

# ПРОТИВО- ВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

Д.Б.Н., ПРОФЕССОР КИСЕЛЕВА Н.М.

Противовирусные препараты – соединения природного или синтетического происхождения, обладающие этиотропным действием и применяющиеся для лечения и профилактики вирусных инфекций.

# Характеристика вирусов

- ▶ В настоящее время известно более 500 вирусов, возбудителей заболеваний человека.
- ▶ Вирусы содержат одно- или двухцепочечную РНК или ДНК, заключенную в белковую оболочку – капсид. У некоторых из них есть и внешняя оболочка из липопротеидов.
- ▶ Вирусы содержат ферменты или гены для их синтеза, обеспечивающие репродукцию в клетке-хозяине
- ▶ В отличие от бактерий, растений и животных у вирусов нет собственного обмена веществ, и они используют метаболические пути клеток-хозяина.

# ДНК-содержащие вирусы и заболевания, вызываемые

ИМВИ

Вирусы	Заболевания
Поксвирусы	Натуральная оспа
Герпесвирусы	Простой герпес Ветряная оспа Опоясывающий лишай
Аденовирусы	Вирусный конъюнктивит Фарингит
Гепатовирусы	Вирусные гепатиты
Вирус папилломы человека	Бородавки Остроконечные папиломы

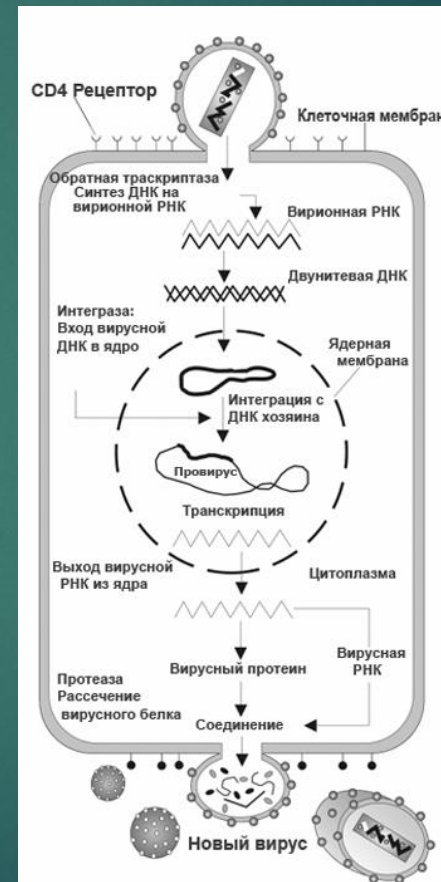
# РНК-содержащие вирусы и заболевания, вызываемые

ИМИ

Вирусы	Заболевания
Вирус краснухи	Краснуха
Рабдовирусы	Бешенство
Пикорнавирусы	Полиомиелит Менингит ОРВИ
Аренавирусы	Менингит Лихорадка Ласса
Арбовирусы	Желтая лихорадка Арбовирусные энцефалиты
Ортомиксовирусы	Грипп
Парамиксовирусы	Корь Эпидемический паротит
Ретровирусы	ВИЧ-инфекция Т-клеточный лейкоз-лимфома взрослых
Коронавирусы	SARS, MERS, COVID-19

# Стадии вирусного патогенеза

1. Адсорбция
2. Проникновение
3. Депротеинизация
4. Транскрипция
5. Трансляция
6. Сборка вируса
7. Выход из клетки



Стадия взаимодействия	Препараты
Препараты, действующие на внеклеточные формы вируса	оксолин; умифеновир (арбидол)
Ингибиторы виropексиса (блокаторы M2-каналов):	амантадин ремантадин
Ингибиторы нейраминидазы:	занамивир (реленза); осельтамивир (тамифлю)
Препараты, угнетающие репродукцию вируса: А) Ингибиторы ДНК (РНК) - полимеразы вирусов:	ацикловир ганцикловир (цимевен); видарабин; рибавирин
Б) Ингибиторы обратной транскриптазы:	<b>Аномальные нуклеозид:-</b> ламивудин зидовудин <b>Препараты ненуклеозидной структуры:</b> - невирапин
В) Ингибиторы протеаз:	саквинавир
Ингибиторы созревания вирусов:	метисазон
Интерфероны и индукторы интерферонов	

# Воздействие противовирусных средств на разных стадиях вирусного патогенеза

Стадия взаимодействия	Группа	Препараты
Адсорбция и проникновение вируса в клетку	Препараты иммуноглобулинов	аамаглобулин, сандоглобулин
	Производные адамантана	амантадин, ремантадин
Депротенинизация вируса	Производные адамантана	амантадин, ремантадин
Образование активных белков из неактивного полипротеина	Аналоги нуклеозидов	ацикловир, ганцикловир, фамцикловир, валацикловир
		Рибавирин, идоксуридин, видарабин
		Зидовудин, ламивудин, диданозин, зальцитабин
	Производное фосфорномуравьиной кислоты	фоскарнет натрия
Синтез структурных белков вируса	Производные пептидов	саквинавир, индинавир



# Классификация противовирусных препаратов

Группа препаратов	Препараты
Противогриппозные	Римантадин ( <i>Ремантадин</i> ) Амантадин Занамивир ( <i>Реленца</i> ) Осельтамивир ( <i>Тамифлю</i> ) Умифеновир ( <i>Арбидол</i> )
Препараты, действующие на герпсвирусы	Ацикловир ( <i>Зовиракс, Валтрекс</i> ) Ганцикловир ( <i>Цимевен</i> ) Идоксуридин Фамцикловир ( <i>Фамвир</i> )
Антиретровирусные	Зидовудин ( <i>Азидотимидин, AZT</i> ) Невирапин Саквинавир
Другие противовирусные препараты	Ламивудин Интерфероны Рибаварин Кагоцел

# Амантадин и римантадин



- ▶ **Производные адаманта**
- ▶ **Подавляют репродукцию вируса А**
- ▶ **Механизмы действия:** Первичная мишень для этих препаратов – белок M2 вируса гриппа А, формирующий ионный канал в его оболочке → блокируется диссоциация рибонуклеида и вход вируса в цитоплазму
- ▶ Они могут действовать и на этапе сборки вируса (возможен у некоторых штаммов вирусов)

## Амантадин

- ▶ хорошо всасывается
- ▶ большой объем распределения
- ▶ выводится с мочой в неизменном виде (большая часть)
- ▶  $T_{1/2}$  = 12-18 ч (у пожилых возрастает почти вдвое)

## Римантадин

- ▶ хорошо всасывается
- ▶ большой объем распределения
- ▶ метаболизируется в печени (60-90% выводится с мочой в виде метаболитов)
- ▶  $T_{1/2}$  = 24-36 ч

# Амантадин и римантадин

## ▶ Побочные эффекты (дозозависимые)

1. тошнота
2. снижение аппетита
3. раздражительность
4. бессонница
5. нарушение концентрации внимания

*(высокие дозы амантадина – значительное нейротоксическое действие: спутанность сознания, галлюцинации, эпилептические припадки, кома)*

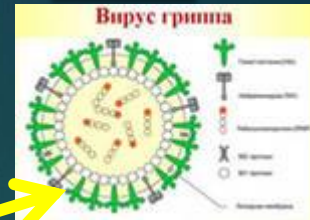
## ▶ Показания:

**профилактики и лечения гриппа А**

*(безопасность применения во время беременности не установлена; разрешено применение с 7-летнего возраста)*

***В настоящее время – высокая устойчивость вируса гриппа к этим препаратам***

# Озельтамивир и занамивир



▶ **Механизм действия:** избрательный ингибитор нейраминидазы вирусов гриппа А и В → агрегация вирусов на поверхности клетки и замедляется их распространение

▶ **Показания**

профилактика и лечение гриппа тина А и В

(у детей:

озельтомивир применяют в возрасте старше 1 года

занамивир применяют в возрасте старше 5 лет)

# Озельтамивир

## ▶ Фармакокинетика :

При приеме внутрь препарат хорошо всасывается.

Метаболизируется в ЖКТ и печени с образованием активного метаболита

Объем распределения = объему жидкости в организме

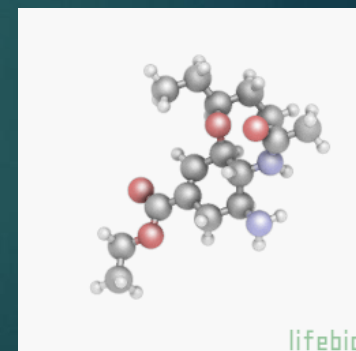
$T_{1/2}$  озельтамивира и его активного метаболита – 1–3 и 6–10 ч соответственно.

Оба соединения выводятся главным образом почками в неизменном виде.

## ▶ Побочные эффекты

- ✓ неприятные ощущения в животе
- ✓ тошнота (!!!)

*(уменьшаются при приеме препарата во время еды.  
Желудочно-кишечные расстройства обычно проходят через 1–2 суток)*





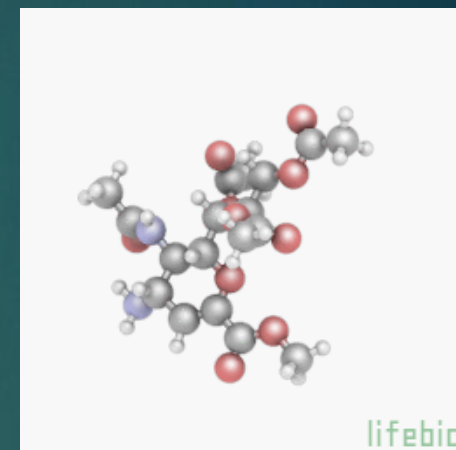
# Занамивир

## ▶ Фармакокинетика :

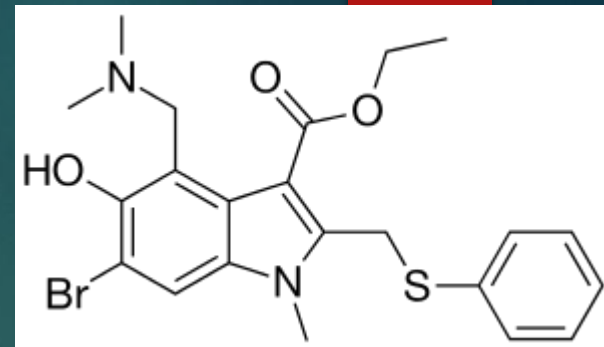
- ✓ низкая биодоступность при приеме внутрь (2%)
- ✓ применяется ингаляционно – 10-20% проникает в трахеобронхиальное дерево и легкие
- ✓ связь с белками плазмы – 3-5%
- ✓ Экскреция с мочей
- ✓  $T_{1/2} = 2,5 - 5$  ч

## ▶ Побочные эффекты

- ✓ аллергические реакции: отек лица и гортани.
- ✓ дерматологические реакции: сыпь, крапивница.
- ✓ со стороны ДС: бронхоспазм, затруднение дыхания.



# Умифеновир (Арбидол)



## Фармакологическое действие

Ингибирует слияние липидной оболочки вируса с клеточными мембранами при контакте вируса с клеткой.

Обладает интерферон-индуцирующими свойствами, стимулирует иммунитет



# Умифеновир



## ▶ Фармакокинетика

- ▶ Быстро всасывается из ЖКТ и распределяется по органам и тканям.
- ▶  $C_{max}$  в крови при дозе 50 мг достигается через 1,2 ч, при дозе 100 мг через 1,5 ч.
- ▶  $T_{1/2}$  — 17 ч.

# Умифеновир

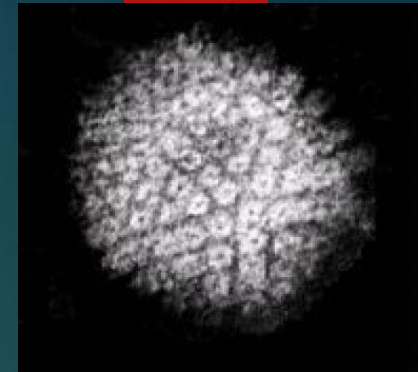
## ▶ Показания

- ▶ профилактика и лечение гриппа типа А и В
- ▶ профилактика и лечение других ОРВИ
- ▶ комплексной терапии острых кишечных инфекций ротавирусной этиологии
- ▶ нормализации иммунного статуса в послеоперационном периоде.

- ## ▶ Противопоказания Гиперчувствительность, возраст до 2 лет.

- ## ▶ Побочные действия Аллергические реакции (редко).

# Герпесвирусы человека (по А. Н. Маянскому, 2006)



Подсемейство	Род	Официальное название	Общепотребительное название
Alpha-herpesviruses	Simplex virus	Герпесвирус человека 1	Вирус простого герпеса, тип 1
		Герпесвирус человека 2	Вирус простого герпеса, тип 2
	Varicello virus	Герпесвирус человека 3	Varicella–Zoster-virus (вирус ветряной оспы/опоясывающего лишая)

# Герпесвирусы человека (по А. Н. Маянскому, 2006)

Beta-herpesviruses	Cytome-galovirus	Герпесви-рус человека 5	Цитомега-ловирус
	Roseolo-virus	Герпесви-рус человека 6	Герпесви-рус человека 6 типа
		Герпесви-рус человека 7	Герпесви-рус человека 7 типа
Gamma-herpesviruses	Lympho-crypto-virus	Герпесви-рус человека 4	Вирус Эпштейна-Барр
	Rhadino-virus	Герпесви-рус человека 8	Вирус герпеса человека 8 типа

# АЦИКЛОВИР

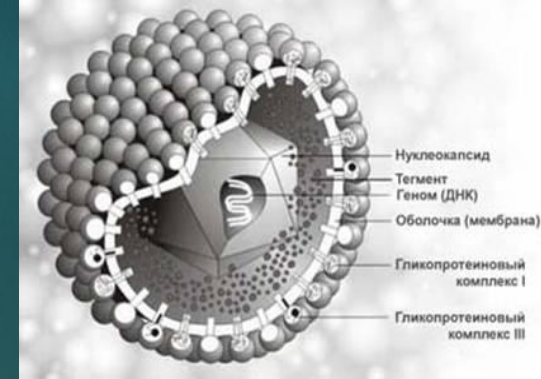
▶ Ациклический аналог гуанозина

▶ Механизм действия:

подавление синтеза вирусной ДНК

(ацикловиртрифосфат встраивается в синтезируемую в клетке-хозяина цепь ДНК, что приводит к прекращению роста вирусной цепи ДНК.

молекула ДНК, в состав которой входит ацикловир, связывается с ДНК-полимеразой, необратимо инактивируя ее).



# АЦИКЛОВИР

## ▶ Фармакокинетика :

- ▶ биодоступность при приеме внутрь - 10-30%
- ▶ проникает во многие биологические жидкости
- ▶  $T_{1/2}$  у взрослых 2,5 часа; у новорожденных – 4 часа
- ▶ полностью выводится почками в неизмененном виде
- ▶



# Ацикловир

## Побочное действие:

- ▶ Раздражение слизистых (местно)
- ▶ Головная боль
- ▶ Головокружение
- ▶ Сыпь
- ▶ Диарея
- ▶ почечная недостаточность и поражения ЦНС (при в/в)

## Показания:

- ▶ Герпес половых органов
- ▶ Герпес кожи и слизистых
- ▶ Герпетический кератоконъюнктивит
- ▶ Герпетический энцефалит
- ▶ Ветряная оспа
- ▶ Опоясывающий лишай
- ▶ Профилактика цитомегаловирусной инфекции

# Фамцикловир

- ▶ **Механизм действия** сходен с ацикловиром
- ▶ **Фармакокинетика :**
  - хорошо всасывается
  - биодоступность около 65 – 77%
  - прием пищи совместно с препаратом замедляет всасывание последнего, но в целом биодоступность не снижается.
  - $V_d$  в 2 раза превышает объем жидкости в организме
  - $T_{1/2} = 2$  ч.
  - почти полностью выводится почками в неизменном



# Фамцикловир

## Побочное действие:

- ▶ головные боли
- ▶ тошнота
- ▶ диарея
- ▶ крапивница
- ▶ галлюцинаций и спутанности сознания (у пожилых людей)
- ▶ контактный дерматит и изъязвления (препараты для местного применения)

## Показания:

- ▶ герпес половых органов
- ▶ герпес кожи
- ▶ опоясывающий лишай
- ▶ постгерпетическая невралгия

# Ганцикловир

- ▶ **Механизм действия** сходен с ацикловиром.
- ▶ **Фармакокинетика :**
  - биодоступность при приеме внутрь во время еды составляет 6 – 9% и несколько меньше при приеме натощак.
  - $T_{1/2} = 2-4$ -часа.
  - выводится почками в неизмененном виде более 90% препарата.

# Ганцикловир

## Побочное действие:

- ▶ угнетение кроветворения
- ▶ поражения ЦНС разной степени тяжести – 5-15% больных
- ▶ флебиты, азотемия, анемия, сыпи, лихорадка, изменение биохимических показателей печени, тошнота, рвота, эозинофилия (при в/в)
- ▶ *(У лабораторных животных препарат оказывал тератогенное и эмбриотоксическое действие, необратимо нарушал репродуктивную функцию)*

## Взаимодействие:

Цитостатические препараты усиливают побочное действие ганцикловира на костный мозг.

## Показания:

- ▶ Цитомегаловирусная инфекция
- ▶ Герпетический кератит
- ▶ Злокачественные новообразования

# Идоксуридин

## ▶ **Механизм действия:**

фосфорилированные производные препарата встраиваются в вирусную и клеточную ДНК, но ингибируют репликацию только вирусной ДНК.

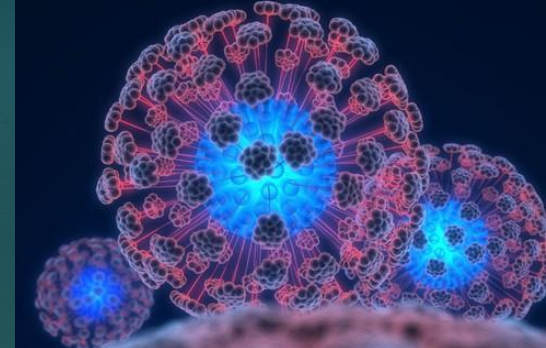
При этом ДНК становится более хрупкой, легко разрушается, при ее транскрипции чаще возникают ошибки.

▶ Препарат разрешен лишь для местного применения.

▶ **Побочное действие:** боль, зуд, воспаление и отек в области глаз, аллергические реакции

▶ **Показания:** Герпетический кератит и конъюнктивит

# Зидовудин



## ▶ **Механизм действия:**

блокирует обратную транскриптазу ВИЧ

последовательно фосфорилируется и встраивается в растущую ДНК и останавливает репликацию

подавление клеточной и митохондриальной ДНК-полимеразы и клеточной тимидилаткиназу

## ▶ **Фармакокинетика:**

➤ быстро всасывается из ЖКТ

➤ проникает через биологические барьеры, в том числе ГЭБ

➤ метаболизируется в печени, образуя активный метаболит

➤  $T_{1/2} = 1$  ч

➤ выводится почками на 90%

# ЗИДОВУДИН

## Побочное действие: ранние

- ▶ снижение аппетита
- ▶ утомляемость
- ▶ головная боль
- ▶ недомогание
- ▶ миалгия
- ▶ тошнота
- ▶ бессонница
- ▶ нейтропения

## ▶ Побочное действие: через 4 недели

- ▶ анемия

## поздние

- ▶ гиперпигментация ногтей
- ▶ миопатия
- ▶ лактацидоз
- ▶ жировая дистрофия печени



# ЗИДОВУДИН

## Показания:

- ▶ лечение ВИЧ-1- и ВИЧ-2-инфекции (в том числе у детей)
- ▶ ↓ риска ВИЧ-инфекции у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных беременных
- ▶ предотвращение заражения ВИЧ-инфекции (мед. работников после контакта с инфицированными биологическими жидкостями)

*Препарат более эффективен при комбинированной терапии*

# Невиррапин

## ▶ Механизм действия:

изменяет активный центр обратной транскриптазы и инактивирует фермент

## ▶ Фармакокинетика:

- хорошо всасывается в ЖКТ
- прием пищи не влияет на биодоступность
- проходит через биологические барьеры
- метаболизируется в печени под действием двух изоферментов цитохрома P450
- метаболиты выводятся с мочой
- $T_{1/2} = 45$  ч (в начале лечения) и 25 ч (через 2 нед от начала лечения)



# Невиррапин

## Побочное действие:

- ▶ Сыпь, зудом
- ▶ Лихорадка
- ▶ Утомляемость
- ▶ Головная боль
- ▶ Сонливость
- ▶ Тошнота
- ▶ Повышение активности печеночных ферментов
- ▶ Лекарственный гепатит (1%)
- ▶ Синдром Стивенса-Джонсона (0,3%)

## Показания:

- ▶ Лечение инфекций, вызванных ВИЧ-1  
(для комбинированной терапии)
- ▶ Профилактика ВИЧ у новорожденных

# Саквинавир

## ▶ Механизм действия:

обратимо связывается с активным центром протеаз ВИЧ, препятствуя расщеплению полипротеида и дальнейшему созреванию вируса

## ▶ Фармакокинетика:

- биодоступность в мягких желатиновых капсулах не более 12%
- всасывание улучшается при приеме с высококалорийной и жирной пищей
- из-за короткого  $T_{1/2}$  назначают не реже 3-х раз в сутки
- метаболизируется в печени
- элиминирует с желчью (около 95%)

# Саквинавир

## Побочное действие:

- ▶ Тошнота, рвота, понос
- ▶ Гемолитическая анемия
- ▶ Метаболические нарушения (ожирение по верхнему типу, гипергликемия и др.)
- ▶ Головные боли
- ▶ Спутанность сознания, судороги
- ▶ Нейропатии
- ▶ Остеопороз

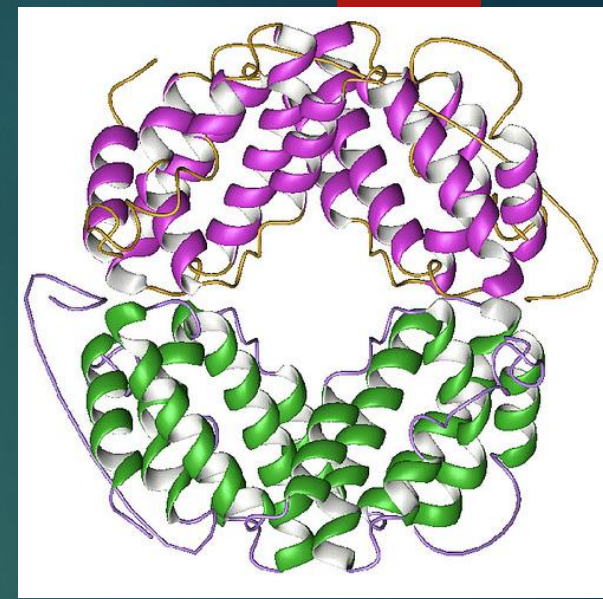
## Показания:

- ▶ Комбинированная терапия ВИЧ-инфекций

## Ограничения к применению:

- ▶ Тяжелые поражения печени
- ▶ Выраженная почечная недостаточность
- ▶ До 16 лет и старше 65 лет

# Интерфероны



## ► **Механизм действия:**

связывание ИФН со специфическими клеточными рецепторами приводит к запуску синтеза более двух десятков противовирусных белков

*действуют на все этапы репродукции вируса*

# Интерфероны

## ▶ Фармакокинетика:

- $V_d$  - составляет в среднем 31 л.
- $T_{1/2}$  ИФНа составляет 40 минут, ИФН $\beta$  и ИФН $\gamma$  4 часа и 30 минут соответственно.
- При однократном введении интерферона уровень 2', 5'-олигоденилатсинетазы в лимфоцитах крови начинает возрастать через 6 ч и остается выше исходного в течение 4 суток
- Через 24 часа после введения ИФНа противовирусная активность лимфоцитов крови становится максимальной, а затем постепенно (в течение 6 суток) возвращается к исходному уровню.

# Интерфероны

## Побочное действие:

- ▶ гриппоподобный синдром
- ▶ угнетение кроветворения
- ▶ нарушения со стороны ЦНС
- ▶ астения
- ▶ аутоиммунные нарушения

Препараты ингибируют активность микросомальных ферментов печени.

Могут отрицательно влиять на репродуктивную функцию

*Безопасность их во время беременности не установлена.*



# Интерфероны

## Показания:

- ▶ Гепатит В
- ▶ Гепатит С
- ▶ Инфекции, вызванные вирусом папилломы человека
- ▶ Герпетические инфекции (в том числе герпес кожи, половых органов, опоясывающем лишае, цитомегаловирусная инфекция)
- ▶ ВИЧ-инфекции
- ▶ Злокачественные новообразования
- ▶ Профилактика риновирусной инфекции

# Ламивудин

▶ **Механизм действия:**

ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ и ДНК-полимеразу вируса гепатита В



# Ламивудин

## ► Фармакокинетика:

- ✓ При приеме внутрь препарат быстро всасывается. Биодоступность его составляет 80%.
- ✓  $V_d$  приближается к объему жидкости в организме
- ✓  $T_{1/2}$  – 9 часов,  
 $T_{1/2}$  препарата в инфицированных клетках составляет 17 – 19 часов
- ✓ около 70% принятой дозы выводится с мочой в неизмененном виде
- ✓ около 5% метаболизируется с образованием активного метаболита

## ► Показания: ВИЧ-инфекция и гепатит В

# ЛАМИВУДИН

## Побочное действие:

- ▶ головная боль
- ▶ Головокружение
- ▶ нарушения сна
- ▶ Гипотермия
- ▶ Нейропатия
- ▶ Кашель
- ▶ гриппоподобный синдром
- ▶ Диспесия
- ▶ некротический панкреатит
- ▶ Миалгии
- ▶ угнетение кроветворения
- ▶ Аллергические реакции

# Рибавирин

▶ **Механизм действия:**

подавляет репродукцию многих РНК- и ДНК-содержащих вирусов

препятствует синтезу гуаниновых нуклеотидов и вирусной мРНК.

# Рибавирин

## ▶ Фармакокинетика:

- ✓ активно всасывается в проксимальном отделе тонкой кишки
- ✓ биодоступность его при приеме внутрь составляет 50%
- ✓  $V_d$  довольно велик 10 л/кг
- ✓ при однократном приеме  $T_{1/2}$  составляет 30-40 часов  
при достижении стационарного состояния (примерно к 4-ой недели лечения) увеличивается до 200-300 часов
- ✓ накапливается в эритроцитах
- ✓ после отмены концентрация в эритроцитах постепенно снижается с  $T_{1/2}$  около 40 сут.
- ✓ пути элиминации:  
печеночный метаболизм  
экскреция с мочой

# Рибавирин

## Побочное действие:

- ▶ сыпь, конъюнктивит, преходящий бронхоспазм, иногда – обратимые нарушения функции внешнего дыхания (при ингаляции)
- ▶ артериальной гипотонии, нарушение функции щитовидной железы, угнетение кроветворения, аллергические реакции (при системном введении)

Препарат оказывает **тератогенное**, эмбриотоксическое, канцерогенное действие.  
**!!! Он абсолютно противопоказан при беременности.**

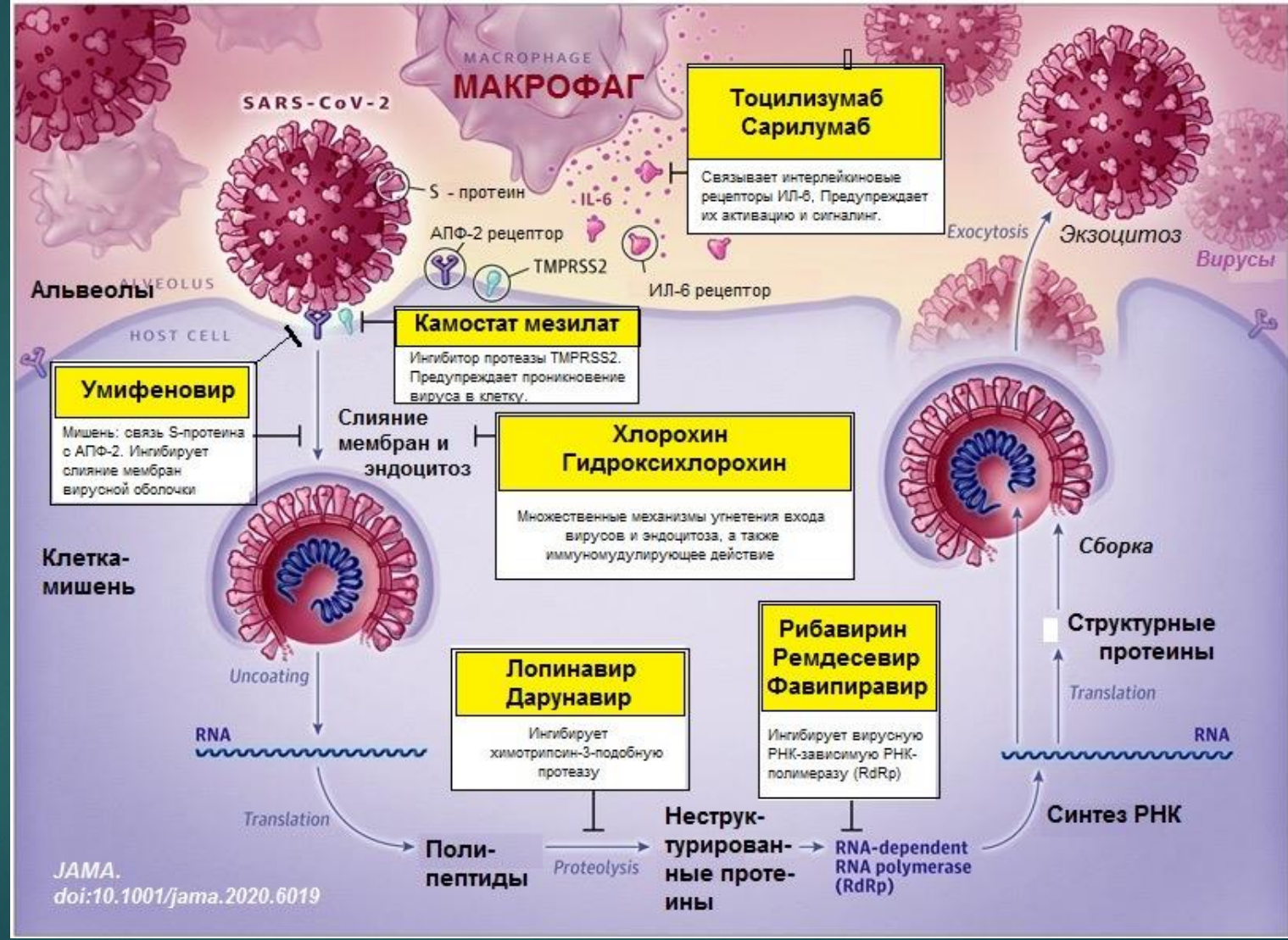
# Рибавирин

## Показания:

- ▶ Герпетические инфекции
- ▶ Грипп типа А и В
- ▶ Корь
- ▶ Гепатит А, В, хронический С
- ▶ Инфекции, вызванные респираторно-синтициальным вирусом



# Препараты для лечения COVID-19







Спасибо за внимание!