

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

© Колектив авторів, 2013
УДК 615.281.8

В.С. Копча, Н.Г. Завіднюк, Н.А. Ничик, К.М. Легеза, І.С. Іщук, В.П. Борак СУЧАСНІ ЕТІОТРОПНІ ПРОТИВІРУСНІ ХІМІОПРЕПАРАТИ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
Міністерство охорони здоров'я України

Висвітлено основні відомості про сучасні етіотропні противірусні хіміопрепарати. Наведено їх поділ на протигерпетичні, протицитомегаловірусні, протигрипозні, препарати розширеного спектру й антиретровірусні. У межах кожної групи розглянуто властивості, механізм дії, токсичність препаратів.

Звернено увагу на відносно куций арсенал таких медикаментів, оскільки на сьогодні відносно ефективними є лише засоби боротьби з герпесом, грипом, гепатитами В, С і D, ВІЛ-інфекцією/СНІДом. Для лікування так званих «малих» інфекцій (краснуха, кір, епідемічний паротит та ін.) ефективних противірусних засобів досі немає.

Ключові слова: противірусні хіміопрепарати.

Для противірусної терапії нині застосовуються: хіміопрепарати (етіотропні засоби), що діють безпосередньо на віруси; імуномодулятори, які коригують порушення імунітету; симптоматичні та патогенетичні засоби [1-3]. У цій статті розглядатимуться тільки етіотропні противірусні хіміопрепарати.

Противірусна терапія, на відміну від антибактерійної, володіє значно меншим арсеналом лікувальних середників. Ефективність багатьох противірусних хімічних сполук і препаратів встановлена в експериментальних дослідженнях і в результаті численних клінічних випробувань. Проте лише небагато з них дозволені для широкого практичного застосування.

Особливостями перебігу вірусної інфекції визначаються наступні теоретичні положення:

- препарати повинні володіти надійною противірусною дією при мінімальному токсичному впливі на клітини макроорганізму;

- методи застосування противірусних засобів обмежені недостатніми знаннями їх фармакокінетики;

- ефективність противірусних хіміопрепаратів значною мірою залежить від захисних сил організму, напруженості імунітету;

- для практичної медицини фактично недоступні методи визначення чутливості вірусів до використовуваних хіміопрепаратів.

За хімічним складом і механізмом дії противірусні засоби поділяються на: 1) хіміопрепарати; 2) інтерферони.

До противірусних хіміопрепаратів належать аномальні нуклеот(з)иди, похідні адамантану, синтетичні амінокислоти, аналоги пірофосфату, тіосекарбазони та інші віруцидні препарати.

Існує декілька груп противірусних препаратів, які розрізняються за клініко-фармакологічними характеристиками та особливостями практичного застосування:

- протигерпетичні,
- протицитомегаловірусні,
- протигрипозні,
- препарати розширеного спектру,
- антиретровірусні.

Протигерпетичні препарати

Механізм дії – інгібіція вірусної ДНК-полімерази (табл. 1). Ера ефективної селективної противірусної терапії розпочалась із ацикловіру, який став своєрідним «родоначальником» у своїй групі і саме за його розробку американський фармаколог Гертруда Елайон в 1988 р. стала лауреатом Нобелівської премії з фізіології і медицини.

Таблиця 1

Основна характеристика протигерпетичних препаратів

Група	Препарат	Показання	Основні побічні реакції
Інгібітори вірусної ДНК-полімерази	Фоскарнет, ганцикловір, валганцикловір	Цитомегаловірусна інфекція	Нейротоксичність, гематотоксичність, розлади зору
	Ацикловір, фамцикловір, ідоксуридин, пенцикловір, валацикловір	Інфекції, спричинені герпесвірусами I, II і III типу	В основному шлунково-кишкові розлади та ураження шкіри

Ацикловір (ацигерпін, ацик, ацикловір стада, ациклогуанозин, віворакс, віролекс, гевіран, герпевір, герперакс, герпесин, зовіракс, ксоровір, лізавір, ловір, медовір, мілавір, суправіран, цевірин, цикловакс, цикловір, цикловіран, цитивір).

Механізм дії: ацикловір – аналог пуринового нуклеозиду дезоксигуанідину – компонента ДНК. Схожість структур ацикловіру і дезоксигуанідину дозволяє ацикловіру взаємодіяти із вірусними ферментами, що призводить до переривання циклу розвитку вірусу. Після проникнення ацикловіру в уражену клітину під впливом тимідинкінази вірусу ацикловір перетворюється в ацикловір-монофосфат, який ферментами клітини хазяїна перетворюється в ацикловір-дифосфат. Після цього відбувається перетворення його в активну форму – ацикловір-трифосфат. Пригнічуючи вірусну ДНК-полімеразу, ацикловір трифосфат блокує синтез вірусної ДНК. У здорових клітинах концентрації ацикловіру трифосфату в 40-100 разів нижчі, ніж в клітинах, уражених вірусами, тому цитотоксичність препарату мінімальна.

Спектр активності: найчутливішими є віруси простого герпесу (*Herpes simplex*) I та II типів та *Varicella Zoster Virus*.

Існують ацикловіррезистентні штами герпесвірусів, розповсюдженість яких при помірному імунodefіциті – 6-8 %, у пацієнтів, які тривало отримували імуносупресивну терапію, і у хворих на СНІД – до 17 %, у пацієнтів, які страждають на рецидивний герпес – до 57 %. Механізм виникнення резистентності пов'язаний зі зниженням активності чи відсутністю вірусної тимідинкінази, пошкодженням субстратної специфічності цього ферменту і появою мутацій в гені ДНК-полімерази. Потрібно враховувати, що ацикловіррезистентні штами також стійкі до валацикловіру і фамцикловіру. У цьому випадку препаратом вибору є фоскарнет.

Фармакокінетика: біодоступність при прийомі всередину низька (15-20 %). Концентрації в плазмі крові нестабільні. Ацикловір добре розподіляється в організмі, проникає через ГЕБ, досягаючи ефективних концентрацій в спинномозковій рідині. Потрапляє в слину, вагінальний секрет, сперму, внутрішньоочну рідину, в герпетичні пухирці. При місцевому застосуванні незначно всмоктується через шкіру і слизові оболонки. Екскретується переважно нирками, на 60-90 % в незміненому вигляді. Період напіввиведення 2-3 год. При нирковій недостатності може подовжуватись до 20 год.

Показання:

- інфекції, спричинені *H. simplex* I і II типів: оролабіальний герпес, назальний герпес, генітальний герпес, герпетичний енцефаліт, неонатальний герпес;
- інфекції, спричинені вірусом *Varicella-Zoster*: вітряна віспа, оперізувальний герпес, пневмонія, енцефаліт.

Противоказання: підвищена чутливість, тяжкі порушення функції нирок. Препарат не рекомендується в період вагітності та годування груддю.

Побічні реакції: ацикловір, як правило, добре переноситься, побічні реакції розвиваються рідко:

- місцеві – іноді відчуття жару при нанесенні на слизові оболонки; флегіти при в/в введенні;
- з боку травного каналу – диспепсії;
- нейротоксичність (як правило, при в/в введенні) – загальмованість, тремор, судоми, галюцинації, марення, екстрапірамідні розлади;
- нефротоксичність – кристалурія, обструктивна нефропатія, азотемія.

Дозування: *per os* – по 0,2 г 5 разів/добу або по 0,4 г 3 рази/добу протягом 5-10 днів; у пацієнтів з імунodefіцитом – по 0,4 г 5 разів/добу протягом 10 днів; при інфекціях *Varicella-Zoster* – по 0,8 г 5 разів/добу протягом 7 днів.

В/в (тяжкі ураження) – по 5 мг/кг кожні 8 год протягом 7 днів; при інфекціях *Varicella-Zoster* – по 10-15 мг/кг кожні 8 год протягом 2-3 тиж.

Місцево – крем або очна мазь наносяться на уражені ділянки шкіри і слизових оболонок 5-6 разів/день протягом 7 днів.

Валацикловір (валавір, вальтрекс, вальтровір).

Це валіновий ефір ацикловіру, по суті його попередник. У процесі всмоктування в травному каналі й печінці перетворюється в ацикловір. Має вищу біодоступність (50 %), ніж ацикловір.

Показання: див. ацикловір, профілактика цитомегаловірусної інфекції після трансплантації нирок.

Противоказання та побічні реакції див. ацикловір. Дітям не призначається.

Дозування: застосовується лише *per os*. При генітальному герпесі (перший епізод) по 1,0 г кожні 12 год протягом 7-10 днів, при рецидивах по 0,5 г кожні 12 год 3 дні; при лабіальному та оперізувальному герпесах по 1,0 г кожні 8 год протягом 7 днів. Для профілактики цитомегаловірусної інфекції – по 0,5 г кожні 6 год протягом 3 міс.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Пенцикловір (вектавір, денавір, феністил-пенцивір).

За хімічною структурою і спектром активності близький до ацикловіру. *In vivo*, в клітинах, що уражені вірусом, перетворюється на пенцикловір трифосфат та пригнічує синтез вірусної ДНК.

Застосовується лише місцево. Ефективніший на пізніх стадіях лабіального герпесу. Є дані про ефективність його проти деяких ацикловіррезистентних штамів вірусів. Має триваліший внутрішньоклітинний вплив, що забезпечує більш стійкий протівірусний ефект.

Показання: герпетичні ураження шкіри і слизових оболонок, спричинених *Herpes simplex*.

Противопоказання: гіперчутливість.

Фамцикловір (фамвір)

Попередник пенцикловіру, який селективно пригнічує реплікацію вірусної ДНК *Herpes simplex 1/2* і *Varicella-Zoster virus*. Біодоступність при вживанні всередину натще – 70-80 %. В організмі перетворюється в пенцикловір, який далі фосфорилується в клітинах, що уражені вірусом. Екскретується переважно нирками, на 70 % в активній формі.

Показання:

- інфекції, спричинені *Herpes simplex*: генітальний та лабіальний герпес;
- інфекції, спричинені *Varicella-Zoster virus* у пацієнтів зі збереженим імунітетом.

Противопоказання: див. пенцикловір.

Побічні реакції: диспепсії; нейротоксичність – біль голови, запаморочення, загальмованість.

Дозування: всередину – при лабіальному герпесі по 0,5 г кожні 12 год протягом 7 днів; при генітальному герпесі по 0,25 г кожні 8 год протягом 5-10 днів; при оперізувальному герпесі по 0,5 г кожні 8 год протягом 7 днів; при тривалій супресивній терапії рецидивних форм – по 0,25 г кожні 12 год протягом 2-3 міс.

Ідоксуридин (герпезил, герпетил, герплекс, дендрид, еманіл, ідексур, іду, ідувіран, ідуридин, керацид, левойодин, офтаніду, синміол, стоксил).

Аналог тимідину, вмонтовуючись у вірусну ДНК замість тимідину, робить ДНК дефектною і відповідно пригнічує вірусну реплікацію.

Показання: кератити герпетичної етіології.

Противопоказання: гіперчутливість, глибокі виразки рогівки, годування грудьми, супутнє застосування місцевих кортикостероїдів.

Побічні реакції: почервоніння, свербіж, набряк повік, фоточутливість.

Спосіб застосування: на початку лікування по одній краплі в інфіковане око, щогодини вдень і

кожні 2 год вночі. Для профілактики рецидивів потрібно продовжувати лікування ще протягом 3-5 днів.

Протицитомегаловірусні препарати

Фоскарнет (фоскавір)

Утворює неактивні комплекси з ДНК-полімеразою герпесвірусів, у т. ч. цитомегаловірусом. Застосовується переважно тоді, коли є ацикловіррезистентність. Менше ніж у 5 % пацієнтів відзначались стійкі до фоскарнету штами цитомегаловірусу. Біодоступність низька. Висока токсичність. Вводиться лише внутрішньовенно. Проникає крізь ГЕБ.

Показання: цитомегаловірусна інфекція: ретиніт, ураження легень, травного каналу (якщо не ефективний ганцикловір чи є до нього протипоказання);

- *H. simplex* інфекції, резистентні до ацикловіру;
- інфекції *Varicella-Zoster*, резистентні до ацикловіру.

Противопоказання: вагітність, період новонародженості.

Побічні реакції: місцеві: флебіт, тромбофлебіт; нефротоксичність: протеїнурія, ниркова недостатність, гострий тубулярний некроз, інтерстиціальний нефрит; порушення електролітного балансу; розлади травлення; нейротоксичність: у 25 % біль голови, галюцинації, депресія, тремор, судоми; гематотоксичність: анемія, гранулоцитопенія; гарячка; виразки на слизовій оболонці статевих органів.

Дозування внутрішньовенно: *H. simplex* інфекції: 80-120 мг/кг/добу в 2-3 введення протягом 7-21 дня; *Varicella-Zoster* інфекції: 120-180 мг/кг/добу в 2-3 введення протягом 7-14 днів; CMV інфекції: 180 мг/кг/добу в 3 введення протягом 14-21 дня.

Ганцикловір (цимевен)

У клітинах, уражених цитомегаловірусом чи герпесвірусами, перетворюється на активну форму – ганцикловір трифосфат, що пригнічує вірусну ДНК полімеразу. Порівняно з ацикловіром і його похідними значно токсичніший.

Показання:

- цитомегаловірусна інфекція: ретиніт, пневмонія, ураження травного каналу;
- профілактика цитомегаловірусної інфекції після трансплантації печінки, нирок, легень, серця, кісткового мозку.

Побічні реакції: спостерігаються часто і близько у третини пацієнтів вимагають відміни препарату: гематотоксичність: нейтропенія, тромбоцито-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

пенія; фактором ризику є СНІД, постійний контроль картини крові; нефротоксичність: ниркова недостатність, азотемія; фактором ризику є пацієнти після трансплантації; нейротоксичність: біль голови, загальмованість, психоз, енцефалопатія; місцеві: флебіти, препарат вводиться повільно, не швидше 1 год; розлади травлення; інші: висипка, гарячка, еозинофілія, підвищення активності печінкових ферментів.

Дозування: внутрішньовенно: 5 мг/кг кожні 12 год протягом 2-3 тиж., для профілактики: внут-

рішньовенно: 5-6 мг/кг/добу протягом 3 міс.; *per os* (після трансплантації печінки, нирок): по 1,0 г кожні 8 год під час їди протягом 3 міс.

Протигрипозні хіміопрепарати

Є три групи протигрипозних препаратів, що володіють доведеною клінічною ефективністю: блокатори M_2 -каналів (амантадин, ремантадин), інгібітори вірусної нейрамінідази (занамівір, озельтамівір) і синтетичні нуклеозиди (рибавірин, палівізумаб, табл. 2).

Таблиця 2

Основна характеристика протигрипозних хіміопрепаратів

Група	Препарат	Показання	Основні побічні реакції
Інгібітори розкриття вірусної оболонки та інгібітори нейрамінідази	Амантадин, ремантадин	Грип А	Розлади травної та нервової системи
	Озелтамівір	Грип А і В	Розлади травної системи і біль голови
	Занамівір		Бронхоспазм (рідко)
Біофармацевтичні препарати	<i>Інтерферон-α, пегільований інтерферон-α</i>	<i>Гепатити В і С</i>	Грипоподібні симптоми, анорексія та втома
	Рибавірин, палівізумаб	Респіраторно-синциціальна інфекція	Підвищення температури тіла, деякі прояви з боку травної системи

Примітка (тут і далі). Курсивом виділено інформацію про препарати, які використовуються і при інших захворюваннях.

На реальну ефективність будь-яких протигрипозних хіміопрепаратів можна розраховувати передусім за умови їх використання лише у перші 24-48 год від маніфестації клінічних проявів хвороби, причому їх дієвість прогресивно знижується вже з перших годин розвитку недуги. Крім того доведено, що чутливість вірусів грипу до існуючих протівірусних препаратів вибірково й не завжди достатня [4].

Слід зазначити, що застосування для лікування і профілактики грипу багатьох інших повсюднорекламованих препаратів, таких як арбідол, амбен, інгавірин, дибазол, оксолінова мазь, теброфен, флореналь, інтерферон у вигляді носових крапель і багатьох інших, не має достатніх підстав з погляду доказової медицини, оскільки їх ефективність не вивчалася в рандомізованих клінічних дослідженнях.

Блокатори M_2 -каналів

Механізм дії. Протівірусний ефект амантадину і ремантадину реалізується шляхом блокування особливих іонних M_2 -каналів вірусу грипу А, у зв'язку з чим порушується його здатність проникати в клітини і вивільняти рибонуклеопротеїд. Тим самим пригнічується найважливіша стадія реплікації вірусів. Оскільки препарати діють на ранній стадії

реплікації вірусу грипу А, то й ефект від їх застосування можливий тільки у разі профілактичного вживання (якщо епідемія зумовлена вірусом А, профілактична ефективність досягає 70-90 %) або за умови лікування в початковому періоді хвороби. Ремантадин також пригнічує арбовіруси, які є збудниками кліщового енцефаліту (рекомендується тільки його профілактичне призначення).

У процесі застосування можливий розвиток резистентності, частота якої до 5-го дня лікування може досягати 30 %.

Амантадин

Дози: внутрішньо 100 мг кожні 12 год, у пацієнтів старше 65 років – не більше 100 мг/добу. Дітям старшим 1 року: 5 мг/кг/добу (але не більше 150 мг) у 2 прийоми.

Ремантадин (ремавір, римантадин)

Дози. Для лікування грипу А у дорослих протягом першого дня – по 100 мг (2 таблетки) 3 рази на день, на другий та третій дні – по 100 мг 2 рази на день, на четвертий і п'ятий дні – по 100 мг 1 раз на день. Протягом першого дня захворювання можливе вживання по 3 таблетки 2 рази на день або 6 таблеток одноразово. Дітям віком від 7 до 10 років – по 50 мг (1 таблетка) 2 рази на день, від 11 до 14 років – по 50 мг 3 рази на день. Три-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

валість курсу лікування – 5 днів. Для профілактики грипу А призначають дорослим по 50 мг 1 раз на день. Курс – близько 30 днів.

Для профілактики енцефаліту вірусної етіології відразу після укусу кліща, але не пізніше 48 год, дорослим – по 100 мг 2 рази на день протягом 3 днів. В окремих випадках допустима профілактика кліщового енцефаліту (без укусу кліща) по 50 мг 2 рази на день протягом 15 днів.

Застереження! В окремих випадках прийом амантадину і ремантадину може супроводжуватися диспепсіями (біль у животі, порушення апетиту, нудота), а також порушеннями з боку центральної нервової системи (сонливість, безсоння, біль голови, запаморочення, порушення зору, дратливість, ейфорія, парестезії, тремор, судоми). Призначення їх вагітним, при годуванні грудьми, а також у дітей до 1 року украй небажане. У людей старше 65 років зростає ризик розвитку небажаних реакцій з боку травного каналу і нервової системи.

Амантадин і ремантадин послаблюють дію протипілептичних лікарських засобів. Їх токсичність зростає при поєднанні з антихолінергічними і антигістамінними препаратами, антидепресантами, похідними фенотіазину, алкоголем. Парацетамол та ацетилсаліцилова кислота зменшують ефективність ремантадину.

Інгібітори нейрамінідази

Механізм дії. При пригніченні нейрамінідази (сіалідази) – одного з ключових ферментів, що беруть участь у реплікації вірусів грипу А і В, порушується здатність збудників проникати в здорові клітини, гальмується вихід віріонів з інфікованої клітини і зменшується їх стійкість до інактивуючої дії слизистого секрету дихальних шляхів. Крім того, інгібітори нейрамінідази зменшують продукцію деяких цитокінів, перешкоджаючи розвитку місцевої запальної реакції і послаблюючи системні прояви вірусної інфекції.

Інгібітори нейрамінідази мають менше побічних ефектів, а резистентність виникає рідше (лише 2-5 %), ніж до амантадинів.

Озельтамівір (таміфлю)

Дози: внутрішньо дорослим і дітям старшим 12 років: для лікування – 0,075-0,150 г кожні 12 год протягом 5 днів. Лікування потрібно розпочинати в перший або другий день появи симптомів грипу. Допускається використання озельтамівіру з профілактичною метою.

Занамівір (реленза)

Дози: інгаляційно дорослим і дітям старшим 7 років: 100 мг кожні 12 год протягом 5 днів.

Застереження! Використання озельтамівіру може супроводжуватися диспепсіями (біль у животі, нудота, блювота, діарея), порушеннями з боку центральної нервової системи (біль голови, запаморочення, безсоння, загальна слабкість, ейфорія, загальмованість), а також катаральними явищами (закладеність носа, біль у горлі, кашель).

Занамівір може спричиняти ще й бронхоспазм (у пацієнтів з бронхіальною астмою або обструктивним бронхітом) і синусит.

Призначення цих препаратів під час вагітності або лактації допускається тільки у випадках крайньої необхідності – тільки тоді, коли очікувана перевага від їх застосування перевищує потенційний ризик для плоду або малюка [5].

Достатньої доказової бази щодо ефективності багатьох інших «противірусних» препаратів (арбідол, протеклазид, імунофлазид, аміксин, амізон, імунофлазид, гропрінозин, інгавірин, нуклекс та багато інших) немає.

Синтетичні нуклеозиди

Механізм дії: пригнічення синтезу РНК і ДНК вірусів за рахунок блокування синтезу гуанізинтрифосфату.

Рибавірин (верорибавірин, копегус, лівел, ребетол, рибавін, рибавірин медуна, рибамідил, рибарин).

Дози: дорослим по 0,2 г *per os* після їди 3-4 рази на добу протягом 5 днів. Дітям – 10 мг/кг/добу.

На сьогодні на різних стадіях клінічних випробувань перебуває ще ряд препаратів (табл. 3).

Таблиця 3

Перспективні препарати проти грипу

Препарат	Фірма-виробник	Механізм дії	Переваги порівняно з відомими препаратами	Примітка
1	2	3	4	5
CS-8958 (перамівір)	BioCryst Pharmaceuticals	Пригнічення нейрамінідази	CS-8958 – пролонгований препарат, який глибоко проникає в легені і залишається активним протягом тижня	Внутрішнє застосування перамівіру недостатньо ефективне. На сьогодні проходить багаточентрове плацебо-контрольоване клінічне випробування форма для в/в введення

1	2	3	4	5
Флудаза	NexBio	Блокування зв'язування вірусної частинки з клітиною	Флудаза блокує рецептор сіалової кислоти, який опосередковує проникнення вірусу в клітину, і тому ефективна відносно всіх штамів	Тривають клінічні випробування
G00101	Galenea	Активация РНК	Використовує ДНК для активації внутрішньоклітинного захисного механізму. Показана ефективність G001498 відносно штамів H5 і H7 вірусу пташиного грипу в дослідках на мишах	Тривають клінічні випробування
G001498	Alnylam Pharmaceuticals			
Ньюджин	AVI BioPharma	Блокування вірусних генів за допомогою антисмислової ДНК	Синтетичні ДНК-ланцюги зв'язуються з вірусною РНК і блокують її функціонування. Очікують, що препарат буде ефективним відносно більшості штамів	Тривають випробування на тваринах

ПРЕПАРАТИ РОЗШИРЕНОГО СПЕКТРУ

До таких препаратів належать інтерферони (ІФН), аналоги нуклеотидів і нуклеозидів (АН), а також інгібітори протеаз (ІП) вірусів.

Інтерферони

Інтерферон – це білкова молекула, яка є одним з цитокінів, сигнальних молекул, що відіграють важливу роль в роботі імунної системи. Могутнім індуктором синтезу ІФН є дволанцюжкова РНК, тому РНК-вмісні віруси активують синтез сильніше, ніж ДНК-вмісні.

В організмі людини виробляється близько 20 видів – ціла родина інтерферонів, які підрозділяють на два типи: I і II.

ІФН I типу – α , β , ω , тета – продукуються і секретуються більшістю клітин організму у відповідь на дію вірусів і деяких інших агентів. До ІФН II типу належить інтерферон- γ , який продукується клітинами імунної системи у відповідь на дію чужорідних агентів. α - і β -інтерферони зв'язуються з рецепторами α -інтерферону, тоді як γ -інтерферон – з іншими, але схожими рецепторами.

Найважливіші функції ІФН:

- антивірусна – через активацію синтезу ферментів та інгібіторів, що блокують початок трансляції, руйнують молекули іРНК та ін.;
- імуномодулювальна – впливають на фагоцитоз, кілерну активність, імунний апоптоз, експресію комплексу HLA та ін.;
- протипухлинна й радіопротективна.

ІФН видоспецифічні. Кожен біологічний вид, здатний до їх утворення, продукує свої унікальні

продукти, схожі за структурою й властивостями, але не здатні проявляти перехресний антивірусний ефект (тобто діяти в умовах організму іншого виду).

Механізм антивірусної дії. ІФН індують «антивірусний стан» клітини (резистентність до проникнення або блокада репродукції вірусів). Блокада репродуктивних процесів при проникненні вірусу в клітину обумовлена пригніченням трансляції вірусної мРНК. При цьому протівірусний ефект ІФН не спрямований проти конкретних вірусів, тобто ІФН не володіють вірусоспецифічністю. Це пояснює їх універсально широкий спектр антивірусної активності.

ІФН взаємодіє з інтактними, ще неінфікованими клітинами, перешкоджаючи репродуктивному циклу вірусів за рахунок активації клітинних ферментів (протеїнази). «Антивірусний стан» клітини розвивається протягом декількох годин після введення інтерферонів або індукції їх синтезу. При цьому протівірусна дія виявляється навіть при зараженні клітин інфекційними РНК. ІФН не проникають в клітини, а взаємодіють зі специфічними мембранними рецепторами (гангліозиди або аналогічні структури, що містять олігоцукри).

ІФН діють невибірково, блокуючи синтез не тільки вірусних, але й клітинних РНК і білків, що, ймовірно, і призводить до загибелі зараженої клітини. У змішаних культурах ІФН-чутливих та ІФН-резистентних клітин «антивірусний стан» чутливих клітин поширюється і на популяції резистентних клітин.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Спочатку препарати інтерферону отримували тільки з клітин донорської крові. Вони так і називались – лейкоцитарні інтерферони. В 1980 р. розпочалася епоха рекомбінантних, або генно-інженерних, інтерферонів. Їх виробництво стало значно дешевшим, а самі препарати – безпечнішими, оскільки не містять сторонніх домішок, а при їх виробництві не використовується донорська кров, яка може бути контамінована різними збудниками. У цілому лікувальний потенціал рекомбінантних ІФН значно вищий, ніж в аналогічних природних препаратів.

Для лікування хворих на гепатит С використовується переважно ІФН- α . Розрізняють «прості» («короткоживучі», «короткі») та пегільовані (пегінтерферон α -2a і пегінтерферон α -2b) інтерферони.

На жаль, «короткі» ІФН швидко руйнуються і виводяться, що необхідно коригувати частим (щоденним чи через 1-2 доби) парентеральним введенням. Тому концентрація лікувальної речовини у крові весь час «скаче». А для успішного й ефективного пригнічення реплікації вірусів в організмі дуже важливо, щоб концентрація ІФН весь час утримувалася на стабільно високому рівні. Тому, при використанні «коротких» ІФН багато вірусів виживають навіть після тривалого терміну терапії. Зазначені препарати часто спричиняють небажані побічні ефекти. Зокрема вони володіють мієло-, нейро-, кардіо-, ентеротоксичністю, а також здатні ініціювати вироблення аутоантитіл проти щитоподібної залози та й проти самих ІФН.

«Короткі» інтерферони в ЄС і США практично не застосовуються, проте у нас, через їх відносно меншу ціну, використовуються досить часто. У терапії гепатиту С застосовують обидві форми «коротких» ІФН- α : інтерферон α -2a та інтерферон α -2b (що розрізняються однією амінокислотою). Асортимент «коротких» ІФН досить широкий. Вони випускаються багатьма виробниками під різними назвами.

Дія усіх цих препаратів майже ідентична. Залежно від вмісту амінокислот є інтерферони α -2a та α -2b, які суттєво не відрізняються. Різниця у ціні часто суттєва, що зумовлено передусім популярністю і досвідом клінічного застосування.

Інтерферон α -2a (альвірон, віферон, реаферон, роферон-А та ін.).

Форми випуску: флакони і ампули по 1, 3, 9 і 18 млн МО порошку для приготування розчину для ін'єкцій.

Інтерферон α -2b (альтевір, альфарекін, альфарона, біоферон, еберон, інтераль, інтрон-А, лаферобіон, лаферон, реальдирон та ін.).

Форми випуску: флакони і ампули по 1, 3, 5, 6, 10 млн МО порошку для приготування розчину для ін'єкцій.

Оскільки інтерферони руйнуються в травному каналі, то застосовуються вони лише парентерально. Внутрішньом'язове введення забезпечує 80 % біодоступність. Максимальна концентрація в крові – через 3-4 год. Період напіввиведення – 2-4 год.

Показання:

- хронічний гепатит В за наявності реплікації вірусу і підвищеного рівня трансаміназ;
- гострий гепатит С;
- хронічний гепатит С (HCV РНК в сироватці крові), підвищений рівень трансаміназ.

Усі *побічні реакції* поділяються на ранні (відразу після призначення) та пізні (виникають на 2-6-ий тиж. терапії, стають причиною відміни інтерферонів).

Ранні: грипоподібний синдром із підвищенням температури тіла, міалгією, болями в очних яблуках. Як правило, він зникає після 4-5-ї ін'єкції і не потребує відміни чи зниження дози.

Пізні: гематотоксичність – анемія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз; нейротоксичність – сонливість, депресія, рідко судоми; кардіотоксичність – аритмії, транзиторна кардіоміопатія, артеріальна гіпотензія; аутоімунний тиреоїдит; гіперліпідемія; алопеція, шкірні висипання.

Противпоказання

Абсолютні: психоз (на момент лікування чи в анамнезі); тяжка депресія; нейтропенія чи тромбоцитопенія; тяжка патологія серця; декомпенсований цироз печінки; неконтрольовані судоми; трансплантація органів (крім печінки).

Відносні: аутоімунні захворювання; неконтрольований діабет.

На зміну «коротким» прийшли пегільовані (з пролонгованою активністю) ІФН, які сконструйовані особливим чином: завдяки додатковій молекулі – бісмонетоксиполіетиленгліколю (ПЕГ), кон'югованої з білком рекомбінантного інтерферону- α , вони надовго «зависають» у кров'яному руслі людини і можуть ефективно й стабільно пригнічувати розмноження вірусів. Ця особливість пегільованих ІФН дозволяє вводити їх тільки раз на тиждень. Антитіла до ПЕГ ІФН не утворюються, небажана побічна дія дещо зменшується, а ефективність лікування значно зростає. Щоправда,

зазначені препарати значно дорожчі, ніж «короткі» ІФН. В Україні зареєстровані тільки 2 пегільовані препарати: ПЕГ-інтерферон- α 2a (пегасис) та ПЕГ-інтерферон- α 2b (пегінтрон).

Пегінтерферон α 2a (пегасис)

Шприц-ручки по 135 та 180 мкг.

Застосування – при хронічному гепатиті В чи С. Монотерапія – 180 мкг/тиж. протягом 48 тиж. Комбінована терапія при хронічному гепатиті С:

- генотип 1, 4 – 180 мкг/тиж.+рибавірин 1000-1200 мг/день протягом 48 тиж.,
- генотип 2, 3 – 180 мкг/тиж.+рибавірин 800 мг/день протягом 24 тиж.

Пегінтерферон α 2b (пегінтрон)

Флакони по 50, 80 и 100 мкг порошку для приготування розчину для ін'єкцій.

Застосування – при хронічному гепатиті С. Монотерапія – 1 мкг/кг/тиж. протягом року. Комбінована терапія: 1,5 мкг/кг/тиж. (+рибавірин 800-1400 мг залежно від маси тіла), генотип 1: лікування триває 48 тиж.; генотип 2/3: лікування триває 24 тиж.

Аналоги нуклеотидів і нуклеозидів

Відносно новим напрямом противірусної терапії є використання препаратів прямої противірусної дії з групи аналогів нуклеотидів і нуклеозидів. У механізмі дії АН важливу роль відіграють ферменти підкласу фосфотрансфераз (кінази), що каталізують перенесення кінцевої фосфатної групи нуклеозидтрифосфатів. Відбувається фосфорилування активної речовини препарату з утворенням сполуки, здатної конкурувати з природним субстратом; у результаті аналог вбудовується в ДНК (РНК) вірусу. Інкorporація аналога в певні ділянки нуклеїнової кислоти приводить до розриву ланцюга і припинення реплікації. Противірусна активність аналога нуклеот(з)иду визначається рівнем його конкуруючої активності.

Рибавірин (верорибавірин, копегус, лівел, ребетол, рибавін, рибавірин медуна, рибамідил, рибарин) – аналог гуанозину. Попри широке і практично обов'язкове використання у комплексній терапії хворих на хронічний гепатит С (ХГС), досі вивчений недостатньо. Як конкурентний інгібітор зменшує вміст внутрішньоклітинного пулу гуанозину трифосфату, опосередковано впливаючи на синтез вірусних нуклеїнових кислот.

Ламівудин – АН, зареєстрований в Україні для лікування хворих на хронічний гепатит В (ХГВ). Є аналогом дезоксицитидину. Під впливом клітинних кіназ перетворюється в ламівудину трифос-

фат. Конкуруючи з ендogenousним субстратом, пригнічує ДНК-полімеразу вірусу гепатиту В (ВГВ).

Інші АН, які використовуються для лікування хворих на ХГВ.

Адефовір – аналог аденозинмонофосфату. Під впливом клітинних кіназ фосфорилує з утворенням адефовіру дифосфату. Конкуруючи з природним субстратом, вбудовується в ДНК ВГВ, порушуючи її синтез.

Ентекавір – вуглеводний аналог 2-дезоксигуанозину. Фосфорилує з утворенням активного трифосфату. Пригнічує реплікацію вірусу на різних її етапах: інгібує праймінг полімерази і зворотну транскриптазу пригеномної ДНК.

Телбівудин – аналог тимідину. Фосфорилує в активну форму трифосфату. Телбівудин-5'-трифосфат, конкуруючи з тимідин-5'-трифосфатом, що входить у структуру вірусної ДНК, обриває її ланцюжок і пригнічує реплікацію вірусу.

Тенофовір – аналог аденозин-5'-монофосфату. За механізмом дії близький до адефовіру, проте краще переноситься, що дозволяє призначати його в більшій дозі (300 мг/добу проти 10 мг/добу) і відповідно ефективніший. Зареєстрований в Україні для лікування ще й ВІЛ-інфекції під назвою *віреад* [5].

Нові аналоги нуклеот(з)идів

На сьогодні закінчують клінічні випробування (III фаза дослідження) 2 нові препарати для лікування хворих на ХГВ: *емтрицитабін* і *клевудин*. На етапі доклінічних випробувань (II фаза дослідження) перебувають ще *прадефовір*, *ремофовір* і *валторцитабін*.

Застереження! У процесі терапії АН виникають мутації певних генів вірусу, унаслідок чого ВГВ стає резистентним до противірусної дії окремих препаратів. АН суттєво відрізняються за здатністю спричиняти мутації, що призводять до розвитку резистентності до окремих препаратів. Найчастіше резистентність виникає до ламівудину (до 71 %), дещо рідше – до адефовіру (до 29 %), телбівудину (до 22 %), майже не розвивається до ентекавіру і тенофовіру (<1 %) [6]. Потенційно кожен випадок ВГВ-інфекції має варіант, стійкий до того чи іншого препарату. Для практичної медицини: попередній скринінг пацієнтів на мутації медикаментозної резистентності ВГВ необхідний для вибору оптимального препарату.

Точна тривалість лікування хворих на ХГВ АН не визначена. Видалення з організму закритої кільцеподібної ДНК ВГВ можливе тільки після загибелі гепатоцитів, а репродукція вірусів відбу-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

вається набагато швидше, ніж руйнування інфікованих клітин, тим більше, що заражена більшість гепатоцитів. Тому немає підстав очікувати швидкого ефекту. Терапія продовжується роками й досі вирізняється украй низькою ефективністю.

Інгібітори протеази

На сьогодні у США і країнах ЄС затверджена нова схема високоактивної трьохкомпонентної терапії хворих на ХГС (1-й генотип HCV) із застосуванням ПЕГ-інтерферону, рибавірину й одного з інгібіторів протеази – боцепревіру або теллапревіру.

Зокрема **боцепревір** призначається після 4-тижневої терапії ПЕГ-інтерфероном і рибавірином («вступна фаза») у дозі 800 мг 3 рази на добу під час їди. HCV RNA досліджується на 4-, 8- і 12-ий тижні лікування. Якщо HCV RNA не виявляється, то лікування боцепревіром триває тільки 24 тижні (загальна тривалість терапії – 28 тижнів).

Прогнозується, що в осяжному майбутньому від застосування інтерферонів при хронічних гепатитах В, С, D зовсім відмовляться, на зміну яким придуть тільки новітні аналоги нуклеот(з)идів та інгібітори протеази.

Антиретровірусні хіміопрепарати

Антиретровірусні препарати (АРВП) застосовують для терапії і профілактики ВІЛ-інфекції.

Загальні показання до застосування АРВП.

- Лікування інфекції, викликані ВІЛ-1 і ВІЛ-2 (зидовудин, ставудин, диданозин, ламівудин, абакавір). Профілактика перинатальної ВІЛ-інфекції (зидовудин). Хіміопротекція ВІЛ-інфекції у новонародженого (зидовудин). Хіміопротекція парентерального зараження ВІЛ (зидовудин, ставудин, диданозин, ламівудин, абакавір).

Залежно від принципу дії АРВП поділяють на класи (табл. 4):

інгібітори зворотної транскриптази:

- нуклеозидні/нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ (НІЗТ) – **тенофовір, зидовудин, диданозин, ламівудин, ставудин, абакавір, емтрицитабін;**

- нунуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ (ННІЗТ) – **ефавіренц, невірапін, етравірін;**

- інгібітори протеази ВІЛ (ІП) – **атанавір, лопінавір, дарунавір, фосампренавір, саквінавір;**

- інгібітори інтегрази (ІІ) – **ралтегравір (GS9137) і елвітегравір (MK-0518);**

- інгібітори злиття/проникнення (ІЗ) – **енфувіртид.**

Рішення про початок антиретровірусної терапії (АРТ) повинно базуватися на результатах двох

вимірювань числа лімфоцитів CD4, зроблених з інтервалом не менше 7 днів, оскільки цей показник сам по собі схильний до коливань. За наявності у пацієнта гострого інтеркурентного захворювання повторний підрахунок лімфоцитів CD4 проводять тільки після його лікування. Пацієнтам з опортуністичними інфекціями потрібно починати АРТ незалежно від числа лімфоцитів CD4. Для того, щоб терапія впродовж тривалого часу була ефективною, необхідно суворе дотримання призначеної схеми лікування, починаючи з першого дня – щоденний прийом усіх препаратів в призначених добових дозах протягом всього часу лікування.

Для схем АРТ першого ряду рекомендується комбінація двох НІЗТ з ефавірензом. Якщо цей препарат використовувати не можна, його замінюють на посилений ритонавіром ІП або невірапін; прийнятна заміна ефавірензу на третій НІЗТ або ралтегравір. Одним з двох НІЗТ має бути ламівудин або емтрицитабін, які володіють подібною ефективністю і не мають клінічно значущих побічних ефектів; ці препарати взаємозамінні. Другим НІЗТ має бути один з п'яти препаратів: тенофовір > абакавір > зидовудин > диданозин і ставудин. Переваги тенофовіру і абакавіру – краща переносність і кращий профіль медикаментозної резистентності. Використання абакавіру дає надалі більший вибір НІЗТ для комбінації з ІП у схемах другого ряду, якщо схема першого ряду втрапить ефективність. Обидва препарати приймають 1 раз на добу (на відміну від аналогів тимідину, що вимагають дворазового вживання). Недоліками цих препаратів є висока ціна, проблеми з доступністю і труднощі ліцензування.

Інші НІЗТ та інші комбінації не рекомендуються для АРТ першого ряду (наприклад, комбінація тенофовіру з диданозином). Такі комбінації суворо протипоказані: зидовудин і ставудин; ламівудин і емтрицитабін; диданозин і ставудин, особливо у вагітних.

Якщо схема АРТ першого ряду неефективна, рекомендується перевести пацієнта на схему другого ряду, змінивши всі АРВП. Як оптимальне рішення рекомендують посилені ритонавіром ІП, доповнені двома НІЗТ (попередньо визначають медикаментозну стійкість збудника до препаратів). Заміняють, як мінімум, два препарати.

Різні препарати пригнічують вірус на різних стадіях життєвого циклу. Деякі препарати включають відразу два або три противірусні середники одного або різних класів.

Основна характеристика антиретровірусних препаратів [7]

Група	Препарат	Показання	Основні побічні реакції
Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази	Абакавір, диданозин, емтрицитабін, ламівудин, ставудин, тенофовір, зидовудин	В основному ВІЛ-інфекція, в комбінації з іншими АРВП. Ламівудин також використовують у лікуванні хворих на гепатит В	Розлади травної, нервової, кістково-м'язової, кровотворної систем; метаболічні порушення, включаючи панкреатит; ураження печінки і шкіри, лактозний ацидоз, ліподистрофія
	<i>Адефовір, дипівоксил, ентекавір, телбівудин</i>	<i>Гепатит В</i>	
Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази	Ефавіренз, невірапін	ВІЛ-інфекція, як правило, в комбінації з іншими АРВП	Розлади травної, нервової, кістково-м'язової, кровотворної систем; метаболічні порушення, включаючи панкреатит; ураження печінки і шкіри, ліподистрофія. Ефавіренз тератогенний
Інгібітори протеази	Ампренавір, атазанавір, дарунавір, фозампренавір, індинавір, лопінавір, нелфінавір, ритонавір, саквінавір, тимпренавір	ВІЛ-інфекція, як правило, в комбінації з іншими АРВП	Розлади травної, нервової, кістково-м'язової, кровотворної систем; метаболічні порушення, включаючи панкреатит; ураження печінки і шкіри
Інгібітори злиття ВІЛ з клітиною хазяїна	Енфурвітид	ВІЛ-інфекція, як правило, в комбінації з іншими АРВП	Розлади нервової, травної системи та ураження шкіри
Інгібітори інтегрази	Рателгравір	ВІЛ-інфекція (рефрактерна до інших препаратів)	В основному розлади травної системи та метаболічні розлади
Антагоністи хемокінових рецепторів (CCR5)	Маравірок	ВІЛ-інфекція (CCR5 залежна)	Розлади травної та нервової системи

Нуклеозидні/нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази

В основі структури всіх НІЗТ лежить один з аналогів природного нуклеозиду (тимідин, аденін, цитидин або гуанін), що обумовлює загальну властивість метаболітів кожного з препаратів блокувати зворотну транскриптазу ВІЛ (*зворотна транскриптаза – РНК-залежна ДНК-полімераза, що використовує молекули РНК як матрицю для синтезу комплементарного ланцюга ДНК; називається так тому, що більшість процесів транскрипції в живих організмах відбуваються в іншому напрямку, а саме, з молекули ДНК синтезується РНК-транскрипт*) і вибірково пригнічувати реплікацію вірусної ДНК. Під дією відповідних ферментів препарати метаболізуються з утворенням трифосфатів, які і проявляють фармакологічну активність. Здатність препаратів цієї групи пригнічувати зворотну транскриптазу ВІЛ у сотні разів вища, ніж здатність пригнічувати ДНК-полімеразу людини. НІЗТ активні

в інфікованих ВІЛ Т-клітинах і макрофагах, пригнічують ранні стадії життєвого циклу вірусу.

Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ

До групи ННІЗТ належать *невірапін, ефавіренз, етравірін*. Вони активні відносно гостро інфікованих клітин. Механізм дії полягає в безпосередньому блокуванні ЗТ і пригніченні життєвого циклу вірусу на ранніх стадіях. ННІЗТ не є проліками, їм не потрібно метаболізуватися для того, щоб стати активними, – варто просто потрапити до клітини. В результаті блокування ЗТ зв'язується з набагато меншою кількістю нуклеотидів і таким чином гальмується весь процес синтезу ДНК. Головна проблема ННІЗТ – формування перехресної резистентності. Достатньо всього однієї мутації, щоб виключити з АРТ цілу групу препаратів ННІЗТ. Більш того, резистентність розвивається дуже швидко, що пов'язано з тривалим періодом напіввиведення препаратів. Затримуючись надов-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

го в організмі, ННІЗТ провокують мутації вірусу. Відомо, що навіть один пропуск прийому препарату може призвести до появи мутації. ННІЗТ надійно увійшли до схем першого ряду, проте зростає і первинна резистентність до цієї групи препаратів (чим довше людина приймає ННІЗТ, тим більше виникає резистентних штамів, які можуть передаватися статевим партнерам).

Всі ННІЗТ метаболізуються ферментами печінки, тому навантаження на печінку істотно зростає, що може призвести до виникнення токсичного гепатиту. Одним з найважливіших побічних ефектів ННІЗТ є гепатит у разі застосування невірального і токсична дія на центральну нервову систему ефавіренца.

Інгібітори протеази ВІЛ

До інгібіторів протеази ВІЛ належать **нелфінавір, ритонавір, атазанавір, фосампренавір, дарунавір** [5, 8].

Механізм дії. Протеаза ВІЛ – фермент, необхідний для протеолітичного розщеплення поліпротеїнових попередників вірусу на окремі білки, що входять до складу ВІЛ. Розщеплення вірусних поліпротеїнів украй важливе для дозрівання вірусу, потрібного для інфікування. ІП блокують активний центр ферменту і порушують утворення білків вірусного капсиду. Препарати цієї групи пригнічують реплікацію ВІЛ, зокрема при резистентності до інгібіторів зворотної транскриптази, в результаті чого формуються незрілі вірусні частинки, нездатні до інфікування інших клітин.

Інгібітори інтегрази

Клас інгібіторів інтегрази ВІЛ на сьогодні представлений двома препаратами: ралтегравіром (GS9137) і елвітегравіром (МК-0518). Механізм дії полягає в блокуванні вбудовування вірусної ДНК в ДНК клітини-хазяїна (блокує етап інтеграції ДНК). До переваги цієї групи належить добра переносність, проте поки що даних про токсичні ефекти зібрано дуже мало. Крім того, доведена перехресна резистентність ВІЛу до препаратів цієї групи.

Інгібітори злиття/проникнення

Таким препаратом є **енфувіртид**. Механізм дії: препарат, специфічно зв'язуючись з глікопротеїдом gp41 ВІЛ-1 поза клітиною і пригнічуючи його структурне реаранжування, блокує проникнення вірусу всередину клітини. Не потребує внутрішньоклітинної активації. Противірусна активність обумовлена взаємодією з іншою повторюваною семиразовою ділянкою HR1 у природному gp41 на поверхні вірусу. Використовують тільки в комбінації з іншими АРВП.

Основні побічні ефекти АРВП

Загальні: нездужання, втомлюваність, гарячка, грипоподібний синдром, задишка, кашель, больовий синдром різної локалізації, астения.

З боку центральної і периферичної нервової системи, психічної сфери: біль голови, запаморочення, безсоння, парестезії, сонливість, судоми, зниження швидкості мислення, тривога, депресія; **системи кровотворення:** анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, апластична анемія; **травної системи:** нудота, блювання, порушення смаку, діарея, біль у животі, метеоризм; **шкіри і її придатків:** свербіж, висипання, пігментація нігтів і шкіри, кропив'янка, підвищене потовиділення; **серцево-судинної системи:** кардіоміопатія, **дихальної системи:** кашель; **опорно-рухового апарату:** міалгія, міопатія; **сечовидільної системи:** прискорене сечовипускання; **ендокринної системи та обміну речовин:** гінекомастія, молочнокислий ацидоз.

Окремою темою є дослідження противірусної активності «імунотропних» препаратів (численних так званих імуностимуляторів та імуномодуляторів). Мода на зміцнення імунітету прийшла відносно недавно, але спричинила справжній стрибок у виробництві імуноукріплюючих засобів. Немає сенсу зупинятися на кожному з них детально: сама концепція необхідності їх створення береться під сумнів. Річ у тому, що імунна система людини нестабільна. Способів визначення її ефективності в окремий момент не придумано, як, втім, і способів її спрямованої корекції [9]. Попри те, що виробники «імуностимуляторів» та «імуномодуляторів» декларують практично універсальну противірусну активність, нібито обумовлену посиленням неспецифічної та специфічної опірності організму, лише поодинокі дослідження, присвячені «імунотропним» препаратам, повною мірою відповідають принципам доказової медицини і належать до найвищого ступеня доказовості (рівень А) [9-11]. Тому, на наше переконання, самостійне значення такої «імуноорієнтованої противірусної терапії» відсутнє, а допоміжне – сумнівне. Виняток – індуктори інтерферону й вакцини (анатоксини), які діють на конкретні збудники чи їх токсини опосередковано.

Узагальнюючи представлені результати, слід підкреслити, що соціальне замовлення на противірусні препарати було сформоване десятки років тому. І сучасна медицина має в своєму розпорядженні певний арсенал засобів боротьби з герпесом, грипом, гепатитами В, С і D, ВІЛ-інфекцією/

СНІДом. Однак для лікування так званих «малих» інфекцій (краснуха, кір, епідемічний паротит та ін.) ефективних протівірусних засобів досі немає.

Література

1. Чуви́ров Г.Н. Актуальные вопросы противовирусной терапии / Г.Н. Чуви́ров, Т.П. Маркова // Русс. мед. журн. – 2002. – № 3. – С. 115-118.
2. Beers M.H. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy / M.H. Beers, R. Berkow. – New York: Rahway Merck Research Laboratories, 1999. – 322 p.
3. Spickett G. Oxford Handbook of clinical Immunology / G. Spickett. – New York: Oxford University Press Inc., 1999. – 460 p.
4. Лоуренс Д.Р. Клиническая фармакология / Д.Р. Лоуренс, П.Н. Бенитт. – М.: Медицина, 1991. – 380 с.
5. МОЗ України. Довідник лікарських засобів (електронний ресурс): випуск шостий. – Київ, 2012. – <http://pharma-center.kiev.ua>
6. Вирусные гепатиты в схемах, таблицах и рисунках / [Б.А. Герасун, Р.Ю. Грицко, А.Б. Герасун и др.]. – Львов: Кварт, 2012. – 122 с.
7. Rang & Dale's Pharmacology, 7th Edition. – <http://www.us.elsevierhealth.com/Veterinary-Medicine/Pharmacology/book/9780702034718/Rang-and-Dales-Pharmacology/>
8. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків. – Затверджено наказом МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р.: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=11177>
9. 7 видов лекарств с мифическим действием. – <http://medpred.ru/7-vidov-lekarstv-s-mificheskim-deiystviem.html>

10. Новые аспекты применения иммуномодулирующей терапии у пациентов из групп риска / [Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников, В.А. Ревякина и др.] // Поликлиника. – 2007. – № 6. – С. 95-98.

11. Иммуноориентированная терапия при инфекционных заболеваниях в педиатрии / [Э.Н. Симованьян, Л.В. Осидак, В.Н. Тимченко и др.] // Там же. – 2007. – № 1. – С. 58-61.

MODERN CAUSAL ANTIVIRAL DRUGS

V.S. Kopcha, N.H. Zavidnyuk, N.A. Nychyk, K.M. Leheza, I.S. Ishchuk, V.P. Borak

SUMMARY. The basic information about the modern causal antiviral drugs is presented. Their division into antiherpethetical, anticytomegaloviral, antiinfluenza, drugs of extended-spectrum and antiretroviral also is shown. Within each group discussed properties, mechanism of action, toxicity.

Attention is focused on a relatively short tail arsenal of drugs, because now there are effective means only against herpes, influenza, hepatitis B, C and D, HIV-infection/AIDS. For the treatment of so-called «minor» infections (rubella, measles, mumps, etc.) effective antiviral agents still absent.

Key words: antiviral chemotherapy.

Отримано 20.12.2012 р.

© Бондаренко А.М., 2013
УДК 616.36-002.14-022.7:578.891-085.275.4

А.М. Бондаренко

АНТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ ЦИКЛОФЕРОНУ В ЕТІОТРОПНІЙ ТЕРАПІЇ ГЕПАТИТУ С

Центр діагностики і терапії інфекційних хвороб, ОКЗ «Криворізька інфекційна лікарня № 1»

Наведено дані про особливості протівірусної та імуномодулюючої терапії вірусних гепатитів. Особлива увага приділена застосуванню інтерферонів та індукторів інтерфероногенезу у вигляді монотерапії та у комбінації з антивірусними хіміопрепаратами. Проведено порівняльний аналіз ефективності інтерферонів та індукторів інтерфероногенезу в терапії гепатиту С. Розроблені тактика і критерії оптимальної терапії препаратами інтерферонів та індукторами інтерфероногенезу.

Ключові слова: інтерферони, індуктори інтерфероногенезу, лікування, вірусні гепатити.

Основною етіотропної терапії вірусних гепатитів (ВГ) вже протягом 20 років залишаються рекомбінантні інтерферони (ІНФ). В останні роки широко впроваджені в практику пролонговані пегільовані ІНФ (ПЕГ-ІНФ), які дозволяють досягати постійно високого та у край високого рівня ІНФ у тканинах пацієнта. Але, незважаючи на досить високу ток-