизм действия:

В организме фосфорилируется до монофосфата: угнетает синтез гуаниновых нуклеотидов; и до трифосфата: Блокирует РНК-полимеразу вирусов → прекращение роста новосинтезированной РНК → подавление размножения вирусов

Побочные эффекты:

- Сыпь.
- Конъюнктивит.

1. Аналоги нуклеозидов

1.2. Аналоги тимидина: *Идоксуридин, Трифлуридин*

Спектр действия:

-Вирус простого герпеса (инфекция роговицы)

Механизм действия:

См. Ацикловир, Ганцикловир и др.

Побочные эффекты:

- Раздражение и отек век.

1. Аналоги нуклеозидов

1.2. Аналоги тимидина:

Азидотимидин (АЗТ, зидовудин, ретровир), Ставудин

Спектр действия:

-Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция и СПИД)

Механизм действия:

Блокирует обратную транскриптазу (замещая натуральные нуклеозиды во время синтеза ДНК), которая обеспечивает “переписывание” генетической информации с РНК вируса в ДНК клетки человека → ↓ синтез провирусной ДНК.

Побочные эффекты:

Зидовудин — макроцитарная анемия и нейтропения; бессонница, головная боль; диспепсия; коричневое окрашивание ногтей и слизистой оболочки рта; миопатия и поражение печени (при длительном применении).

Ставудин — периферическая нейропатия; панкреатит; поражение печени.

1. Аналоги нуклеозидов

1.3. Аналоги дезоксиаденозина:

Диданозин (видекс)

Спектр действия:

-Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция и СПИД)

Механизм действия:

Подавляет активность обратной транскриптазы ВИЧ.

Побочные эффекты:

(обычно проходят после отмены препарата)

- Панкреатит. — Гипергликемия.
- Диспепсия.
- Периферическая нейропатия.
- Депигментация сетчатки.
- Гиперурикемия.

1. Аналоги нуклеозидов

1.3. Аналоги дезоксицитидина:

Зальцитабин (хивид), Ламивудин (эпивир)

Спектр действия:

Зальцитабин - Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция и СПИД).

Ламивудин – вирус гепатита В (хронический вирусный гепатит В).

Механизм действия:

См. Азидотимидин (АЗТ) и др.

Побочные эффекты:

Зальцитабин – панкреатит, стоматит, язвы пищевода, периферическая нейропатия.

Ламивудин – диспепсия (редко), периферическая нейропатия, угнетение кроветворения.

2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ

Препараты:

Невирапин (вирамун)

Спектр действия

Ретровирусы:

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция и СПИД).

Механизм действия:

Блокирует обратную транскриптазу → подавление размножения ВИЧ. Действует быстро.

Побочные эффекты:

- Кожная сыпь.
- Гепатит.
- Диспепсия.
- Рабдомиолиз (миалгия).

3. Ингибиторы протеазы ВИЧ (пептидные производные)

Препараты:

Саквинавир (инвираза), Индинавир (криксиван)

Спектр действия

Ретровирусы:

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция и СПИД).

Механизм действия:

Подавляют протеазу, необходимую вирусу для воспроизводства вирионов (ВИЧ-аспартат-протеаза как ножницы разрезает полоски белков на зрелые частицы вируса) → ↓ образование новых вирусных частиц.

Протеаза ВИЧ отлична от протеаз человека (д-е > избирательное)

Побочные эффекты:

- Тошнота, понос. — Гепатотоксичность. — Нефролитиаз.
- Панкреатит. — Парестезии. - Головная боль. — Судороги.

4. Производные фосфономуравьиной кислоты

Препараты:

Фоскарнет

Спектр действия:

- Герпесвирусы (вирус простого герпеса, вирусы ветряной оспы/опоясывающего лишая) устойчивые к ацикловиру.
- Цитомегаловирусы устойчивые к ганцикловиру.

Механизм действия:

Ингибирует ДНК-полимеразу → подавление размножения вируса.

Побочные эффекты:

- Нефротоксичность. — Судороги.
- Тошнота.
- Язвы на половых органах.
- Гипокалиемиия, гипомагниемия; гипер- или гипокальциемия.

5. Производные адамантана

Препараты:

Амантадин (мидантан), Римантадин (ремантадин)

Спектр действия:

Вирус гриппа типа А (грипп) и краснухи

Механизм действия:

**Ингибируют М-2 белок мембраны (ионный канал вируса).
Препятствуют освобождению РНК вируса (вирусного генома)
от белковой оболочки в клетках. ↓ Репликация вируса.**

Побочные эффекты:

- Тошнота, рвота, анорексия, запор.
- Спутанность сознания, нарушения сна, речи, зрения (чаще при применении амантадина)

6. Ингибиторы нейраминидазы

Препараты:

Занамивир (реленца), Осельтамивир (тамифлю)

Спектр действия:

Вирус гриппа типа А и В (грипп)

Механизм действия:

Подавляют фермент нейраминидазу, необходимую вирусу для выхода из клетки.

Побочные эффекты:

Занамивир - Аллергические реакции, бронхоспазм (редко).

Осельтамивир - Тошнота, рвота (принимать во время еды).

Биогенные вещества с противовирусной активностью

- **Интерфероны (ИФ)**— вырабатываются клетками организма при воздействии на них вирусов и ряда БАВ.
- ИФ повышают устойчивость клеток к поражению вирусами.
- Не вызывают резистентность у вирусов. Не специфичны в отношении отдельных вирусов. Спектр действия широкий.
- Не проникают через ГЭБ.

■ Механизм действия:

- ИФ связываются со специфическими рецепторами на поверхности клеток — вызывают образование рибосомами клеток макроорганизма ряда ферментов, которые ингибируют и-РНК и ее трансляцию в вирусный белок — угнетение репродукции вирусов.

■ Применение:

Профилактика и лечение вирусных инфекций при герпесе (глаз, кожи и половых органов), ОРВИ, опоясывающем лишае, гепатите В и С, при СПИДе. Местно и п/э (интрон-А, реферон-А, алферон и др. Рекомбинантные препараты).

Интерфероны

типы естественных интерферонов

Альфа Лейкоцитарный	Бета Фибробластный	Гамма Иммунный Т-лимфоцитарный
Рекомбинантные (генноинженерные) интерфероны		
Интрон-А Роферон-А Алферон	Бетаферон	

Интерфероногены

Амиксин – повышает продукцию иммунного Т-ИФ;

Полудан – повышает продукцию лейкоцитарного ИФ

ВИЧ

- РНК-содержащий вирус, использующий клетки человека для своей репликации (клетки оболочка которых содержит белок CD4 антигена).
- ВИЧ внедряется в геном человека.
- РНК вируса переходит в ДНК клетки человека.
- Внедрившись в клетку носитель генетической информации вируса встраивается в ДНК и начинает самовоспроизводиться. Новые вирионы продуцируют ферменты и структурные белки для новых вирусных частиц с помощью протеазы. Новые вирусные частицы разрывают клеточную оболочку и покидают клетку. Протеаза содержится в каждой молекуле провирусов, обеспечивая конечный этап формирования вирусных частиц.
- Патогенез ВИЧ инфекции требует такого ЛС, которое действует в нескольких направлениях:
 - - предупреждает инфицирование новых клеток;
 - - разрушает внедрившийся вирус;
 - - останавливает его репликацию.

ВИЧ

■ Проблемы:

- Длительный период скрытого вирусоносительства. АТ к ВИЧ появляются у 90-95% инфицированных в течение 3-х мес. после заражения; у 5% через 6 мес.; у 0,5-1% в более поздние сроки. Это затрудняет раннюю диагностику.
- ВИЧ проникает через ГЭБ и поражает ГМ (необходимо ЛС, проникающее из крови в нервную ткань).
- ВИЧ повреждает несколько типов клеток, имеющих маркеры CD₄:
 - - КРОВЬ: Т-лимфоциты, макрофаги;
 - - КОЖА: клетки лангерганса;
 - - ЛИМФОУЗЛЫ: фолликулярные, дендритные клетки;
 - - ЛЕГКИЕ: альвеолярные макрофаги;
 - - ТОЛСТЫЙ КИШЕЧНИК, ПОЧКИ: эпителиальные клетки;
 - - МАТКА: клетки шейки;
 - - ГМ: астроциты.
- ЛС должно быть минимально токсичным для незараженных клеток.
- ВИЧ быстро формирует мутантные штаммы резистентные к ранее используемым ЛС.

Терапия ВИЧ

Ингибиторы обратной транскриптазы

Проникают в инфицированную ВИЧ клетку → ↓ синтез провирусной ДНК, замещая натуральные нуклеозиды во время ее синтеза. Обратная транскриптаза обеспечивает “переписывание” генетической информации с РНК вируса в ДНК клетки человека.

Недостатки:

ВИЧ обратная транскриптаза быстро мутирует и становится нечувствительной к ЛС.

ЛС могут вызвать деструкцию клеток макроорганизма (взаимодействуют с ферментами клеток)

Синтетические нуклеозиды:

- Зидовудин (АЗТ, Ретровир);
- Ламивудин (З-ТС, Эпивир);
- Зальцитабин (Хивид);
- Диданозин (видекс);
- Ставудин (зерит)

Ненуклеозидные соединения:

- Невирапин (вирамун);
- Делавирдин (рескриптор);
- Эфавиренц (сустива)

Терапия ВИЧ

Ингибиторы протеазы

Проникают в пораженную клетку → ↓ активность фермента, который используется ВИЧ на стадии воспроизводства витрионов → ↓ образование новых вирусных частиц. ВИЧ-аспартат-протеаза действует как ножницы, разрезая полосы белков на зрелые частицы вируса, которые покидают инфицированную клетку-воспроизводитель ВИЧ.
АспартатПротеаза ВИЧ отличается от протеаз человека – действие ЛС более избирательно.

- Саквинавир (инвираза);
- Индинавир;
- Ритонавир;
- Нельфинавир (вирасепт)

Тритерапия ВИЧ:

- Азидотимидин (АЗТ, ретровир, зидовудин) +
- Ламивудин (три-ти-си, ЗТС, эпивир) – аналог АЗТ или Зальцитабин (хивид) – аналог Ставудина +
- Инвираза (саквинавир) или Индинавир (криксикван)
- **Высокий эффект** (стоимость > 1000\$/мес.)
- **Ламивудин – эффективно** ↓ вирус гепатита В (80% наркоманов и 20% ненаркоманов, инфицированных ВИЧ, заражены и вирусом гепатита В).
- Необходимо проводить профилактику оппортунистических инфекций: АБ, противоопухолевые средства, иммуномодуляторы.