

Документ подписан простой электронной подписью

Информация о владельце: **МИНОБРНАУКИ РОССИИ**

Федеральное государственное бюджетное образовательное

учреждение высшего профессионального образования

Должность: Профессор по учебной работе

«МАЙКОПСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»

Уникальный программный ключ:

faa404d1aeb2a023b5f4a331ee5ddc540496512d

Хатхоху М.Г.

## Противовирусные средства

Майкоп 2014 год

УДК 616-022.6  
ББК 28.3  
Х - 25

Утверждено на совместном заседании учебно-методического совета Медицинского института ФГБОУ ВПО «Майкопский государственный технологический университет» и Минздрава Республики Адыгея, протокол №2 от 12.02.2014 г.

Рецензенты – д.м.н., доцент Ожева Р.Ш., к.м.н., доцент Чамокова А.Я – кафедра терапевтических дисциплин лечебного факультета ФГБОУ ВПО «Майкопский государственный технологический университет».

Составитель: к.м.н., доцент Хатхоху М.Г.

© Майкоп, МГТУ, 2014

## ПРЕДИСЛОВИЕ

В предлагаемом учебно – методическом пособии к практическим занятиям по противовирусным средствам приводятся дополнительные сведения по классификации и характеристике некоторых современных лекарственных форм, широко применяемых в медицинской практике.

Материалы пособия дают возможность студентам глубже и полнее освоить раздел «Противовирусные средства».

При составлении учебно-методического пособия использованы учебная и методическая литература, изданная кафедрами фармакологии других медицинских ВУЗов страны, справочные издания, а так же нормативные документы утвержденные Министерством здравоохранения РФ.

Вирусные инфекции являются серьезной проблемой для здравоохранения в связи с их широкой распространенностью и наносимым ими экономическим ущербом обществу. Медицинское и социально-экономическое значение проблемы вирусных инфекций трудно переоценить.

Почти 90% населения как минимум один раз в году переносит одну из респираторных инфекций вирусной этиологии, что в целом предопределяет высокую заболеваемость и даже смертность. Согласно фармако-экономическим исследованиям в России, только во время одной эпидемии гриппа средние затраты составляют около 50 млрд.руб. По разным оценкам ущерб государству, наносимый одним случаем респираторной инфекции составляет от 3000 до 5000 руб, а стоимость базового набора медикаментов для одного заболевшего может колебаться в пределах 450-3000 руб.

Несмотря на то, что довольно часто респираторные инфекции вирусной этиологии разрешаются без врачебного вмешательства, необходимость использования специальных медицинских мероприятий,

включающих применение этиотропных лекарственных препаратов, во многих случаях является вполне очевидной.

Вирусная инфекция является более сложной проблемой для химиотерапии, чем бактериальная. Сложность заключается в том, что вирусы (от латинского - яд), как класс облигатных внутриклеточных паразитов, являются постоянными спутниками живых клеток и целостного организма. Они паразитируют и размножаются внутри клетки организма – хозяина, перестраивают ее обмен веществ. Они играют важную роль в инфекционной патологии человека, начиная от сравнительно легких заболеваний до тяжело протекающих, не только дающих серьезные осложнения, но и заканчивающихся смертью. Наиболее широко распространенным заболеванием, имеющим вирусную этиологию - является грипп. Такую же этиологию имеют натуральная оспа, бешенство, полиомиелит, множество форм энцефалитов, лихорадок, гепатит, ряд хронически протекающих заболеваний ЦНС.

Долгое время считалось, что воздействовать на вирусы с помощью лекарственных веществ невозможно, т. к. размножаются в клетках макроорганизма и используют для своего биосинтеза белоксинтезирующий аппарат клеток хозяина. Поэтому любое воздействие на репродукцию вирусов должно быть токсичным в первую очередь для самой клетки. В настоящее время установлены этапы в размножении вирусов, позволяющие специфически их тормозить с помощью химиотерапевтических средств.

Химиотерапия вирусных инфекций основывается на достижениях молекулярной биологии вирусов. В настоящее время решается краеугольная проблема химиотерапии вирусных инфекций - создание противовирусных веществ избирательного действия в результате направленного синтеза.

Действие противовирусного вещества должно быть направлено прежде всего на определенный этап цикла вирусной инфекции:

- 1) потенрацию вирусов
- 2) депротеинизацию
- 3) синтез вирусных нуклеиновых кислот
- 4) трансляцию вирусных РНК (синтез вирусных белков)
- 5) формирование вирусных частиц
- 6) выход зрелых вирусных частиц из клеток
- 7) подавление активности вирусоспецифических энзимов (РНК-полимераз)

Противовирусное вещество должно быть недостаточным для клеток и целостного организма.

Только с помощью таких веществ удастся приостановить развитие вирусной инфекции и в конечном счете предупредить болезнь вирусной

этиологии или облегчить ее течение. Большое морфологическое разнообразие вирусов и особенности их репродукции позволяют предполагать множественность путей направленного вмешательства с целью поиска эффективных противовирусных препаратов. Достижения молекулярной биологии вирусов позволили выявить общие пути направленного вмешательства в репродукцию вирусов, найти своеобразную мишень, на которую нацелено действие антивирусных веществ. Такими мишенями стали вирусоспецифические энзимы - ДНК и РНК-полимеразы, тимидинкиназы, нейраминидазы. Можно выделить основные варианты изменений вирусоспецифических энзимов под влияние антивирусных веществ, во-первых, подавление их каталитической активности, во-вторых, подавление синтеза энзимов.

Очень часто вирусные инфекции развиваются на фоне снижения иммунной защиты организма, то есть при различных состояниях иммунодефицита.

Характеризуя в целом противовирусные средства, следует отметить, что у данных веществ невелик терапевтический индекс - мала разница между концентрациями препарата, подавляющими вирус и губящими клетку самого больного. Связи с этим многие противовирусные средства могут использоваться только местно при вирусных заболеваниях кожи, слизистых оболочек, ткани глаза.

Вирусы, как и бактерии, могут приобретать резистентность к противовирусным химиопрепаратам.

## **Классификация противовирусных средств**

### ***Противогерпетические***

Ацикловир  
Валацикловир  
Пенцикловир  
Фамцикловир

### ***Противоцитомегаловирусные***

Ганцикловир  
Валацикловир  
Фоскарнет

### ***Противогриппозные***

#### **Блокаторы M<sub>2</sub>-каналов**

Амантадин  
Римантадин

#### **Ингибиторы нейраминидазы**

Занамивир

Озельтамивир

С расширенным спектром активности

Рибавирин

Ламивудин

***Интерфероны***

Интерферон альфа-2а

Интерферон альфа-2b

Пегинтерферон альфа-2а

Пегинтерферон альфа-2b

Ганцикловир

Трифлуридин

Идоксуридин

***Производные пептидов:***

**Противогриппозные препараты .**

В настоящее время при респираторных инфекциях применяются две группы противогриппозных препаратов – блокаторы М2–каналов и ингибиторы нейраминидазы, а также рибавирин, активный при респираторно- синцитиального вируса.

***Блокаторы М2 –каналов.*** Амантадин (мидантан) -первый противогриппозный препарат с доказанной клинической эффективностью. В России он не используется в качестве противовирусного средства, иногда применяется при болезни Паркинсона, так как обладает дофаминергической активностью. Более 20 лет назад в нашей стране на основе амантадина был создан **римантадин**, который обладает большей активностью против вируса гриппа А и менее токсичен по сравнению со своим предшественником. При профилактическом использовании эффективность римантадина составляет 70-90%.

***Фармакодинамика.*** Противовирусный эффект реализуется путем блокирования особых ионных каналов (М2 ) вируса, что сопровождается нарушением его способности проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид. Тем самым ингибируется важнейшая стадия репликации вирусов. В процессе применения римантадина вирусы

способны вырабатывать резистентность к препарату, частота которой к 5дню лечения может достигать 30%.

**Фармакокинетика** . Ремантадин хорошо всасывается при приеме внутрь и лучше, чем амантадин, проникает в секреты дыхательных путей. При высоких концентрациях (до 50% в плазме), он накапливается в слизи носовых ходов, метаболизируется в печени, хорошо проникает через ГЭБ. Выводится почками ,период полувыведения составляет 24-36 часов, при почечной недостаточности увеличивается до 2 – 2,5 суток. При сочетании ремантадина с антигистаминными и антихолинергическими препаратами у пожилых людей повышается его нейротоксичность. Ремантадин не влияет на выработку антител и не снижает эффективность профилактической вакцинации.

### **Показания**

Лечение гриппа ,вызванного вирусом типа А.

Профилактическое применение:

члены семьи больного гриппом (если эпидемия вызвана вирусом типа А);

лица, тесно контактирующие с больным гриппом;

лица, относящиеся к группам высокого риска по тяжелому течению гриппа:

- пожилые старше 65 лет;

- пациенты с хронической бронхолегочной, сердечно- сосудистой или почечной патологией;

- пациенты с сахарным диабетом;

- пациенты с иммуносупрессией;

- пациенты с гемоглобинопатиями;

дети от 6 мес до 18 лет, длительно получающие аспирин (высокий риск развития синдрома Рея); медицинский персонал.

Профилактический прием римантадина необходим только тем лицам, которым не проводилась противогриппозная вакцинация или если с момента вакцинации прошло менее 2 недель.

### **Дозирование.**

Профилактика гриппа:

внутрь – по 0,1г каждые 12 ч не менее 2 недель, причем прием должен продолжаться в течении 1 недели после окончания эпидемии.

Лечение гриппа:

Внутрь – по 0,1 г каждые 12ч в течении 5 дней.Начинать в первые 2 суток от момента появления клинических симптомов.

У пациентов с клиренсом креатинина менее 10мл/мин дозы снижаются в 2 раза.Ремантадин не рекомендуется назначать беременным,кормящим грудью и детям до 1 года.

### ***Побочные эффекты.***

Со стороны ЦНС:

- раздражительность,
- нарушении концентрации внимания,
- бессонница;

со стороны желудочно-кишечного тракта:

- тошнота,
- снижение аппетита.

При повышенной чувствительности к препарату или при передозировке возможны тремор, судороги, кома, нарушение ритма сердца.

У пожилых людей, при тяжелых нарушениях функции печени, а также у лиц с повышенной судорожной готовностью(например, при эпилепсии), ремантадин следует применять с осторожностью.

### ***Форма выпуска.***

Римантадин производится в России в таблетках по 50мг.

### ***Ингибиторы нейроаминидазы***

Создание ингибиторов вирусной нейроаминидазы является новым направлением в разработке противогриппозных препаратов. Первыми представителями данной группы являются **занамивир** и **озельтамивир**.

**ЗНАМИВИР (РЕЛЕНЦА)** – первый представитель ингибиторов вирусной нейроаминидазы, применяющегося при лечении гриппа, вызванного вирусами типа А и В.

### ***Фармакодинамика.***

Ингибируя нейроаминидазу (сиалидаза) - один из ключевых ферментов, участвующих в репликации вирусов гриппа типов А и В, занамивир тормозит их распространение в организме, снижает их устойчивость к защитному действию секрета дыхательных путей и таким образом тормозится дальнейшее распространение вируса в организме. Кроме того, ингибиторы нейроаминидазы способны уменьшать продукцию цитокинов (ИЛ-1 и фактора некроза опухоли), препятствуя развитию местной воспалительной реакции и ослабляя системные проявления вирусной инфекции (лихорадка, боли в мышцах и суставах, потеря аппетита и др.).



### ***Фармакокинетика.***

Биодоступность занамивира при приеме внутрь низкая, в связи с чем, он используется ингаляционно. При этом в трахеобронхиальное дерево и легкие проникают 10-20% препарата. Пиковая концентрация в сыворотке крови развивается через 1-2 часа после введения. Занамивир почти не связывается с белками плазмы, не метаболизируется. Выводится почками. Период полувыведения – 2,5 – 5 часов, при тяжелой почечной недостаточности возрастает до 18 часов. Никакого клинически значимого взаимодействия занамивира с другими препаратами не выявлено. Так же, как и римантадин, занамивир не влияет на эффективность противогриппозной вакцинации. Фармакокинетика занамивира у детей до 12 лет и у лиц пожилого возраста (старше 65 лет) не изучалась.

### ***Показания.***

Занамивир рекомендуется для лечения неосложненного гриппа, вызванного вирусами А и В, у лиц старше 12 лет при сроке появления клинических симптомов не более 36 часов, причем начинать лечение следует как можно раньше. При профилактическом использовании занамивира его эффективность составляет 70-80% .

### ***Дозировка.***

Взрослые и дети старше 7 лет ингаляционно ( с помощью дискхалера) – по 0, 01г каждые 12 часов в течение 5 дней. Лечение желательно начинать в первые 36 часов от момента появления клинических симптомов. Детям до 7 лет не применяется.

### ***Побочные эффекты.***

Проведенные клинические исследования свидетельствуют о том, что занамивир хорошо переносится пациентами. Нежелательные реакции отмечаются только в 1,5% случаев. Наиболее характерными побочными эффектами являются:

- головная боль, головокружение
- диспептические и диспепсические расстройства
- синусит
- бронхоспазм (у пациентов с обструктивными бронхолегочными заболеваниями).

### ***Форма выпуска.***

Ротадиски, содержащие разовые дозы по 0,005г.

**ОЗЕЛЬТАМИВИР (ТАМИФЛЮ)** – сходный по своей химической структуре и действию с занамивиром препарат, применяющийся для приема внутрь.

### ***Фармакокинетика.***

Озельтамивир хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте независимо от приема пищи. Под влиянием эстераз кишечника и печени превращается в активный метаболит, биодоступность которого составляет 75%. Активный метаболит озельтамивира хорошо распределяется в основные очаги гриппозной инфекции, создавая высокие концентрации в слизистой носа, среднем ухе, трахее, легких, промывных водах бронхов. Метаболит не подвергается дальнейшей биотрансформации. Выводится почками в неизменном виде. Период полувыведения составляет 6-10 часов, возрастает при почечной недостаточности. Никаких клинически значимых взаимодействий озельтамивира с другими препаратами не зарегистрировано.

### ***Показания.***

Озельтамивир применяется для профилактики гриппа и его лечения на ранних стадиях у взрослых. Проведенные клинические исследования свидетельствуют, что препарат достоверно уменьшает продолжительность объективных и субъективных симптомов заболевания, тяжесть его течения, частоту осложнений. При профилактическом назначении эффективность составляет около 75%. Эффективность и безопасность озельтамивира у детей не установлены.

### ***Дозировка.***

Для лечения гриппа назначается по 75-150 мг два раза в день в течение 5 дней в те же сроки, что и занамивир.

Для профилактики - по 75 мг один или два раза в день в течение 4-6 недель. У пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин доза снижается в 2 раза.

### ***Побочные эффекты.***

При приеме озельтамивира наиболее часто (10-12%) отмечаются тошнота и рвота. Как правило, они возникают после приема первой дозы и имеют временный характер.

У 1-2,5% пациентов могут наблюдаться:

- нейротоксичность (головные боли, головокружение, слабость, бессонница)

- катаральные явления (заложенность носа, боли в горле, кашель).

В большинстве случаев нежелательные реакции не требуют отмены препарата.

### **Форма выпуска.**

Озельтамивир производится компанией F. Hoffmann-LaRoche (Швейцария) под торговой маркой Тамифлю (Tamiflu) в капсулах по 75 мг.

Таким образом, важным преимуществом ингибиторов нейраминидазы перед блокаторами M<sub>2</sub>-каналов (амантадин, римантадин) является их активность против двух типов вируса гриппа - А и В. Наличие препаратов для перорального приема и ингаляционного введения дает возможность проводить индивидуализированную терапию с учетом особенностей конкретного пациента.

## **ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

Представителями этой группы являются ацикловир, валацикловир, пенцикловир и фамцикловир.

**АЦИКЛОВИР (Зовиракс, Виролекс)** – это родоначальник группы ингибиторов вирусной ДНК - полимеразы.

### **Фармакодинамика.**

Противовирусным действием обладает активный метаболит ацикловира — ацикловир трифосфат, образующийся в клетках, пораженных герпетическими вирусами. Он ингибируя вирусную ДНК-полимеразу, блокирует синтез вирусной ДНК. Концентрация ацикловира трифосфата в 40-10 раз ниже в здоровых клетках чем в клетках, пораженных вирусами, в связи с этим цитотоксичность ацикловира низка.

Наиболее чувствительны к препарату вирусы простого герпеса (*Herpes simplex*) типа I и II, а вирус *Varicella zoster* и цитомегаловирус в 10 раз менее чувствителен.

Выделяют ацикловирорезистентные штаммы герпетических вирусов, распространенность которых при умеренном иммунодефиците может достигать 6-8%, а у пациентов, длительно получавших иммуносупрессивную терапию, и у больных СПИДом - до 17%.

### **Фармакокинетика.**

Биодоступность ацикловира при приеме внутрь низкая (15-20%). Концентрации в плазме крови нестабильны. Ацикловир хорошо распределяется в организме (проникает в слюну, внутриглазную жидкость, вагинальный секрет, жидкость герпетических пузырьков). Хорошо проходит через ГЭБ. При местном применении всасываемость через кожные покровы и слизистые оболочки незначительна.

Выводится преимущественно почками, на 60—90% в неизменном виде. Период полувыведения - 2-3 ч, у детей младшего возраста - до 4 ч, при почечной недостаточности может увеличиваться до 20 ч.

### **Показания.**

Инфекции, вызванные *Herpes simplex*

- генитальный герпес;
- слизистокожный герпес;
- герпетический энцефалит;
- неонатальный герпес.

Инфекции, вызванные вирусом *Varicella zoster*

- опоясывающий лишай;
- ветряная оспа;
- пневмония;
- энцефалит.

### **Дозировка**

Принимают ацикловир внутрь — по 0,2 г 5 раз в сутки или по 0,4 г 3 раза в сутки в течение 5—10 дней; пациенты с иммунодефицитом — по 0,4 г 5 раз в сутки в течение 10 дней; при инфекциях *Varicella zoster*— по 0,8 г 5 раз в сутки в течение 7 дней. При назначении 5 раз в сутки препарат принимают каждые 4 ч независимо от еды, с ночным перерывом на 8 ч.

Внутривенно вводят (при тяжелых поражениях) - по 5 мг/кг каждые 8 ч в течение 7 дней; при инфекциях *Varicella zoster* у пациентов с иммунодефицитом — по 10 мг/кг каждые 8 ч в течение 7—10 дней;

при герпетическом энцефалите — по 10—15 мг/кг каждые 8 ч в течение 2—3 недель. Новорожденным вводят внутривенно — по 10—15 мг/кг каждые 8 ч в течение 14 дней.

Местно — крем или глазная мазь наносятся на пораженные участки кожи и слизистых 5—6 раз в день в течение 7 дней. При местном применении ацикловир менее эффективен, чем при системном, не предупреждает развитие рецидивов, поэтому не используется при рецидивирующем течении инфекции.

Крем для кожного применения (5%) нельзя использовать при поражении глаз.

Внутривенное введение препарата должно осуществляться медленно, не менее 1 ч.

При почечной недостаточности режимы дозирования должны корректироваться.

### ***Побочные эффекты.***

Ацикловир, как правило переносится хорошо. В ряде случаев могут появляться следующие нежелательные реакции:

- Местные - иногда жжение при нанесении на слизистые; флебиты при внутривенном введении.

- ЖКТ — диспептические и диспепсические расстройства.

- Нейротоксичность (чаще при внутривенном введении, у 1—4% пациентов) — заторможенность, тремор, судороги, галлюцинации, бред, экстрапирамидные расстройства. Симптомы обычно появляются в первые 3 дня лечения, но в дальнейшем постепенно исчезают.

- Нефротоксичность (у 5% пациентов при внутривенном введении, чаще у детей) — кристаллурия; обструктивная нефропатия, проявляющаяся тошнотой, рвотой, болями в пояснице, азотемией.

*Факторы риска:* почечная недостаточность, применение других нейротоксичных препаратов, интерферона, метотрексата, быстрое введение, высокие дозы, обезвоживание, заболевания почек, применение других нефротоксичных препаратов, например, циклоспорина.

*Меры профилактики:* обильное питье.

*Меры помощи:* отмена препарата, инфузионная терапия.

### ***Формы выпуска***

Таблетки по 0,2 г, 0,4 г и 0,8 г; капсулы по 0,2 г; суспензия, 0,2 г/5 мл; ампулы по 0,25 г, 0,5 г и 1,0 г порошка для приготовления раствора для инфузий; крем, 5%; глазная мазь, 3%.

**ВАЛАЦИКЛОВИР (*Валтрекс*)** – это валиновый эфир ацикловира, предназначенный для приема внутрь. В процессе всасывания в ЖКТ и в печени превращается в ацикловир.

В отличие от ацикловира его биодоступность более высока с выше 50%, но у пациентов с иммуносупрессией иногда вызывает тромболитическую микроангиопатию.

### ***Показания***

Инфекции, вызванные *Herpes simplex*

- генитальный герпес

- слизистокожный герпес.

Опоясывающий лишай (*Varicella zoster*) у пациентов с сохраненным иммунитетом.

Профилактика цитомегаловирусной инфекции после трансплантации почек.

### **Дозировка**

При генитальном герпесе внутрь по 1,0 г каждые 12 ч в течение 7—10 дней (первый эпизод), по 0,5 г каждые 12 ч в течение 3—5 дней (рецидив); при слизистокожном герпесе и опоясывающем лишае по 1,0 г каждые 8 ч в течение 7 дней. При длительной супрессивной терапии рецидивирующих форм — по 0,5 г каждые 24 ч в течение 2—3 месяцев. Для профилактики цитомегаловирусной инфекции — по 0,5 г каждые 6 ч в течение 3 месяцев.

Детям препарат противопоказан.

### **Форма выпуска**

Таблетки по 0,5 г.

**ПЕНЦИКЛОВИР (Вектавир)** – препарат близок по своей химической структуре и спектру активности к ацикловиру. В клетках, пораженных вирусом, активируется, превращаясь в пенцикловир трифосфат, нарушая при этом синтез вирусной ДНК.

В отличие от цикловира данный препарат активен в отношении некоторых ацикловирорезистентных штаммов вирусов, имеет более длительный внутриклеточный период полувыведения (7—20 ч), что обеспечивает более стойкий противовирусный эффект.

Пенцикловир применяется только местно.

### **Показания**

Герпетические поражения кожи и слизистых, вызванные, *Herpes simplex* у пациентов с сохраненным иммунитетом.

### **Форма выпуска и дозировка**

Крем, 1%, наносится на пораженные участки каждые 2 ч (в дневное время) в течение 4 дней.

### **ФАМЦИКЛОВИР (Фамвир)**

Он по структуре близок к ацикловиру, представляет собой пролекарство.

### **Фармакокинетика**

Биодоступность фамцикловира при приеме внутрь натошак — 70—80%. В процессе всасывания, а также в крови и печени превращается в

пенцикловир, который затем фосфорилируется в клетках, пораженных вирусом. Выводится преимущественно почками, на 70% в активной форме. Период полувыведения — 2-2,5 ч, при клиренсе креатинина < 30 мл/мин увеличивается в 10 раз.

### **Показания**

Инфекции, вызванные *Herpes simplex*

- генитальный герпес
- сллизистокожный герпес.

Опоясывающий лишай (*Varicella zoster*) у пациентов с сохраненным иммунитетом.

### **Дозировка**

При сллизистокожном герпесе применяют внутрь — по 0,5 г каждые 12 ч в течение 7 дней; при генитальном герпесе по 0,25 г каждые 8 ч в течение 5—10 дней; при опоясывающем лишае по 0,5 г каждые 8 ч в течение 7 дней. При длительной супрессивной терапии рецидивирующих форм — по 0,5 г каждые 8 ч в течение 2—3 месяцев.

### **Побочные эффекты**

Диспептические и диспепсические расстройства.

Нейротоксичность — головная боль, головокружение, заторможенность (чаще у пожилых).

### **Форма выпуска**

Таблетки по 0,25 г.

## **ПРОТИВОЦИТОМЕГАЛОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

Данная группа представлена двумя препаратами — ганцикловир и фоскарнет. При этом последний активен как против цитомегаловируса, так и против герпетических вирусов, резистентных к ацикловиру.

### **ГАНЦИКЛОВИР (Цимевен)**

Данный препарат более токсичен ацикловира и его аналогов. Ганцикловир активнее ацикловира в отношении цитомегаловируса (10-50 раз) и гепетических вирусов. Существуют штаммы, устойчивые к ганцикловиру, причем отмечено формирование резистентности в процессе лечения.

### ***Фармакодинамика***

В клетках, пораженных цитомегаловирусом или герпетическими вирусами, превращается в активную форму — ганцикловир трифосфат, который ингибирует вирусную ДНК-полимеразу.

### ***Фармакокинетика.***

При приеме внутрь его биодоступность низкая (5—9%). При внутривенном введении хорошо распределяется, проникая во многие ткани и секреты, включая внутренние среды глаза. Проходит через ГЭБ. Выводится почками более чем на 90% в неизменном виде. Период полувыведения 2—4 ч, при почечной недостаточности возрастает до 30—40 ч.

Циклоспорин и амфотерицин В вызывают повышение концентрации ганцикловира в сыворотке крови. Ганцикловир, в свою очередь, увеличивает концентрацию циклоспорина в крови.

### ***Показания***

Цитомегаловирусная инфекция:

- ретинит;
- пневмония;
- поражения ЖКТ.

Профилактика цитомегаловирусной инфекции после трансплантации печени, почки, легкого, сердца, костного мозга.

### ***Дозировка***

Внутривенно — 5 мг/кг каждые 12 ч в течение 2—3 недель. Для профилактики: внутривенно - 5—6 мг/кг/сут в течение 3 месяцев (можно вводить 5 дней в неделю с 2-дневными интервалами); внутрь (после трансплантации печени или почки) — по 1,0 г каждые 8 ч во время еды в течение 3 месяцев.

### ***Побочные эффекты***

Примерно у 1/3 пациентов отмечаются следующие побочные эффекты, вызванные отменой препарата:

- изменение картины крови (у 20—40% пациентов) нейтропения, тромбоцитопения, анемия. Отмечены случаи тяжелой нейтропении, осложненной фатальной инфекцией.

- нефротоксичность — почечная недостаточность, азотемия.



- нейротоксичность — головная боль, заторможенность, психоз, энцефалопатия.
- ЖКТ: диспептические и диспепсические расстройства.
- местные — флебиты
- Прочие - сыпь, лихорадка, эозинофилия, повышение активности печеночных ферментов.

### **Формы выпуска**

Капсулы по 0,25 г; флаконы по 0,5 г порошка для приготовления раствора для инфузий.

### **ФОСКАРНЕТ (ФОСКАВИР)**

Он отличается по структуре от ацикловира и ганцикловира. Обладает довольно высокой токсичностью. В России не зарегистрирован.

Основное клиническое значение фоскарнета заключается в действии на цитомегаловирус и ацикловирорезистентные штаммы герпетических вирусов.

### **Фармакодинамика**

Образует неактивные комплексы с ДНК-полимеразой герпетических вирусов, цитомегаловируса.

### **Фармакокинетика.**

При приеме внутрь биодоступность низкая. В связи с этим применяется только внутривенно. Распределяется во многие органы и ткани, депонируется в костях. Проникает через ГЭБ. Выводится преимущественно почками, в две фазы: быстрая ( $T_{1/2}$  — 1—8 ч) и медленная ( $T_{1/2}$  до 88 ч).

Повышение нефротоксичности при сочетании с аминогликозидами, амфотерицином В, пентамидином, ацикловиром и циклоспорином.

Риск развития гипокальциемии возрастает при сочетании с пентамидином.

### **Показания**

- Цитомегаловирусная инфекция: ретинит, поражения легких, ЖКТ (при неэффективности ганцикловира или наличии противопоказаний к нему). При персистирующем или рецидивирующем ретините возможно сочетание с ганцикловиром.

- *Herpes simplex* инфекции, резистентные к ацикловиру.
- Инфекции *Varicella zoster* резистентные к ацикловиру.

### **Противопоказания**

Беременность.  
Новорожденные.

### **Дозировка**

Внутривенно — при инфекциях, вызванных *Herpes simplex*, 80—120 мг/кг/сут в 2—3 введения в течение 7—21 дня; при инфекциях, вызванных *Varicella zoster* 120—180 мг/кг/сут в 2—3 введения в течение 7—14 дней; при цитомегаловирусной инфекции 80 мг/кг/сут в 3 введения в течение 14—21 дня.

Детям внутривенно - 40—60 мг/кг 3 раза в день в течение 3 дней, Затем 90 мг/кг/сут

### **Побочные эффекты**

Местные: флебит, тромбоз флебит.

- Нефротоксичность — протеинурия, почечная недостаточность, острый тубулярный некроз, кристаллурия, интерстициальный нефрит.

- Нарушения электролитного баланса — гипокальциемия, гипомagnesемия, гипокалиемия, гипофосфатемия; могут сопровождаться аритмиями, судорогами, нарушениями психики.

- ЖКТ — диспептические и диспепсические расстройства.

- Нейротоксичность — головная боль (у 25% пациентов), галлюцинации, депрессия, тремор, судороги.

- Гематотоксичность — анемия, гранулоцитопения.

- Лихорадка; изъязвление слизистой гениталий.

### **Формы выпуска**

Флаконы по 250 мл и 500 мл, содержащие 24 мг/мл.

## **ПРЕПАРАТЫ С РАСШИРЕННЫМ СПЕКТРОМ АКТИВНОСТИ**

**РИБАВИРИН (Виразол, Ребетол)** действующий на многие РНК- и ДНК-содержащие вирус. В аэрозольной лекарственной форме используется при тяжелых инфекциях, вызванных респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), а также вирусов, вызывающих лихорадку Ласа, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом и гепатит С ( в комбинации с

интерфероном альфа). Высоко токсичен. Механизм противовирусного действия до конца не выяснен.

### ***Фармакодинамика.***

Препарат обладает сложным, окончательно не выясненным механизмом действия. Предполагается, что он ингибирует ранние этапы вирусной транскрипции, нарушая синтез рибонуклеопротеидов, информационной РНК, блокируя РНК-полимеразу.

### ***Фармакокинетика.***

Биодоступность препарата при приеме внутрь – 35-45%). При ингаляционном применении рибавирин создает высокие концентрации в секретах дыхательных путей и значительно более низкие уровни в плазме. Однако при повторных введениях может накапливаться в эритроцитах. Проникает через ГЭБ. Метаболизируется в печени, выводится с мочей. Период полувыведения составляет 30-60 часов, при почечной недостаточности возрастает.

### ***Показания.***

По рекомендациям Американской Академии педиатрии, показаниями к назначению рибавирина являются:

- тяжелый бронхолит и пневмония у новорожденных и детей раннего возраста, относящихся к группам риска (наличие врожденных пороков сердца, тяжелых иммунодефицитов, бронхолегочной дисплазии);
- лихорадка Ласа;
- Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом;
- Гепатит С ( в сочетании с интерфероном альфа или пегинтерфероном альфа).

По мнению ряда британских клиницистов, препарат может также быть использован при тяжелых формах муковисцидоза и легочной гипертензии, ассоциированных с РСВ-инфекцией. Принимая во внимание токсичность рибавирина и ограниченные данные о его клинической эффективности, препарат следует назначать только в случае положительных результатов серологических тестов, подтверждающих наличие РСВ-инфекции.

### ***Противопоказания.***

*Абсолютные*

Беременность

Терминальная почечная недостаточность

Анемия

Гемоглобинопатии

Тяжелая сердечная недостаточность

*Относительные*

Неконтролируемая гипертензия

Пожилой возраст

### ***Дозировка***

Применяется ингаляционно с помощью небулайзера, только в условиях стационара. Перед процедурой содержимое флакона растворяется в 300 мл стерильной воды для инъекций (концентрация применяемого раствора - 20 мг/мл). Ингаляции осуществляются в течение 12-18 часов ежедневно, курс лечения - 3-7 дней.

### ***Побочные эффекты.***

При применении рибавирина могут отмечаться бронхоспазм, сыпь и раздражение глаз, причем не только у пациентов, но и у медперсонала. В редких случаях наблюдается лейкопения, бессонница, раздражительность. Существует риск кристаллизации препарата в дыхательных путях и интубационных трубках. Рибавирин обладает тератогенным действием, поэтому противопоказан при беременности и представляет опасность для беременных среди медперсонала.

Всем женщинам, получающим рибавирин (и в том случае, если их партнеры получают его), следует предохраняться от беременности во время всего курса терапии, а также на протяжении 4 месяцев после окончания лечения. Тест на беременность необходимо повторять ежемесячно, а также в течение 4 месяцев после окончания лечения. Если в этот период возникает беременность, необходимо предупредить пациентку о высоком риске тератогенного эффекта.

В целях «защиты» медперсонала ингаляционное введение рибавирина допускается только с использованием специального небулайзера.

Перед применением рибавирина необходимо обязательное серологическое подтверждение наличия РСВ-инфекции, а также определение HCV РНК методом полимеразной цепной реакции (у пациентов с гепатитом С).

### ***Форма выпуска.***

Рибавирин производится компанией ICN Pharmaceuticals (США) под торговой маркой Виразол (Virazol) во флаконах по 6,0 г.

## **ЛАМИВУДИН (Зеффикс,Эпивир,ТриТиСи)**

Препарат активен против ретровирусов и вируса гепатита В.

### ***Фармакодинамика***

Данный препарат активируется в клетка, пораженных вирусом, превращаясь в ламивудин трифосфат, который ингибирует ДНК-полимеразу вируса гепатита В и обратную транскриптазу ВИЧ. Возможно развитие резистентности вируса гепатита В к ламивудину.

### ***Фармакокинетика***

При приеме внутрь биодоступность препарата составляет 86—88%. Распределяется во многие ткани и секреты, проходит через ГЭБ. Экскретируется почками. Период полувыведения 5—7 ч, при почечной недостаточности возможно удлинение.

### ***Показания.***

- Хронический гепатит В.

### ***Дозировка.***

Принимают внутрь — по 0,1 г один раз в день в течение года; у ВИЧ-инфицированных пациентов — по 0,15 г каждые 12 ч. При монотерапии может довольно быстро развиваться резистентность к препарату, как вируса гепатита В, так и ВИЧ, если имеет место двойное инфицирование.

### ***Побочные эффекты.***

Ламивудин переносится хорошо. Иногда возможно возникновение ацидоза и гепатомегалии со стеатозом, появление которых, связано с нарушением функции митохондрий.

### ***Форма выпуска***

Таблетки по 0,1 г.

В России применяются оригинальные противовирусные препараты, созданные на основе разработок отечественных исследователей. Наиболее известным из них является **арбидол**. Он оказывает ингибирующее действие на вирусы гриппа типа А и В, механизм которого до конца не выяснен. Полагают, что оно связано с интерферониндуцирующими и иммуномодулирующими свойствами препарата. В частности, арбидол стимулирует активность фагоцитарных клеток.

Препарат довольно быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в крови отмечается через 20 минут после приема внутрь. Около 40% экскретируется в неизменном виде (преимущественно со стулом). Период полувыведения - 16-21 час. Опыт клинического применения свидетельствует о его хорошей переносимости и отсутствии негативных лекарственных взаимодействий.

## ИНТЕРФЕРОНЫ

Интерфероны (ИФН) — группа биологически активных белков, синтезируемых клеткой в процессе защитной реакции. Интерферон секретируется во внеклеточную жидкость и через рецепторы действует на другие клетки, повышая устойчивость к внутриклеточным микроорганизмам, в первую очередь — вирусам. Интерфероны не обладают специфичностью и подавляют репликацию различных вирусов. Подавление синтеза вирусных белков определяет механизм противовирусного действия интерферона. По структуре и биологическим свойствам ИФН подразделяются на три вида: альфа-ИФН, бета-ИФН и гамма-ИФН. По способу получения выделяют лейкоцитарные, лимфобластoidные и рекомбинантные ИФН.

Противовирусная активность обусловлена в основном повышением резистентности клеток, еще не инфицированных вирусом, к его возможному воздействию. В качестве противовирусных препаратов наиболее широко используются рекомбинантные альфа-ИФН. Все они представляют собой рекомбинантную форму человеческого альфа2-ИФН, поэтому их фармакологическое действие сходно. В зависимости от содержания аминокислот выделяют альфа2а-ИФН и альфа2б-ИФН, которые существенно не отличаются по клинической эффективности и безопасности.

В последние годы разработаны пегилированные интерфероны (пегинтерфероны), получаемые путем присоединения полиэтиленгликоля и обладающие более длительным периодом полувыведения и большей клинической эффективностью.

Лейкоцитарные ИФН в настоящее время практически не применяются в связи с недостаточной стабильностью состава, наличием в препарате других пептидов и медиаторов иммунной системы. Кроме того, невозможно полностью исключить риск контаминирования лейкоцитарных ИФН вирусами, передающимися через кровь. Интраназальное применение лейкоцитарных ИФН неоправданно в связи с отсутствием доказательств их эффективности при ОРВИ и гриппе.

## **Классификация интерферонов**

- I. **Лимфобластоидные:** ИФН-альфа-n1.
- II. **Рекомбинантные:** ИФН-альфа2а, ИФН-альфа2b.
- III. **Пегилированные:** пег-ИФН-альфа2а, пег-ИФН-альфа2b.

## **Механизм действия**

Основной механизм противовирусного действия ИФН заключается в подавлении синтеза вирусных белков. Рекомбинантные альфа-ИФН обладают основными свойствами природных интерферонов человека. Они оказывают противовирусное действие, индуцируя в клетках состояние резистентности к вирусным инфекциям и модулируя ответную реакцию иммунной системы, направленную на нейтрализацию вирусов или уничтожение инфицированных ими клеток.

## **Спектр активности**

Альфа-ИФН не обладают специфичностью и подавляют репликацию различных вирусов. Основное клиническое значение имеет активность в отношении вирусов гепатита В, С и D.

## **Фармакокинетика**

Являясь белками, интерфероны разрушаются в ЖКТ, поэтому применяются только парентерально. При в/м и п/к введении биодоступность составляет 80%, максимальная концентрация в крови достигается в среднем через 3,8 ч. Отмечены низкие концентрации ИФН в секретах ДП, тканях глаза, ЦНС. Подвергаются быстрой инаktivации в почках, в меньшей степени - в печени. Период полувыведения - 2-4 ч, при почечной недостаточности не изменяется. Фармакокинетика пег-ИФН изучена несколько меньше. Максимальная концентрация в крови достигается в течение 15-44 ч, причем она в 10 раз выше, а площадь под фармакокинетической кривой в 50 раз больше, чем у обычного альфа-ИФН. Период полувыведения - 40 ч.

Недостаточно изучена фармакокинетика оригинальной отечественной формы альфа-ИФН в виде свечей для ректального введения. Отсутствие данных по биодоступности этой лекарственной формы, а также результатов рандомизированных клинических испытаний, не позволяют рекомендовать этот препарат как противовирусное средство.

## **ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА.**

### ***Фармакокинетика***

Интерферон альфа применяется только парентерально, так как являясь белком разрушается в ЖКТ. При внутримышечном введении его биодоступность составляет 80%, максимальная концентрация в крови достигается в среднем через 3,8 ч. Отмечены низкие концентрации в секретах дыхательных путей, тканях глаза, ЦНС. Подвергается быстрой инактивации в почках, в меньшей степени — в печени. Период полувыведения равен 2—4 ч, при почечной недостаточности не изменяется. Пегинтерферон альфа имеет более длительный период полувыведения.

Интерферон альфа ингибирует микросомальные ферменты печени (цитохром Р-450), поэтому может нарушать метаболизм многих препаратов (теофиллина и др.), повышая их концентрацию в крови.

В связи с риском возникновения нежелательных реакций со стороны ЦНС следует с особой осторожностью применять одновременно с интерфероном альфа наркотические, снотворные и седативные препараты.

### ***Показания.***

- Хронический гепатит В (при наличии репликации вируса: HBV ДНК, HBeAg в сыворотке крови и повышенного уровня трансаминаз).
- Острый гепатит С.
- Хронический гепатит С (HCV РНК в сыворотке)

### ***Побочные эффекты.***

Побочные эффекты рекомбинантных интерферонов альфа зависят от их дозы .

*Ранние* (чаще на первой неделе лечения).

- Гриппоподобный синдром, проявляющийся лихорадкой, миалгией, болезненностью глазных яблок; исчезающие после 4—5 инъекции и не требующие снижения дозы или отмены препарата..

*Меры профилактики:* назначение парацетамола перед введением интерферона.

*Поздние* (на 2-6 неделе терапии, нередко бывают причиной отмены интерферона).

- Гематотоксичность - анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз.
- Нейротоксичность—сонливость, аторможенность, депрессия, реже судороги.



-Кардиотоксичность—аритмии, транзиторная кардиомиопатия, артериальная гипотензия.

- Аутоиммунный тиреоидит.

- Гиперлипидемия.

- Аллопеция, кожные высыпания.

*Меры контроля:* контроль кроветворения, уровня печеночных ферментов, электролитов, ЭКГ.

## **Противопоказания**

### ***Абсолютные***

- Психоз (на момент лечения или в анамнезе).
- Тяжелая депрессия.
- Нейтропения или тромбоцитопения.
- Тяжелая патология сердца.
- Декомпенсированный цирроз печени.
- Неконтролируемые судороги.
- Трансплантация органов (кроме печени).

### ***Относительные***

- Аутоиммунные заболевания.
- Неконтролируемый диабет.

### ***Дозировка.***

#### **Хронический гепатит В**

По 5 млн МЕ ежедневно или по 10 млн МЕ 3 раза в неделю и течение 4—6 месяцев.

#### **Острый гепатит С**

Режим высоких доз - по 10 млн МЕ ежедневно до нормализации трансаминаз, далее 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 6 месяцев.

Режим средних доз — по 5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 2 месяцев, далее 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 4—10 месяцев.

При плохой переносимости переходить на режим малых доз по 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течении 3—6 месяцев.

#### **Хронический гепатит С**

Монотерапия — по 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 12 месяцев. При отсутствии ответа (сохранение HCV РНК в сыворотке крови) через 3 месяца от начала терапии целесообразно проведение комбинированной терапии.

### **Комбинированная терапия:**

1) Интерферон альфа + рибавирин. При массе тела <75 кг интерферон альфа 3 млн МЕ 3 раза в неделю, рибавирин 1 г/сут (2 капсулы утром + 3 капсулы вечером). При массе тела >75 кг интерферон альфа 3 млн МЕ 3 раза в неделю, рибавирин 1,2 г/сут (3 капсулы утром + 3 капсулы вечером).

2) Пегинтерферон альфа-2b + рибавирин. При массе тела <65 кг пегинтерферон альфа-2b 1,5 мгк/кг 1 раз в неделю, рибавирин 0,8 г/сут. При массе тела 65-85 кг пегинтерферон альфа-2b 1,5 мгк/кг 11 раз в неделю, рибавирин 1 г/сут. При массе тела >85 кг пегинтерферон альфа-2b 1,5 мгк/кг 1 раз в неделю, рибавирин 1,2 г/сут. *Дети старше 1 года*

Эффективность и безопасность интерферонов у детей окончательно не установлены. В законченных к настоящему моменту контролируемых исследованиях выявлена эффективность следующих режимов терапии: хронический гепатит В - 6 млн МЕ/м<sup>2</sup> поверхности тела 3 раза в неделю в течение 6 месяцев; хронический гепатит С — 3-5 млн МЕ/м<sup>2</sup> 3 раза в неделю в течение 12 месяцев.

## **ПРЕПАРАТЫ ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА**

### **Рекомбинантные интерфероны**

Все коммерческие препараты этой группы представляют собой рекомбинантную форму человеческого  $\alpha 2$ -интерферона, поэтому их фармакологическое действие сходно. В зависимости от содержания аминокислот выделяют интерферон альфа-2a и интерферон альфа-2b, которые существенно не отличаются по клинической эффективности и безопасности.

### **ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2a (Роферон-А, Реаферон)**

Препарат применяют в первые часы заболевания интраназально: в каждый носовой ход по 3-4 капли каждые 15-20 минут в течении 3-4 часов, затем раз в сутки на протяжении еще 3-4 дней.

#### **Формы выпуска.**

Флаконы и ампулы по 3, 9 и 18 млн МЕ (*Роферон-А*) и ампулы 1 млн МЕ (*Реаферон*) порошка для приготовления раствора для инъекций.

## **ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2b (Интрон-А, Реальдирон)**

### ***Формы выпуска***

Флаконы по 1, 3, 5 и 10 млн МЕ (*Интрон-А*) и ампулы по 1,3 и 6 млн МЕ (*Реальдирон*) порошка для приготовления раствора для инъекций.

## **ПЕГИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2b (ПегИнтрон)**

Соединение интерферона альфа-2b с полиэтиленгликолем (пегилированный интерферон альфа 2b). Обладает пролонгированным эффектом и более высокой терапевтической активностью. Назначается 1 раз в неделю. Рекомендован для лечения гепатита С у лиц, имеющих противопоказания к рибавирину, а также в случае отмены рибавирин вследствие развития анемии.

### ***Формы выпуска***

Флаконы по 50, 80 и 100 мкг порошка для приготовления раствора для инъекций.

В заключение следует отметить, что широкое использование для лечения и профилактики респираторных вирусных инфекций таких противовирусных средств, как оксолиновая мазь, теброфен, флореналь и интерферон в виде носовых капель с точки зрения современных принципов медицины, основанной на доказательствах, к сожалению, не имеет достаточных научных оснований, так как их эффективность не подтверждена результатами контролируемых клинических исследований.

## **Литература:**

1. Справочник по антимикробной терапии. Выпуск 3 . Под редакцией Р.С. Козлова., А.В. Дехнича – Смоленск: МАКМАХ, 2013. – 480 с.
2. Краткий справочник по антимикробной терапии: Практическое руководство. Под редакцией Р. С. Козлова. – Смоленск: МАКМАХ, 2009. – 208 с.
3. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). – М., 2013. – 936 с.
4. Британский Национальный Формуляр для детей. 2011-2012. Коллектив авторов. – 2011.-878с.

**При составлении методических рекомендаций использованы материалы Интернет-сайта [www.antibiotic.ru](http://www.antibiotic.ru)**

Подписано в печать 05.05.14.  
Формат 60x84/16. Бумага офсетная. Гарнитура Times.  
Заказ № 1665.6. Тираж 100.

Отпечатано в типографии ИП Пермяков С.А.  
426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 244.