

**КЛИНИЧЕСКАЯ
ФАРМАКОЛОГИЯ
ПРОТИВОВИРУСНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- **Противогриппозные**
- **Противогерпетические**
- **Противоцитомегаловирусные**
- **Препараты расширенного спектра**
- **Антиретровирусные**

СТРУКТУРА ЛЕКЦИИ

- **Клиническая фармакология отдельных классов противовирусных ЛС**
- **Применение противовирусных ЛС при лечении гриппа, вирусных гепатитов В и С, герпетических инфекций**

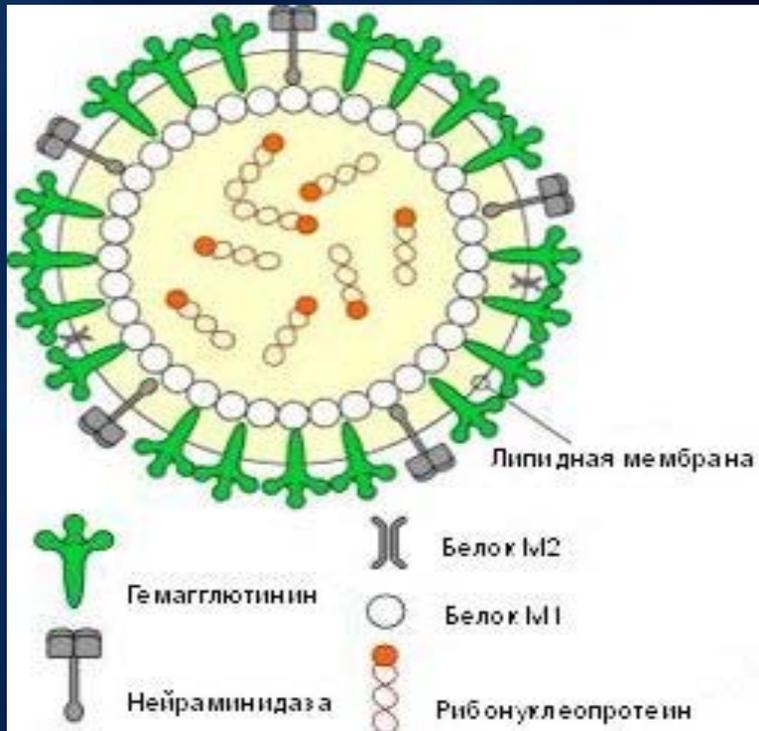
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГРИППА (I)

- **Острая вирусная инфекция, широко распространенная во всех странах мира**
- **Встречается в любом возрасте, характерен ежегодный подъем заболеваемости в осенне-зимний период**
- **Клиническая картина варьирует от легких случаев до тяжелого быстро прогрессирующего заболевания с летальным исходом:**
 - 3-5 млн. тяжелых случаев/год
 - 250-500 тыс. летальных исходов



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГРИППА (II)

- **Возбудители – РНК-содержащие вирусы семейства ортамиксавирусов**



- **Различиях антигенных свойств внутренних белков вириона обуславливают выделение 3-х типов вируса гриппа - А, В и С**
- **Тип нейраминидазы (16) и гемагглютинаина (9) определяет серотип вируса (H1N1, H3N2 и т.д.)**
- **Вирус гриппа А - высокая изменчивость поверхностных антигенов (Н и N), приводящая к эпидемиям (антигенный дрейф) и пандемиям (антигенный шифт)**

ПАНДЕМИИ ГРИППА ЗА ПОСЛЕДНИЕ 100 ЛЕТ

Пандемии	Годы	Подтип вируса	Кол-во смертельных исходов
“Испанка”	1918-1919 гг.	H1N1	50 млн.
Азиатский	1957 г.	H2N2	2 млн.
Гонконгский	1968-1969 гг.	H3N2	1 млн.
“Свиной”	2009-2010 гг.	H1N1	Около 8 тыс.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА

1. Блокаторы М-2 каналов или адамантаны

- амантадин, римантадин

2. Ингибиторы нейраминидазы

- оселтамивир, занамивир

3. Другие противовирусные препараты

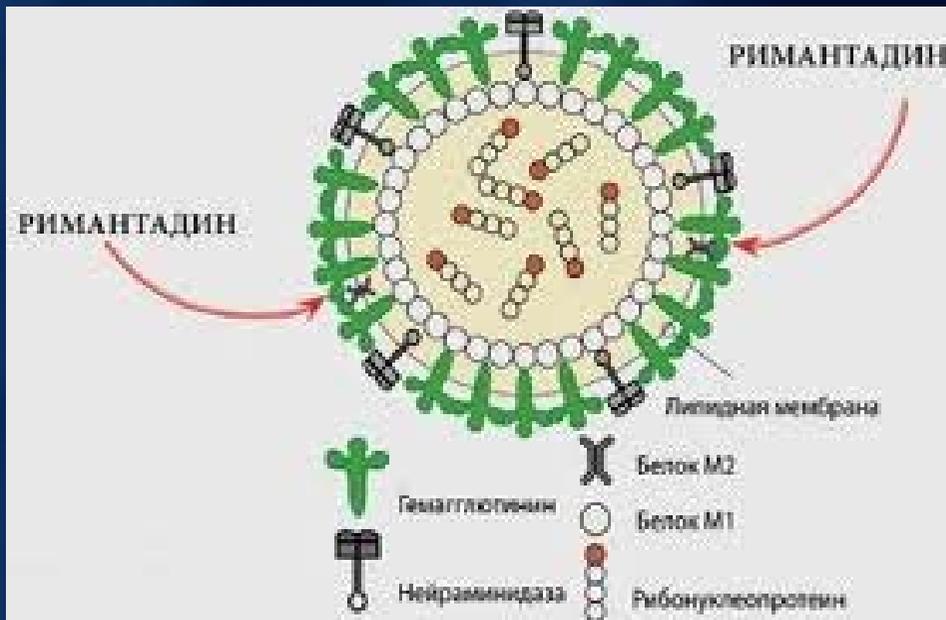
- Ингибиторы "слияния" (арбидол)

- Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты
(ингавирин)

Интерфероны/Индукторы интерферонов

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ БЛОКАТОРОВ M₂ КАНАЛОВ (I)

Амантадин, римантадин



* Лечение рекомендуется начинать не позднее 18-24 ч с момента появления симптомов

Механизм действия:

Блокируют специфические ионные M₂-каналы → нарушается процесс дезинтеграции вириона и высвобождение рибонуклеопротеида

Спектр активности

Вирус гриппа А, вирус клещевого энцефалита

Показания

Лечение и профилактика гриппа А*

Ограничения

Высокая резистентность среди H3N2, отсутствие активности в отношении пандемического типа H1N1, не действует на вирус гриппа В

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ БЛОКАТОРОВ M₂ КАНАЛОВ (II)

Параметр	Амантадин	Римантадин
Форма выпуска	Внутрь	Внутрь
Биодоступность, %	≈ 100, не зависит от приема пищи	≈ 100, не зависит от приема пищи
T_{1/2}, ч	11-15	6-7
Связь с белками, %	67	40
Проникновение в слизистую/ секреты респираторного тракта	Высокое	Высокое
Проникновение через ГЭБ, плаценту	Да	Да
Проникновение в грудное молоко	Да	Нет
Элиминация	Почки, в неизм. виде	Метаболизм в печени (75%), почки

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ БЛОКАТОРОВ M₂ КАНАЛОВ (III)

**Профиль
НЛР**

ЖКТ: боль в животе, сухость во рту, нарушение аппетита, тошнота (чаще амантадин)

Нервная система: сонливость, бессонница, головная боль, головокружение, нарушение зрения, раздражительность, нарушение концентрации внимания, утомляемость, судороги, парестезии, тремор, галлюцинации (чаще амантадин)

**Лекарств.
взаимод.**

Амантадин, римантадин - ↓ действие противоэпилептических ЛС
Амантадин - ↑ действие леводопы и психостимуляторов

Антихолинергические ЛС, антидепрессанты, антигистаминные, алкоголь, производные фенотиазина - ↑ нейротоксические эффекты **амантадина**

Гидрохлортиазид, триамтерен, хинидин, хинин, ко-тримоксазол - ↓ почечную экскрецию и ↑ токсичность **амантадина**

Циметидин - ↓ метаболизм в печени **римантадина**

Адсорбенты, вяжущие, обволакивающие ЛС - ↓ всасывание **римантадина**

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИНГИБИТОРОВ НЕЙРАМИНИДАЗЫ (I)

Оселтамивир, занамивир

Механизм действия:

Конкурентно и избирательно ингибируют нейраминидазу →
↓ проникновение вирусов в здоровые клетки, ↓ выход вирионов из инфицированной клетки

Спектр активности

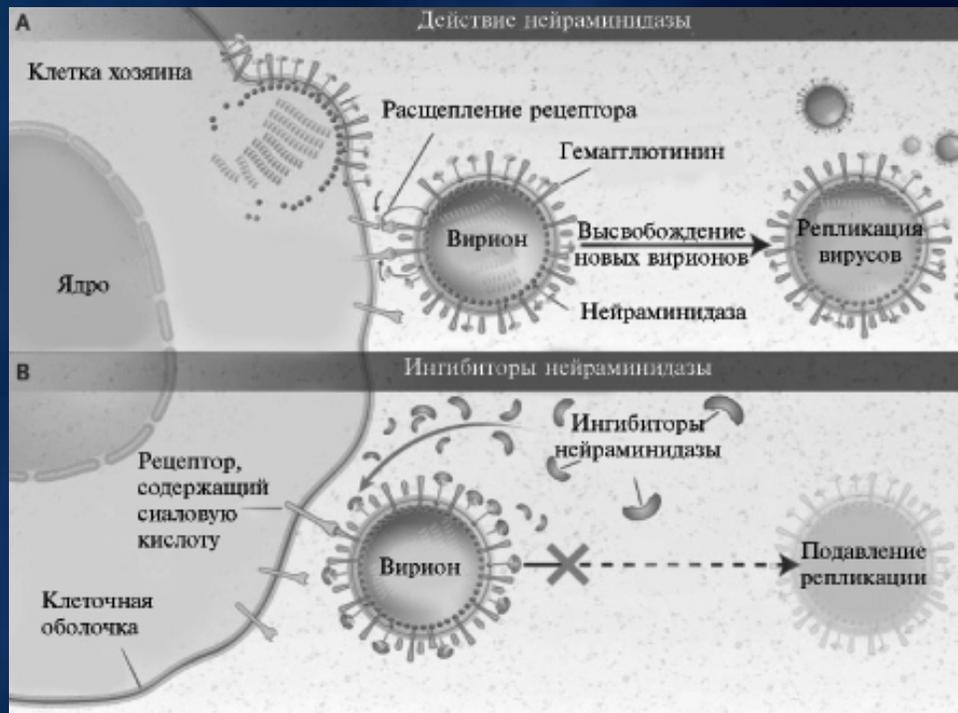
Активны в отношении вируса гриппа типа А и типа В

Показания

Лечение и профилактика гриппа А и В

Ограничения

Возможна резистентность среди сезонного H1N1 к оселтамивиру



КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИНГИБИТОРОВ НЕЙРАМИНИДАЗЫ (II)

Параметр	Оселтамивир	Занамивир
Форма выпуска	Внутрь (пролекарство)	Ингаляционно
Биодоступность	75%	4-20%
Пресистемный метаболизм	Да, актив. метаболит оселтамивира карбоксилат	-
T_{1/2}, ч	7-8	2,6-5
Концентрация в слизистой оболочке респираторного тракта	Высокая	Высокая
Элиминация	Почки	Почки, в неизм. виде
Коррекция дозы при почечной недостаточности	Да	Нет
Возрастные ограничения	Возраст до 1 года	Возраст до 5 лет

С.Н. Козлов и др. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии, Смоленск, 2007

Fiore A.E., et al. Morbidity and Mortality Weekly Report, January 21, 2011 / 60(RR01);1-24

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИНГИБИТОРОВ НЕЙРАМИНИДАЗЫ (III)

Профиль НЛР

Оселтамивир

ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея

Нервная система:

головная 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, включая полиморфную эритему, токсический эпидермальный некролиз

ДРУГИЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ: АРБИДОЛ (I)

- Препарат группы индолов, сходен по структуре с индометацином
- **Механизм противовирусного действия** - ингибирует слияние липидной оболочки вируса с клеточными мембранами
- **Спектр активности** - действует на вирусы гриппа А и В (в т.ч. H5N1, сезонный H3N2, пандемический H1N1), РС-вирус, вирусы парагриппа, адено-, коронавирусы
- **Иммуномодулирующее действие** – индукция продукции интерферона, ↑ гуморальные и клеточные реакции иммунитета, фагоцитарную функцию макрофагов

ДРУГИЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ: АРБИДОЛ (II)

- Сохраняет активность *in vitro* против штаммов вируса гриппа, устойчивых к адамантанам и ингибиторам нейраминидазы
- Рекомендован для лечения и профилактики гриппа типа А и В, ОРВИ у взрослых и детей (с 3-х летнего возраста), Тяжелого острого респираторного синдрома
- **Проблемы с доказательной базой!!!:**
 - Небольшое количество рандомизированных контролируемых исследований (Россия, Китай)
 - Большинство публикаций – российские, отсутствие в открытом доступе протоколов исследований

ДРУГИЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ: ИНГАВИРИН (I)

- **Активное вещество** – имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты
- **Противовирусное действие** – ↓ репродукции вируса на этапе ядерной фазы, задержкой миграции вновь синтезированного нуклеопротеида из цитоплазмы в ядро
- **Спектр активности** – действует на вирусы гриппа А и В (в т.ч. H5N1, сезонный H3N2, пандемический H1N1), РС-вирус, вирусы парагриппа, аденовирусы
- **Иммуномодулирующее действие** на продукцию и функциональную активность интерферонов
- **Противовоспалительное действие** – ↓ продукции провоспалительных цитокинов и активности миелопероксидазы

ДРУГИЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ: ИНГАВИРИН (II)

- Рекомендован для лечения гриппа типа А и В и ОРВИ у взрослых
- **Проблемы с доказательной базой!!!:**
 - Единичные контролируемые исследования
 - В исследованиях *in vitro* противовирусное действие наблюдалось в дозах, многократно превышающих концентрацию препарата в сыворотке крови

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ГРИППЕ

- Вероятный или подтвержденный диагноз +
- Госпитализация в связи с гриппом
- Тяжелое, осложненное течение, быстрое прогрессирование симптомов болезни
- Амбулаторные пациенты с высоким риском осложнений

Цели терапии:

- ↓ продолжительности симптомов на 1-2 дня
- ↓ числа госпитализаций и развития осложнений (пневмонии)
- ↓ тяжести заболевания и летальности у госпитализированных пациентов

Лечение должно начинаться в как можно более ранние сроки с момента появления симптомов (≤ 48 ч)

<http://www.cdc.gov/flu/about/season/index.htm>verd

<http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/>

ФАКТОРЫ РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ И НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ПРИ ГРИППЕ

- Возраст < 2 и ≥ 65 лет
- Хронические заболевания дыхательной (в т.ч. БА), СС системы, печени, почек, эндокринной системы (в т.ч. СД), системы крови, неврологические нарушения
- Иммуносупрессия, в т.ч. связанная с приемом ЛС и ВИЧ
- Беременность и послеродовой период (первые 2 нед)
- Пациенты < 19 лет, получающие длительно аспирин
- Ожирение (ИМТ ≥ 40)
- Резиденты домов престарелых/учреждений длительного ухода



ПОКАЗАНИЯ К ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ЛС

Профилактика после контакта

- Рутинно не рекомендуется
- Группы для профилактики (длительность 7-10 дней):
 - высокий риск осложнений гриппа (если не вакцинированы или в течение 2-х недель после вакцинации)
 - лица с выраженной иммуносупрессией
 - лица, находящиеся в домах длительного ухода

Профилактика среди неконтактных лиц

- Только пациенты с очень высоким риском осложнений гриппа и невозможности иного способа защиты
- Проводится в течение всего периода повышенного риска (подъема заболеваемости, эпидемии)

ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ ПРИ ГРИППЕ У ВЗРОСЛЫХ

ЛЕЧЕНИЕ

Препарат	Режим дозирования	Длительность
Оселтамивир	75 мг 2 р/день*	5 дней**
Занамивир	10 мг 2 р/день	5 дней**

ПРОФИЛАКТИКА

Препарат	Режим дозирования	Длительность
Оселтамивир	75 мг 1 р/день	7-10 дней***
Занамивир	10 мг 1 р/день	7-10 дней***

* Возможно увеличение дозы при тяжелом течении до 300 мг/сут

** При тяжелом течении возможно ↑ продолжительности терапии до 10 дней и более

*** При вспышке в учреждениях длительного ухода/ЛПУ – минимум 2 недели, не менее 1 недели после выявления последнего случая инфицирования

ЕЖЕГОДНАЯ
ВАКЦИНАЦИЯ!

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ: АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ (I)

- Вирусные гепатиты – наиболее частая причина заболеваний печени
- Вызываются РНК и ДНК-содержащими вирусами (А, В, С, D, Е, G, TTV, SEN)

Инфицировано вирусом гепатита В \approx 350-400 млн.

Хронизация – 5-10%*

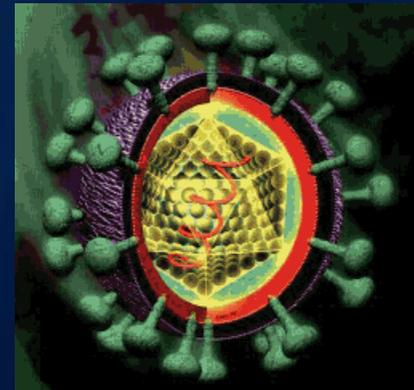
Инфицировано вирусом гепатита С \approx 170 млн.

Хронизация – 75-85%

* 90% при перинатальном инфицировании

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОВИВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА

- Интерфероны
 - Рекомбинантные (ИФН α 2a, ИФН α 2b)
 - Пегилированные (пег-ИФН α 2a, пег-ИФН α 2b)
- Нуклеозиды и нуклеотиды
 - Рибавирин
- Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов
 - Ламивудин
 - Энтекавир
 - Телбивудин
 - Тенофовир
- Ингибиторы протеаз
 - Боцепревир (не зарегистрированы в РФ)
 - Телапревир (не зарегистрированы в РФ)



КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИНТЕРФЕРОНОВ (I)

Рекомбинантные (ИФН α 2a, ИФН α 2b)

Пегилированные (ИФН α 2a, ИФН α 2b + полиэтиленгликоль)

Механизм противовирусного действия:

Подавление синтеза вирусных белков и репликации вируса

Дополнительные эффекты:

Антипролиферативный

Иммуномодулирующий

Спектр активности:

Неспецифическое противовирусное действие

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИНТЕРФЕРОНОВ (II)

Параметр	Рекомбинантные ИФН α	Пегилированные ИФН α
Форма выпуска	Парентерально (п/к, в/м)	Парентерально (п/к)
T _{1/2} , ч	2-4	40
Концентрация в плазме крови		Выше \approx в 10 раз
Элиминация	Преимущ. почки	Преимущ. почки
Коррекция дозы при почечной недостаточности	Да, КФ < 50 мл/мин	Нет*
Показания к применению	Хронический гепатит В Острый гепатит С Хронический гепатит С Хронический гепатит D	Хронический гепатит В Хронический гепатит С**

* Требуется при сочетании с рибавирином

** Превосходят по эффективности рекомбинантные ИФН

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИНТЕРФЕРОНОВ (III)

Профиль НЛР

Ранние:

Гриппоподобный синдром: лихорадка, миалгия, болезненность глазных яблок (очень часто, как правило не требует отмены)

Поздние (нередко требуют отмены):

Кровь: анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз

Нервная система: сонливость, заторможенность, депрессия, судороги, головокружение, нарушение зрения, спутанность сознания, нарушение памяти и поведения (тревога, нервозность), бессонница, суицидальное поведение и др.

СС система: аритмия, артериальная гипотензия, инфаркт миокарда, кардиомиопатия

Дыхат. система: кашель, одышка, отек легких, пневмония, остановка дыхания

Эндокрин. система: аутоиммунный тиреоидит

Кожа: сыпь различного характера

ЖКТ: потеря аппетита, тошнота, рвота, изменение вкуса, сухость во рту, боль в животе, диарея, ↓ массы тела, запор, метеоризм, ↑ перистальтики, изжога, обострение ЯБ, кровотечение

Печень: ↑ активности АЛТ, ЩФ, ЛДГ, билирубина

Другие: гиперлипидемия, алопеция

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИНТЕРФЕРОНОВ (IV)

Противопоказания	Абсолютные: <ul style="list-style-type: none">• Психоз (в т.ч. в анамнезе)• Тяжелая депрессия• Нейтропения, тромбоцитопения• Декомпенсированные заболевания СС системы• Неконтролируемые судороги• Трансплантация органов (кроме печени)• Цирроз печени (рекомбинантный ИФН)• Беременность Относительные: <ul style="list-style-type: none">• Аутоиммунные заболевания• Неконтролируемый диабет
Лекарств. взаимодей.	Ингибиторы микросомальных ферментов печени (цитохром Р 450): <ul style="list-style-type: none">• ↑ эффекты наркотических, седативных, снотворных ЛС, алкоголя, теофиллина

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ РИБАВИРИНА (I)

Механизм противовирусного действия:

Аналог гуанозина, вызывает ↓ внутриклеточного пула гуанозина трифосфата и ↓ синтеза нуклеиновых кислот

Спектр активности и показания:

Вирус гепатита С (терапия хронического гепатита С в комбинации с αИНФ)

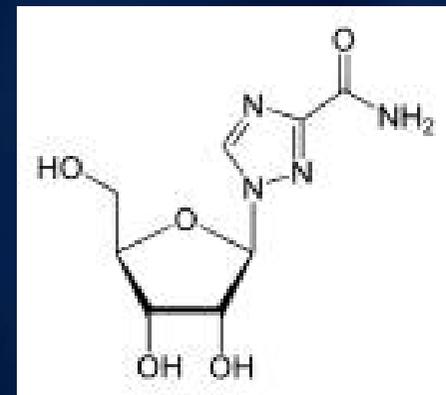
РС вирус

Вирус ГЛПС

Вирус лихорадки Ласса

Ограничения к использованию:

Высокая токсичность



КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ РИБАВИРИНА (II)

ФК характеристики

Внутри (биодоступность 45%)
T_{1/2} от 27-36 ч до 6 сут (длительное применение)
Метаболизм в печени, экскреция через почки
Внутривенно (лихорадка Ласса, ГЛПС)
Ингаляционно (тяжелые инфекции, ассоциированные с РС-вирусом у новорожденных и детей раннего возраста)

Профиль НЛР

Кровь: анемия, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения, тромбоцитопения
Нервная система: астенический синдром, головная боль, бессонница, ощущение усталости, раздражительность
СС система: ↓ АД, брадикардия, асистолия
ЖКТ: анорексия, тошнота, металлический привкус во рту, боль в животе, метеоризм
Печень: ↑ билирубина
Ингаляционное применение:
Дыхат. система: пневмоторакс, диспноэ, бронхоспазм, отек легких, синдром гипервентиляции, апноэ, ателектаз
Местные реакции: сыпь, раздражение кожи, конъюнктивит

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛАМИВУДИНА (I)

Механизм противовирусного действия:

Синтетический аналог нуклеозида дезоксицитидина, ингибирует ДНК-полимеразу вируса гепатита В и обратную транскриптазу ВИЧ

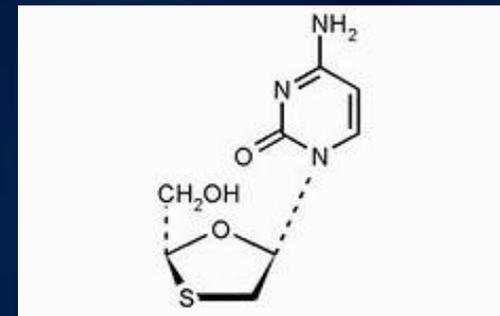
Спектр активности и показания:

Вирус гепатита В (хронический гепатит В)

ВИЧ (лечение и профилактика)

Ограничения к использованию:

Быстрое формирование устойчивости при применении в монотерапии



КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛАМИВУДИНА (II)

Путь введения

Внутри (биодоступность 80-88%), пролекарство, в инфицированных клетках превращается в ламивудина трифосфат
T_{1/2} 2-11 ч
Экскреция преимущественно почками в неизменном виде, требуется коррекция дозы при почечной недостаточности

Профиль НЛР

ЖКТ: боль и дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея, панкреатит
Печень: ↑ активности АЛТ, гепатомегалия со стеатозом
Нервная система: утомляемость, головная боль, головокружение, слабость, бессонница, периферическая нейропатия, парестезии
Кровь: нейтропения, анемия
Дыхат. система: кашель, инфекции дыхательных путей
Аллергические реакции: кожная сыпь и др.
Другое: аллопеция

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТЕЛБИВУДИНА (I)

Механизм противовирусного действия:

Синтетический аналог нуклеозида тимидина, селективно ингибирует ДНК-полимеразу вируса гепатита В

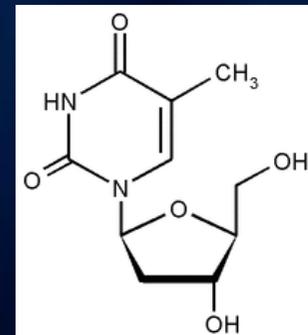
Спектр активности и показания:

Вирус гепатита В (хронический гепатит В)

Особенности применения:

Возможна селекция резистентности в процессе терапии ($\approx 25\%$ в течение 96 нед терапии)

В РКИ превосходил ламивудин по эффективности (подавление репликации вируса)



КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТЕЛБИВУДИНА (II)

Путь введения	Внутри (биодоступность $\approx 90\%$, не зависит от приема пищи) Пролекарство, метаболизируется до телбивудина трифосфата T _{1/2} 30-50 ч Экскреция преимущественно почками в неизменном виде, требуется коррекция дозы при почечной недостаточности
Профиль НЛР	<u>Нервная система</u> : головная боль, головокружение, периферическая нейропатия <u>ЖКТ</u> : диарея, тошнота, \uparrow амилазы и липазы в крови, \uparrow АЛТ, реже АСТ <u>Костно-мышеч. система</u> : КФК в сыворотке крови; миопатия, миалгия, артралгия <u>Другие</u> : кожная сыпь, повышенная утомляемость, общая слабость

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЭНТЕКАВИРА (I)

Механизм противовирусного действия:

Синтетический аналог нуклеозида гуанозина, селективно ингибирует ДНК-полимеразу вируса гепатита В

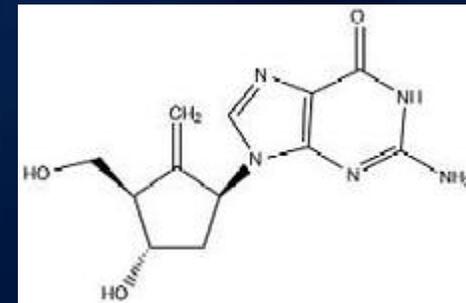
Спектр активности и показания:

Вирус гепатита В (хронический гепатит В)

Особенности применения:

Сохраняет активность в отношении изолятов вируса гепатита В, устойчивых к ламивудину, меньше риск селекции резистентности

В РКИ превосходил ламивудин по эффективности (улучшение гистологической картины, ↓ АЛТ, подавление репликации вируса)



КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЭНТЕКАВИРА (II)

Путь введения	Внутри (биодоступность $\approx 100\%$, зависит от приема пищи) Пролекарство, метаболизируется до энтекавира трифосфата $T_{1/2}$ 24 ч Экскреция преимущественно почками в неизмененном виде, требуется коррекция дозы при почечной недостаточности
Профиль НЛР	<u>ЖКТ</u> : диарея, диспепсия, тошнота, рвота <u>Нервная система</u> : головная боль, утомляемость, бессонница, головокружение, сонливость

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТЕНОФОВИРА (I)

Механизм противовирусного действия:

Синтетический аналог нуклеотида аденозина монофосфата, ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ и ДНК-полимеразу вируса гепатита В

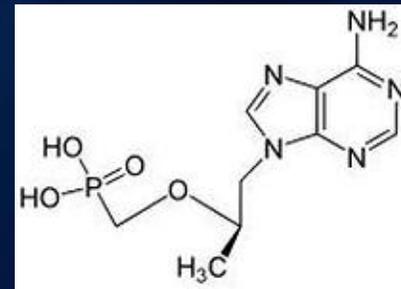
Спектр активности и показания:

Вирус гепатита В (хронический гепатит В)

ВИЧ-1 (лечение ВИЧ-1 инфекции)

Особенности применения:

Не описано вторичной резистентности (вирус гепатита В)



КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТЕНОФОВИРА (II)

Путь введения	Внутри (биодоступность $\approx 25\%$, \uparrow при приеме во время еды) Пролекарство, метаболизируется до тенофовира дифосфата $T_{1/2}$ 12-18 ч Экскреция преимущественно почками в неизмененном виде, требуется коррекция дозы при почечной недостаточности
Профиль НЛР	<u>ЖКТ:</u> диарея, рвота, тошнота, метеоризм, панкреатит, повышение активности амилазы, боль в животе, вздутие <u>Нервная система:</u> головокружение, головная боль, депрессия <u>Обмен веществ:</u> гипофосфатемия, лактацидоз, гипокалиемия <u>Дыхательная система:</u> одышка <u>Печень:</u> жировая дистрофия печени, \uparrow активности АСТ, АЛТ, ГГТ, гепатит <u>Костно-мыш. система:</u> рабдомиолиз, остеомалация, мышечная слабость, миопатия <u>Почки:</u> острая почечная недостаточность, острый некроз канальцев почек, синдром Фанкони, почечная тубулопатия проксимального типа, интерстициальный нефрит, \uparrow креатинина, протеинурия, полиурия, нефрогенный несахарный диабет <u>Другие:</u> кожная сыпь, утомляемость, астения

ОСТРЫЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С: ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

- Лечение показано **при наличии виремии** (↓ риска хронического гепатита С при лечении в первые 3-4 мес на 40-50%)
- Препараты выбора – **рекомбинантный ИНФ $\alpha 2a$, $\alpha 2b$**
- Противовирусная терапия может быть отложена на 8-12 нед с момента дебюта заболевания (возможность спонтанного выздоровления)
- Длительность лечения **12-24 нед**
- **Обсуждается возможность комбинированной терапии с рибавирином**

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В: ПОКАЗАНИЯ К ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

- **Уровень вирусной нагрузки - ДНК HBV в крови >10000 копий/мл (2000 МЕ/мл)**
- **Уровень АЛТ в сыворотке крови - АЛТ выше верхней границы нормы**
- **Гистологически установленная степень активности и стадия гепатита – высокая активность гепатита и/или значительно выраженный фиброз A2 или F2***

***METAVIR A2 = Knodel \geq 6 баллов и Ishak \geq 7 баллов, METAVIR F2 = Knodel и Ishak 3 балла**

ЛЕЧЕНИЕ HBe(+) ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В

Препараты выбора:

Стойкий ответ - у 25-30%*

- **Рекомбинантный ИНФ $\alpha 2a, \alpha 2b$**
5 млн. ЕД ежедн. или 10 млн. ЕД ч/з день 16 нед.
- **Пегилированный ИНФ $\alpha 2a$ 180 мкг или $\alpha 2b$ 0,5-1 мкг/кг 1 р/нед 48 нед**

Противопоказаны ИНФ, неэффективность, рецидив:

- - Ламивудин 0,1 г 1 р/день внутрь
 - - Энтекавир 0,5-1 мг 1 р/день внутрь
 - - Телбивудин 0,6 г 1 р/день внутрь
 - - Тенофовир 0,3 г 1 р/день внутрь
- Длительно,
24-48 нед. после сероконверсии по HBe Ag

*АЛТ – N, HBV ДНК (-), HBeAg → HBeAb на протяжении > 6 месяцев после завершения терапии

ЛЕЧЕНИЕ HBe(-) ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В

Препараты выбора:

- **Рекомбинантный ИНФ $\alpha 2a, \alpha 2b$**
5 млн. ЕД ежедн. или 10 млн. ЕД ч/з день 48 нед.
- **Пегилированный ИНФ $\alpha 2a$ 180 мкг или $\alpha 2b$ 0,5-1 мкг/кг 1 р/нед 48 нед**

ВАКЦИНАЦИЯ!

Противопоказаны ИНФ, неэффективность, рецидив:

- - Ламивудин 0,1 г 1 р/день внутрь
 - - Энтекавир 0,5-1 мг 1 р/день внутрь
 - - Телбивудин 0,6 г 1 р/день внутрь
 - - Тенофовир 0,3 г 1 р/день внутрь
- Неопределенно долго**

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С: ПОКАЗАНИЯ К ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

- **Наличие виремии (РНК HCV)**
- **Умеренно выраженный воспалительный процесс и/или фиброз**

+

- **Индивидуальные факторы (наличие сопутствующих заболеваний, вероятность успеха терапии, готовность лечиться, отсутствие противопоказаний)**

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Рекомендованные режимы терапии:

- **Пегилированный ИНФ $\alpha 2a$ 180 мкг или $\alpha 2b$ 1,5 мкг/кг 1 р/нед***
- +
- **Рибавирин 15 мкг/кг (генотип 1, 4-6), 800 мг/сут (генотип 2, 3)**

Длительность терапии:

- **1, 4-6 генотип – 48 нед**
- **2, 3 генотип – 24 нед**

* При невозможности назначить пегилированный - рекомбинантный ИНФ $\alpha 2a$ или $\alpha 2b$ 3 млн МЕ 3 р/нед

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЕМЕЙСТВА ВИРУСОВ ГЕРПЕСА (I)

- Семейство ДНК-содержащих вирусов

№	Тип	Клинические проявления
1	Вирус герпеса человека 1 типа	<ul style="list-style-type: none">•Орофациальный герпес•Генитальный герпес (реже)•Герпетический энцефалит
2	Вирус герпеса человека 1 типа	<ul style="list-style-type: none">•Генитальный герпес•Орофациальный герпес (реже)•Неонатальный герпес
3	Вирус <i>Varicella zoster</i>	<ul style="list-style-type: none">•Ветряная оспа•Опоясывающий лишай

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЕМЕЙСТВА ВИРУСОВ ГЕРПЕСА (II)

№	Тип	Клинические проявления
4	Вирус Эпштейна-Барр	<ul style="list-style-type: none">•Инфекционный мононуклеоз•Лимфома Беркитта•Лимфомы ЦНС у больных с иммунодефицитом и др.
5	Цитомегаловирус	<ul style="list-style-type: none">•ЦМВ инфекция (перинатальная инфекция, поражение паренхиматозных органов, лимф. узлов и др.)
6	Вирус герпеса человека 6 типа	<ul style="list-style-type: none">•Эритема новорожденных•Экзантема у детей раннего возраста
7	Вирус герпеса человека 7 типа	<ul style="list-style-type: none">•Синдром хронической усталости
8	Вирус герпеса человека 8 типа	<ul style="list-style-type: none">•Саркома Капоши

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЛС

Аналоги нуклеозидов:

- **Ацикловир**
- **Валацикловир**
- **Пенцикловир**
- **Фамцикловир**

Тромантадин

Фоскарнет

Интерфероны / Индукторы интерферонов

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНАЛОГОВ НУКЛЕОЗИДОВ (I)

Механизм противовирусного действия:

Ингибирование ДНК-полимеразы → нарушение синтеза вирусной ДНК

Спектр активности:

Вирус герпеса 1 типа

Вирус *Varicella zoster*

Вирус Эпштейна-Барр

Вирус герпеса 2 типа

Цитомегаловирус

Показания к применению:

Инфекции, вызванные ВПГ 1 и 2 типа:

инфекции кожи и слизистых оболочек, офтальмогерпес (ацикловир),
генитальный герпес, герпетический энцефалит, неонатальный герпес

Инфекции, вызванные вирусом *Varicella zoster*:

опоясывающий лишай, ветряная оспа, пневмония, энцефалит

Профилактика ЦМВ инфекции после трансплантации почек
(ацикловир, валацикловир)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНАЛОГОВ НУКЛЕОЗИДОВ (II)

Параметр	Ацикловир	Валацикловир	Пенцикловир	Фамцикловир
Форма выпуска	Акт. вещество	Пролекарство	Акт. вещество	Пролекарство
Путь введения	Внутрь, в/в, местно	Внутрь	Местно	Внутрь
Биодоступность при приеме внутрь	15-20%	54%	-	70-80%
T_{1/2}, ч	2-3	3	-	2-3
Элиминация	Преимущ. почки, в неизмененном виде		-	Преимущ. почки, в неизмененном виде
Коррекция дозы при ХПН	Да	Да	Да	Да

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНАЛОГОВ НУКЛЕОЗИДОВ (III)

Профиль НЛР

Местные:

Жжение при нанесение на слизистые, особенно интравагинально
Флебит при в/в введении

Системные:

ЖКТ: боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея

Нервная система: заторможенность, тремор, судороги, галлюцинации, бред, экстрапирамидные расстройства при в/в введении

Почки: обструктивная нефропатия (тошнота, рвота, боль в пояснице, азотемия при в/в введении)

Другие: головная боль, головокружение (> пожилые)

Тромботическая микроангиопатия у пациентов с иммунодефицитом (валациклоvir)

Лекарств. взаимод.

Ациклоvir + аминогликозиды - ↑ риск нефро- и нейротоксического действия

Ациклоvir + зидовудин - ↑ риск нейротоксического действия

Валациклоvir + циметидин - ↑ концентрация ацикловира в крови

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ: ГЕРПЕС КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ

Первичный эпизод:

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

Огранич. очаги, редкие рецидивы *herpes labialis*:

- Ацикловир 5% мазь, крем 5-6 р/сут 5-10 дней
- Пенцикловир 1% крем каждые 2 ч в дневное время 5-10 дней

Частые рецидивы *herpes labialis*:

- Валацикловир внутрь 1-й день 2,0 г каждые 12 ч или 1-й день 2 г 1 р/день, 2-й день 1,0 г каждые 12 ч

* Длительность лечения может составлять ≥ 10 дней, если не произошло заживление элементов, при частых рецидивах длительность терапии как правило возрастает

В.А. Аковбян и др. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии, Смоленск, 2007

Razonable R.R. Mayo Clin Proc. 2011;86(10):1009-1026

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ: ГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС (I)

Первичный эпизод:

- Ацикловир внутрь 0,2 г 5 р/день или 0,4 г 3 р/день 7-10 дней*
- Фамцикловир внутрь 0,25 г 3 р/день 7-10 дней*
- Валацикловир внутрь 1 г 2 р/день 7-10 дней*

* Длительность лечения может составлять > 10 дней, если не произошло заживление элементов

Супрессивная терапия рецидивирующего герпеса**

- Ацикловир внутрь 0,4 г 2 р/день
- Фамцикловир внутрь 0,25 г 2 р/день
- Валацикловир внутрь 0,5 г 1 р/день*** или 1 г 1 р/день

** Длительность определяется индивидуально, обычно составляет не менее 1 г.

***Режим может быть менее эффективен при очень частых обострениях (≥ 10 эпизодов в год)

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ: ГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС (II)

Эпизодическая терапия рецидивирующего герпеса:

- Ацикловир внутрь 0,4 г 3 р/день 5 дней или 0,8 г 2 р/день 5 дней или 0,8 г 3 р/день 2 дня
- Фамцикловир внутрь 0,125 г 2 р/день 5 дней или 1 г 2 р/день 1 день или 0,5 г однократно, далее 0,25 г 2 р/день 2 дня
- Валацикловир внутрь 0,5 г 2 р/день 3 дня или или 1 г 1 р/день 5 дней

Тяжелое течение:

- Ацикловир в/в 5-10 мг/кг 3 р/день до клинического улучшения (2-7 дней), далее аналоги нуклеозидов внутрь, длительность терапии не менее 10 дней

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ: ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ *VARICELLA ZOSTER*

Ветряная оспа:

- **Ацикловир внутрь 0,8 г 5 р/день 5 дней**

Опоясывающий герпес:

- **Ацикловир внутрь 0,8 г 5 р/день 7-10 дней**
- **Валацикловир внутрь 1 г 3 р/день 7-10 дней**
- **Фамцикловир внутрь 0,25-0,5 г 3 р/день 7-10 дней**

Тяжелое течение инфекций, вызванных *Varicella zoster*:

- **Ацикловир в/в 5-10 мг/кг 3 р/день**