

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГИИ

Н. А. Бизунок, А. В. Гайдук

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2016

УДК 615.281.8 (075.8)
ББК 52.81 я73
Б59

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 17.02.2016 г., протокол № 6

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. А. В. Хапалюк; канд. мед. наук, доц. Ю. Л. Горбич

Бизунок, Н. А.

Б59 Противовирусные средства : учеб.-метод. пособие / Н. А. Бизунок, А. В. Гайдук. –
Минск : БГМУ, 2016. – 52 с.

ISBN 978-985-567-556-4.

Содержатся сведения о строении и жизненном цикле вирусов, представлена классификация противовирусных средств, описана их фармакокинетика и фармакодинамика, области применения, побочные эффекты. Приведены задания для самостоятельной работы студентов.

Предназначено для студентов 4-го курса фармацевтического факультета, 3-го курса лечебного, педиатрического, военно-медицинского и медико-профилактического факультетов.

УДК 615.281.8 (075.8)
ББК 52.81 я73

ISBN 978-985-567-556-4

© Бизунок Н. А., Гайдук А. В., 2016
© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2016

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятий: 3 ч.

Вирусные заболевания являются одной из важнейших медицинских и социальных проблем XXI в. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции занимают первое место среди причин заболеваемости в мире. Ежегодно заболевает до 500 млн человек, из них 2 млн умирают. Более 90 % взрослого населения инфицировано вирусом простого герпеса 1-го типа, более 70 % — цитомегаловирусом, при этом у 75 % инфицированных в течение жизни происходит рецидив заболевания. Вирусом иммунодефицита человека инфицировано более 40 млн человек, ежегодно умирает 3 млн, ежедневно заражается 14 тыс. человек. ВИЧ передается от матери к ребенку при рождении в 30–50 % случаев (трансплацентарно или при прохождении через родовые пути), при грудном вскармливании — в 75 % случаев.

Знания о современном арсенале противовирусных средств, механизмах их действия, фармакокинетических характеристиках, принципах применения и последствиях использования являются необходимым базисом для эффективной и безопасной фармакотерапии вирусных заболеваний, значение которой трудно переоценить в условиях эпидемиологического неблагополучия.

Цель занятия: приобрести специальные знания о фармакокинетике и фармакодинамике современных противовирусных средств, областях их применения, побочных и токсических эффектах.

Задачи занятия:

1. Рассмотреть особенности вируса как фармакодинамической мишени и ознакомиться с проблемами фармакотерапии вирусных инфекций.

2. Изучить арсенал современных противовирусных средств, принципы их действия.

3. Изучить фармакодинамические и фармакокинетические свойства, принципы применения, побочные и токсические эффекты средств для лечения гриппа, респираторной синцитиальной, герпетической и цитомегаловирусной инфекций, инфекции, вызванной ВИЧ; а также углубить знания об интерферонах и интерферонгенах.

4. Ознакомиться с принципами действия вируцидных средств местного действия, противовирусных гамма-глобулинов, ингибиторов синтеза поздних вирусных белков и самосборки вируса.

5. Закрепить навыки по составлению рецептов и выписыванию противовирусных средств в различных лекарственных формах (прил. 1).

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Особенности вируса как фармакодинамической мишени противовирусных средств*.

2. Жизненные циклы ДНК- и РНК-содержащих вирусов с позиций фармакотерапии вирусных инфекций*.

* Для студентов, обучающихся по специальности «Фармация».

3. Классификация противовирусных средств.
4. Противогриппозные средства: классификация, молекулярные механизмы действия, фармакокинетические и фармакодинамические особенности, показания к применению, побочные и токсические эффекты.
5. Средства, применяемые при респираторной синцитиальной вирусной инфекции: классификация, молекулярные механизмы действия, фармакокинетические и фармакодинамические особенности, показания к применению, побочные и токсические эффекты.
6. Средства для лечения герпетической инфекции: классификация, молекулярные механизмы действия, фармакокинетические и фармакодинамические особенности, показания к применению, побочные и токсические эффекты.
7. Средства для лечения цитомегаловирусной инфекции: классификация, молекулярные механизмы действия, фармакокинетические и фармакодинамические особенности, показания к применению, побочные и токсические эффекты.
8. Антиретровирусные средства: классификация, молекулярные механизмы действия, фармакокинетические и фармакодинамические особенности, показания к применению, побочные и токсические эффекты.
9. Механизмы противовирусного действия и принципы применения интерферонов.
10. Вируцидные средства местного действия.

РОЛЬ ВИРУСОВ В ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, только острые вирусные инфекции ежегодно уносят жизни от 10 до 14 млн человек. Статистика должна быть дополнена миллионами больных, погибающих от ряда злокачественных процессов, болезней центральной нервной системы, сердца, печени, мочеполовой системы.

В настоящее время описано более 300 вирусов, патогенных для человека, которые объединены в 30 семейств и 51 род. Они могут вызывать различные эпидемические процессы: от спорадических заболеваний и эпидемических вспышек (вирусы гепатитов) до эпидемий (вирусы лихорадок денге, желтой, Западного Нила и др.) и пандемий (вирусы гриппа, оспы, полиомиелита, ВИЧ). Вирус является патогенным в случае его способности инфицировать хозяина и вызывать симптомы болезни, которая может иметь клинически манифестные, стертые или инapparантные формы. Последние представляют наибольшую эпидемическую опасность и обеспечивают стабильность эндемических очагов инфекции.

Вирусы могут инфицировать хозяина через эпителий пищеварительного или респираторного трактов, кожные покровы и слизистые оболочки,

а также в результате гемотрансфузий, трансплантации органов, грудного вскармливания, трансплацентарно.

Поражение респираторного тракта с развитием локальных (риновирус или вирус парагриппа) или системных инфекционных процессов (вирус гриппа субтипов H1N1, H5N1, энтеровирусы, аденовирусы и др.) могут вызывать более 100 вирусов, принадлежащих к 8 семействам. Желудочно-кишечный тракт поражают более 200 возбудителей, относящихся к 13 семействам ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Одни из них ограничиваются репликацией без клинической симптоматики, другие, например полиовирусы, используют желудочно-кишечный тракт в качестве входных ворот, третьи — аденовирусы, ротавирусы — реплицируясь в эпителии желудочно-кишечного тракта, вызывают его деструкцию и диспептические расстройства различной степени тяжести.

Ряд вирусов поражают кожные покровы (ВПГ 1-го и 2-го типов, вирусы папилломы, оспы, ветряной оспы, кори, краснухи, многих арбовирусных инфекций), половые органы (ВПГ 2-го типа, паротита), а при развитии виремии вызывают генерализацию инфекции, нередко с летальным исходом. Вирусы Коксаки В вызывают миокардит и перикардит; вирусы краснухи и карельской лихорадки служат причиной артритов; ВПГ 1-го типа, некоторые аденовирусы, вирусы кори, краснухи, болезни Ньюкасла, ЕСНО 9, 16 (Enteric Cytopathic Human Orphan) — конъюнктивитов и кератитов. Очень велико значение в патологии печени передающихся парентерально вирусов гепатитов В, С, D, G. Ежегодно в мире инфицируется около 50 млн, погибает 15 млн, приблизительно 3 млрд человек являются носителями того или иного штамма вирусов гепатита.

Исключительно острой является проблема вновь возникающих (англ. *emerging-reemerging*) инфекций, борьба с которыми на этапе их возникновения трудна или невозможна. Они способны вызывать чрезвычайные эпидемические ситуации. К таким инфекциям относятся, в частности, карельская лихорадка, лихорадка Западного Нила, ВИЧ-инфекция, энцефалиты, вызванные вирусами Хендра и Нипах, пандемический грипп А, вызванный высоковирулентными субтипами H5N1 и H1N1.

Создание эффективных средств и стратегий борьбы с вирусными инфекциями является одной из приоритетных задач экспериментальной медицины, вирусологии и фармакологии. К началу XXI в., несмотря на все усилия ученых, в этой области были достигнуты достаточно скромные результаты в сравнении, например, с антибактериальной фармакотерапией.

Прежде чем перейти к обсуждению противовирусных средств, необходимо обратиться к основам вирусологии, которые позволят глубже ознакомиться с главными проблемами лечения вирусных инфекций, современными способами их решения, путями создания новых средств и стратегий антивирусной фармакотерапии.

СТРОЕНИЕ И ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ВИРУСОВ

Строение вирусов. Вирусы являются строгими внутриклеточными паразитами на генетическом уровне, широко распространенными среди царств животных от архей до позвоночных. У вирусов нет собственного обмена веществ, в качестве источника энергии они используют клетку-хозяина. Вирусы обладают гено- и фенотипической наследственностью и изменчивостью и подчиняются всем законам популяционной генетики. Вирусам свойственен определенный круг хозяев, узкий в одних случаях и широкий в других, за счет чего каждый вирус занимает определенную экологическую нишу. Эволюция вирусов происходит чрезвычайно быстрыми темпами, на порядок превышающими эволюцию других организмов. Существенные изменения в геноме могут происходить молниеносно в случае появления реассортантов у вирусов с сегментированным геномом (например, у вируса гриппа А).

Элементарной единицей, сохраняющей свойства вируса, является вирион. Вирионы по своей организации могут быть простыми и сложными. У простых вирусный геном заключен в футляр из белковых молекул — капсид, у сложных вирионов имеется внешняя оболочка — суперкапсид, состоящий из белков и липидов.

Нуклеиновые кислоты вирионов. В отличие от всех других организмов, генетический аппарат которых представлен двухцепочечной ДНК, у вирусов он может быть представлен как ДНК, так и РНК в одно- или двухцепочечной, линейной или циркулярной, монопартичной или фрагментарной форме. Общим признаком вирусов является отсутствие у них белоксинтезирующих рибосомных систем. Геном вируса после проникновения в чувствительную клетку программирует синтез вирусных белков и нуклеиновых кислот, угнетая в той или иной степени деятельность генома инфицированной клетки. Из известных в настоящее время вирусов человека и животных геном 80 % вирусов содержит РНК.

Белки. Принято различать структурные и неструктурные (функциональные) белки вириона. К первым относятся белки, которые входят в состав вириона и участвуют в формировании основных компонентов вирусной частицы. Одни из них взаимодействуют с нуклеиновыми кислотами, обеспечивая правильную упаковку вирусного генома (нуклеокапсидные, или NP-белки); другие защищают комплексы «нуклеиновая кислота – нуклеокапсидный белок», формируя при этом основную структуру капсида; третьи выполняют рецепторные функции, обеспечивая клеточный тропизм, органную и видовую специфичность вирусов; четвертые способствуют внедрению вирусного генетического материала (интернализации) в клетки-мишени и могут представлять собой вирусоспецифические ферменты. Функциональные белки принимают участие в процессах репродукции вирусов внутри инфицированной клетки и, как правило, отсутствуют в составе вириона.

Липиды и полисахариды. Липиды обнаруживаются в составе сложных вирусов. Являясь по своему происхождению фрагментами клеточных мембран, они, как правило, локализуются в оболочке вируса. Роль липидов состоит в стабилизации структуры вирусной частицы и сохранении конформации суперкапсидных белков, в защите вириона от факторов внешней среды и противовирусных антител. Экстракция липидов поверхностно активными веществами приводит к потере инфицирующей способности вирусных частиц.

Углеводный состав вирионов определяется присутствием гликозидных остатков в структуре гликопротеидов. Гликозилирование вирусных белков осуществляется в аппарате Гольджи инфицированной клетки и защищает их от воздействия протеаз и противовирусных антител, а также обеспечивает правильную упаковку поверхностных белков.

Жизненный цикл вирусов (взаимодействие вирусов с клетками). Взаимодействие вируса с клеткой является одной из фундаментальных проблем вирусологии и лежит в основе понимания патогенеза различных вирусных инфекций, а также механизмов этиотропного действия противовирусных средств.

Для того чтобы инициировать развитие инфекционного процесса, вирус должен найти чувствительную клетку-мишень, прикрепиться к ее поверхности и пройти многоступенчатый путь внедрения в нее. На этом пути вирус проникает через наружную плазматическую мембрану, освобождается от своих оболочек и транспортирует свой генетический материал к соответствующему клеточному компартменту — сайту репликации вирусного генома. На каждом этапе этого маршрута вирус использует тот или иной клеточный механизм и специфическим способом интегрируется в клеточный процесс для выполнения своей программы.

Принято выделять следующие этапы взаимодействия вируса с клеткой:

- адсорбцию на клеточной поверхности;
- интернализацию в клетку и раздевание (депротеинизацию) вируса;
- внутриклеточное перемещение вирусов;
- транскрипцию вирусного генома;
- синтез вирусных белков;
- сборку и выход вирионов из клетки.

С позиции фармакотерапии особого внимания заслуживает процесс транскрипции вирусного генома, т. к. большинство современных противовирусных средств реализуют свое специфическое действие на этом этапе. Процессы транскрипции различаются у ДНК- и РНК-содержащих вирусов.

Геном большинства ДНК-содержащих вирусов транскрибируется в ядре клетки-хозяина при участии ее РНК-полимеразы: на вирусной ДНК синтезируется мРНК, затем происходит трансляция мРНК и синтез вирусных белков (рис. 1). Исключение составляют поксвирусы, у которых есть собственная РНК-полимераза, в связи с чем их репродукция может происходить в цитоплазме клетки-хозяина.

К ДНК-содержащим вирусам относятся герпесвирусы (ветряная оспа, опоясывающий лишай), аденовирусы (вирусный конъюнктивит и фарингит), поксвирусы (натуральная оспа), гепаднавирусы (гепатит В) и вирус папилломы человека (бородавки и остроконечные кондиломы).

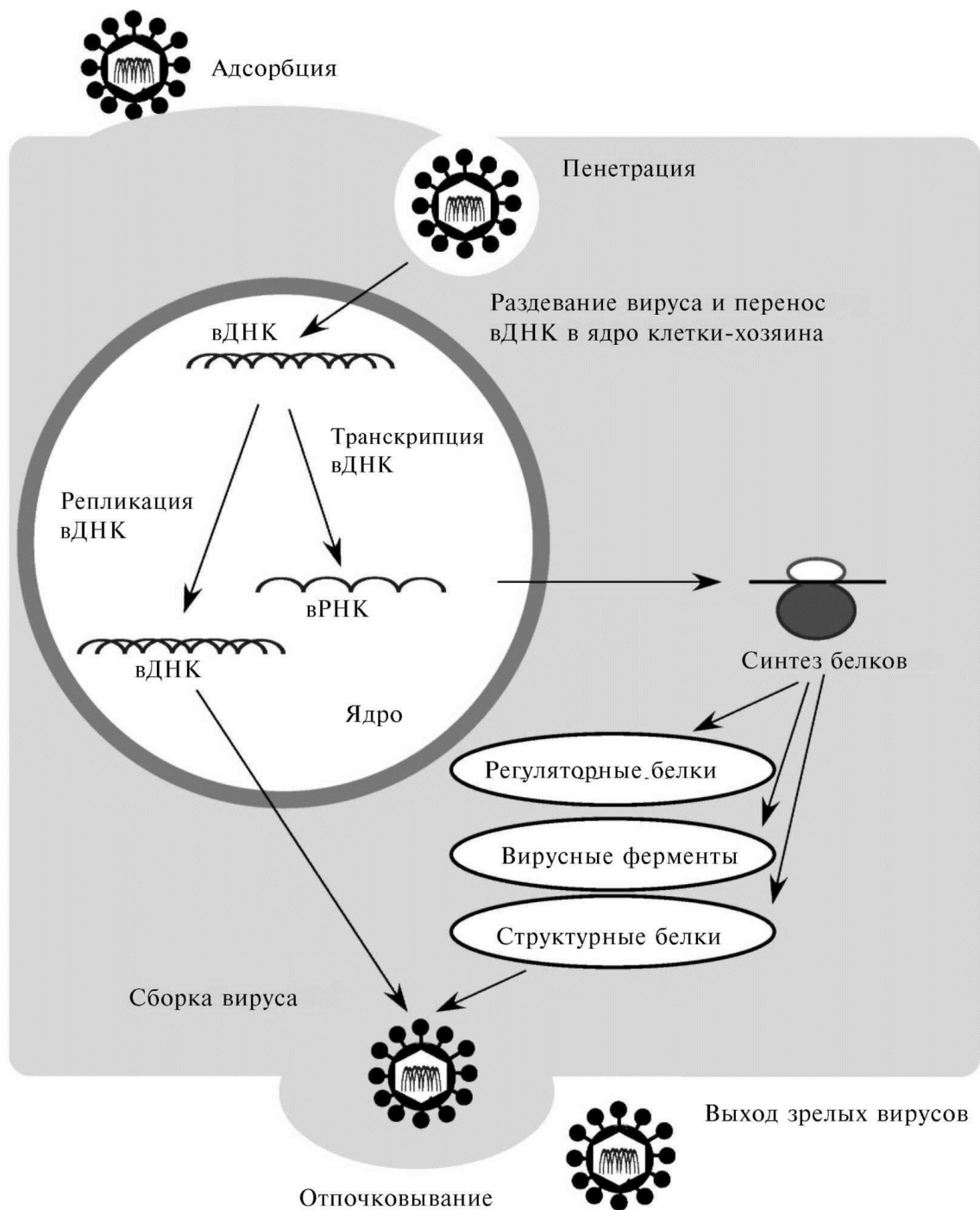


Рис. 1. Жизненный цикл вируса герпеса

В случае РНК-содержащих вирусов мРНК синтезируется с помощью собственных ферментов либо функции мРНК начинает выполнять вирусная РНК. На ней синтезируются вирусные белки, в том числе РНК-полимераза, под действием которой затем образуется собственная мРНК вируса (рис. 2). Транскрипция генома некоторых РНК-содержащих вирусов, например вируса гриппа, происходит только в ядре клетки-хозяина.

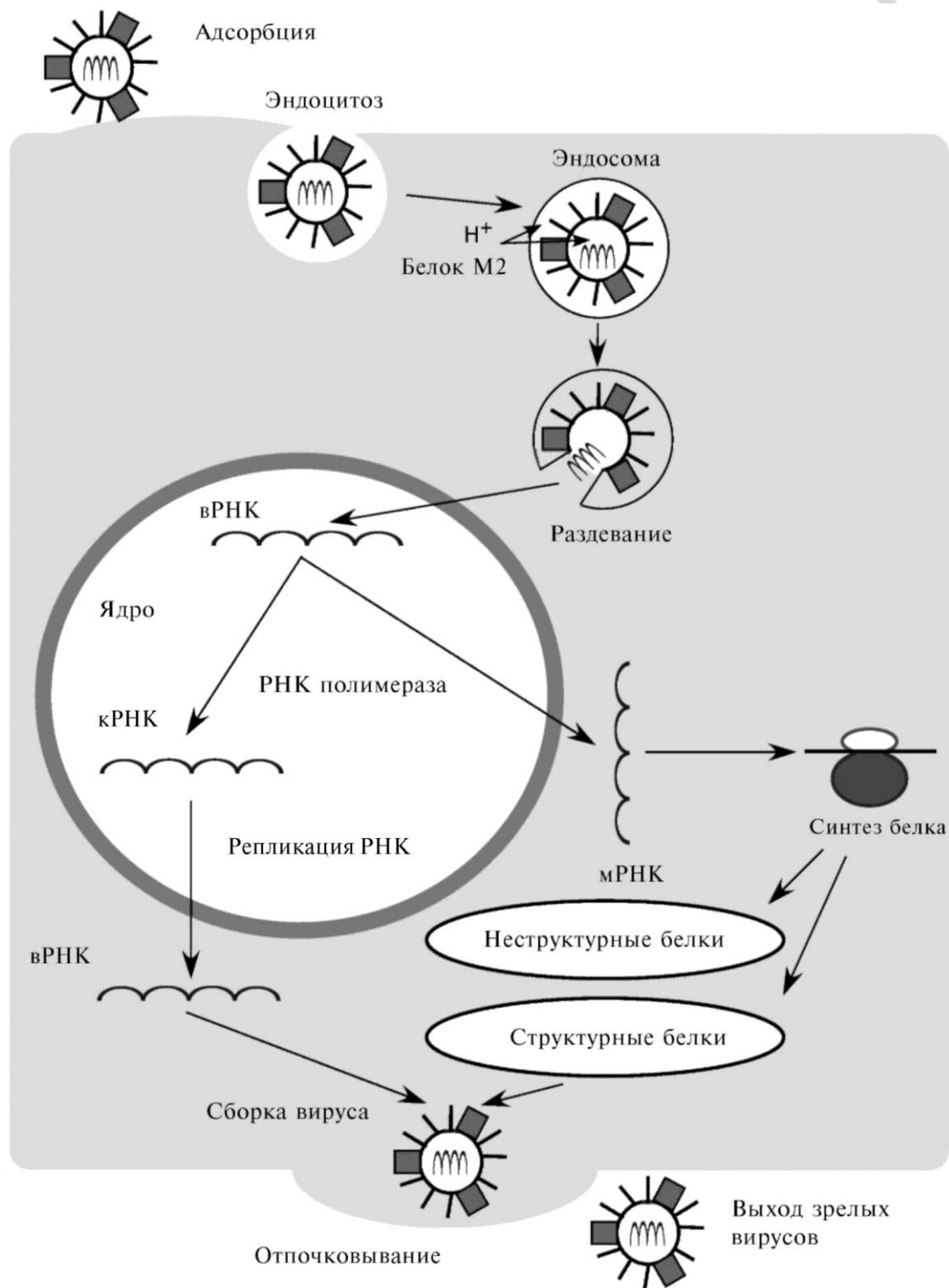


Рис. 2. Жизненный цикл вируса гриппа

К РНК-содержащим вирусам относятся вирус краснухи, рабдовирусы (бешенство), пикорнавирусы (полиомиелит, менингит, острые респираторные вирусные инфекции), аренавирусы (менингит, лихорадка Ласса), арбовирусы (желтая лихорадка, арбовирусные энцефалиты), ортомиксовирусы (грипп) и парамиксовирусы (корь, эпидемический паротит).

К РНК-содержащим вирусам относятся и ретровирусы — возбудители ВИЧ-инфекции и Т-клеточного лейкоза (лимфома взрослых). У этих вирусов есть особый фермент — обратная транскриптаза, которая обеспечивает синтез вирусной ДНК на основе имеющейся РНК (рис. 3).

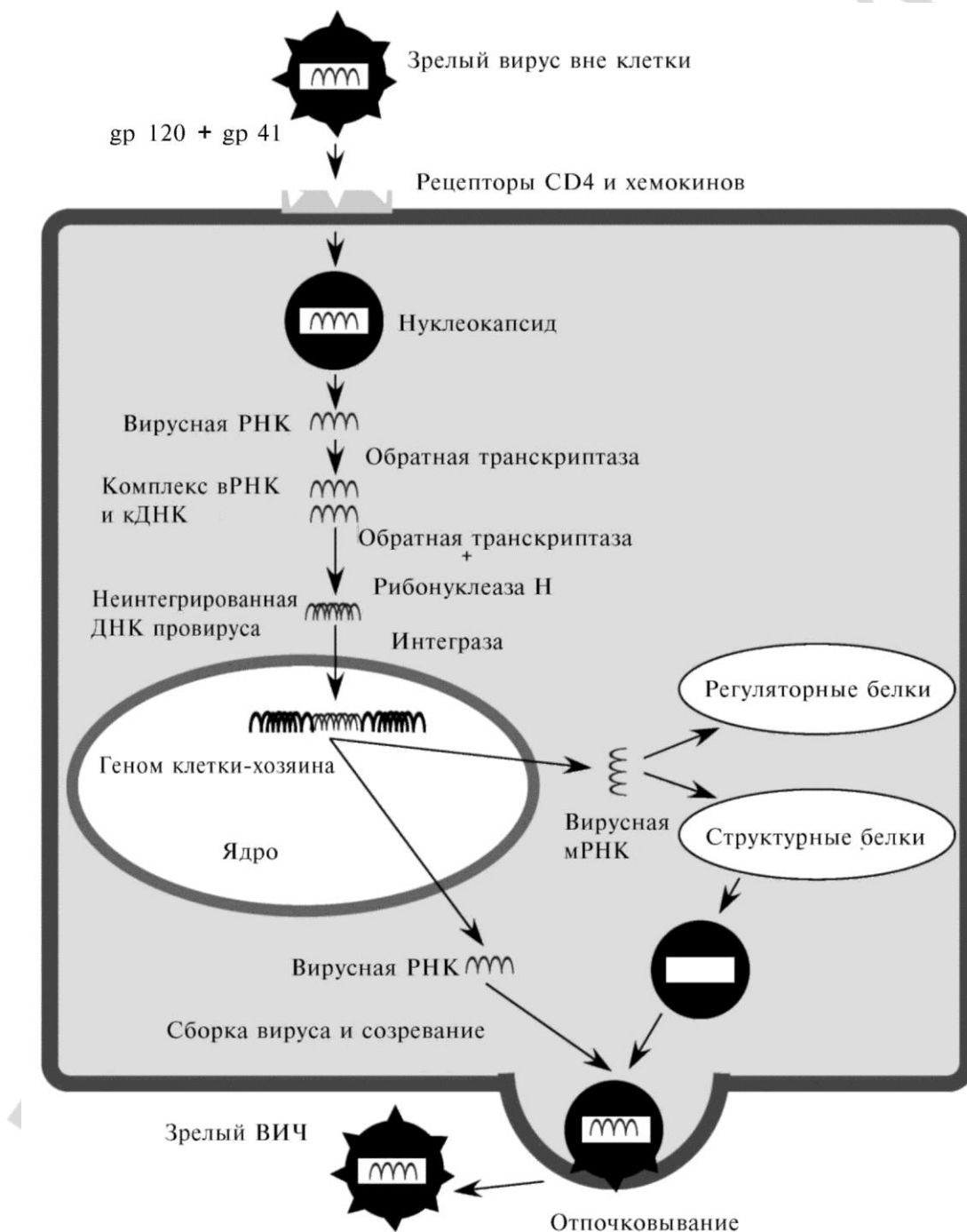


Рис. 3. Жизненный цикл ВИЧ

ОСОБЕННОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Химиотерапия вирусных инфекций развивалась на протяжении последних 70 лет и к настоящему времени стала одним из важнейших способов контроля вирусных инфекций человека. Однако достижения противовирусной химиотерапии на порядок уступают антибактериальной и намного скромнее ожиданий. Основная причина этого заключается в биологии вируса, который настолько тесно взаимодействует с клеткой, что добиться его уничтожения без нанесения ущерба организму хозяина чрезвычайно сложно.

Разработка противовирусных средств — исключительно наукоемкий процесс, требующий высокого уровня развития вирусологии, молекулярной биологии, иммунологии, химии, фармакологии и фармации, надлежащей квалификации специалистов, значительных экономических инвестиций и времени. Низкая квалификация врача, неграмотно назначающего химиотерапевтические средства, — важнейшая причина сокращения арсенала эффективных противовирусных и противомикробных средств, а также большинства клинических неудач их применения.

Анализ опыта разработки и практического использования противовирусных средств позволил обозначить некоторые общие проблемы, среди которых доминируют следующие:

1. Большинство соединений, обладающих выраженной противовирусной активностью *in vitro*, оказываются слишком токсичными при системном применении (*in vivo*) и не могут использоваться в качестве лекарственных средств.

2. Пробы на чувствительность к противовирусному действию не стандартизированы — их результат может существенно отличаться в зависимости от методов анализа, типа клеток, штаммов вируса и квалификации персонала, проводящего исследование. В связи с этим для большинства противовирусных средств не установлено четких закономерностей между эффективной концентрацией *in vitro*, концентрацией в крови, в других биологических жидкостях и клинической эффективностью.

3. Эффективные противовирусные средства, как правило, имеют узкий спектр действия, поскольку их мишенями являются отдельные вирусные белки.

4. Эффективность средства определяется его концентрацией в клетках, которая должна быть достаточно высока, чтобы подавить репродукцию вирусов. В связи с этим противовирусные средства должны обладать особыми физико-химическими свойствами, позволяющими им легко проходить через клеточные мембраны и обеспечивать высокую системную биодоступность.

5. Для реализации действия ряда противовирусных средств необходимы дополнительные условия. Так, аналоги нуклеозидов начинают действовать только после их захвата клетками и фосфорилирования, поэтому эффективность этих средств детерминируется не только их внутриклеточной концентрацией, но и содержанием конкурирующих субстратов и активностью ряда ферментов.

6. Отдельные противовирусные средства подавляют репродукцию вирусов, но не уничтожают их полностью, поэтому после отмены таких лекарственных средств вирус вновь начинает размножаться.

7. На вирусы, находящиеся в латентном состоянии, противовирусные средства не действуют, хотя некоторые из них могут длительно сдерживать рецидив заболевания.

8. Поскольку вирусы обладают высокой гено- и фенотипической изменчивостью, к противовирусным средствам молниеносно может формироваться устойчивость. Причиной этого бывает замена всего одной пары нуклеотидов, приводящая к изменению аминокислотной последовательности в вирусном белке-мишени.

9. Важнейшую роль при вирусных инфекциях играет иммунный ответ. Устойчивые штаммы выделяют в основном у пациентов с ослабленным иммунитетом и активной репродукцией вируса, которые получали повторные или продолжительные курсы противовирусной химиотерапии.

С учетом изложенных проблем и потенциальных возможностей их решения главными требованиями к новым противовирусным средствам являются:

- способность избирательно подавлять определенный этап репродукции вируса и не вмешиваться в процессы жизнедеятельности клетки-хозяина;
- высокая биодоступность, которая обеспечивает создание и поддержание эффективных концентраций в клетках-мишенях.

Одним из важнейших условий эффективности клинического применения противовирусных средств является раннее начало химиотерапии. Это исключительно важно, потому что при многих вирусных инфекциях пик репликации вируса приходится на фазу клинических проявлений инфекции или предшествует ей.

Теоретически действие противовирусных средств может быть направлено на блокирование любого этапа репродукции вируса (рис. 4), но большинство из них действует на этапе синтеза вирусных нуклеиновых кислот.

Первые противовирусные средства появились в середине 1950-х гг., когда случайно при скрининге противоопухолевых соединений было обнаружено, что некоторые из них способны подавлять синтез вирусной ДНК. Первыми противовирусными средствами, вошедшими в клиническую практику, стали 5-йоддезоксисуридин и трифтортимидин, однако их низкая специфичность исключала системное применение. С тех пор исследования были направлены на поиск средств, обладающих большей селективностью и меньшей токсичностью. Количество противовирусных средств стало неуклонно увеличиваться, начиная с середины 1970-х гг., но наиболее мощным толчком к интенсивному развитию противовирусной химиотерапии послужила потребность в антиретровирусных средствах в связи с появлением ВИЧ-инфекции. Арсенал современных противовирусных средств включает более полсотни соединений и постоянно расширяется.

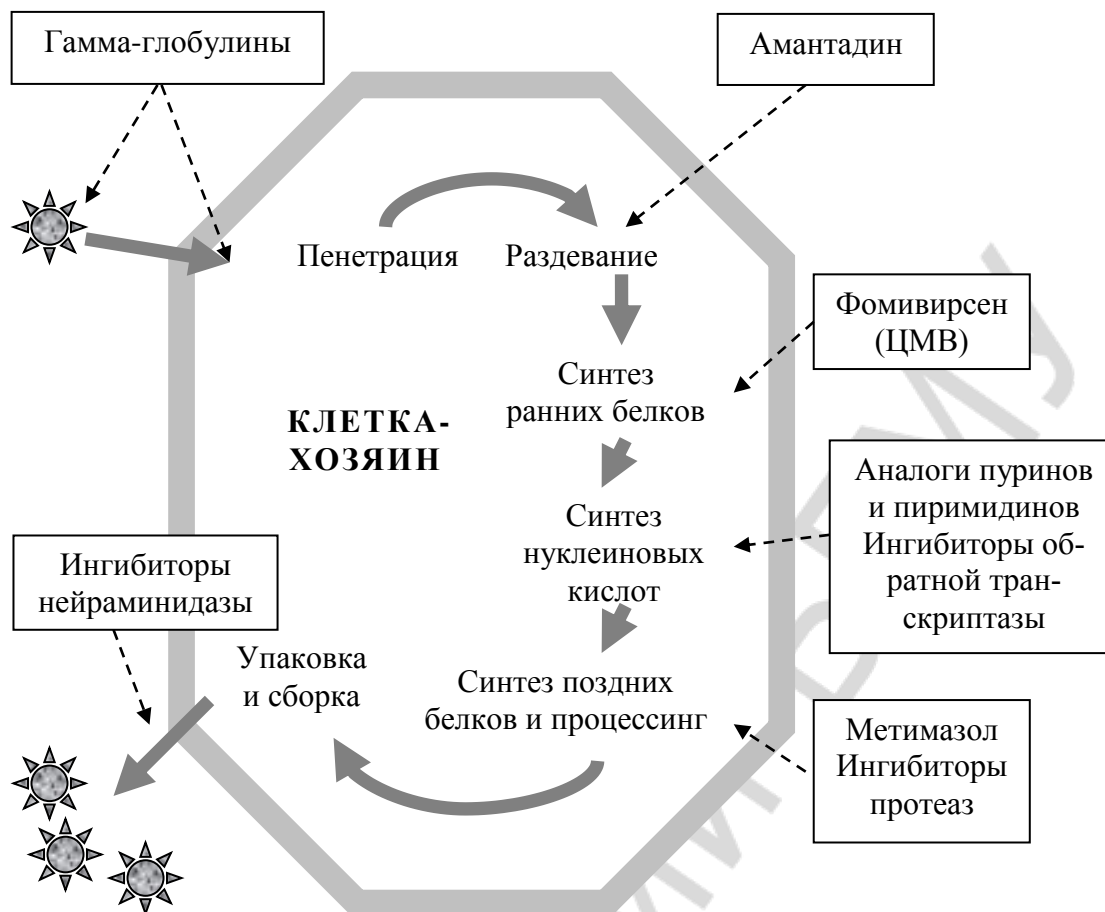


Рис. 4. Основные мишени противовирусных средств

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ

Выделяют следующие противовирусные средства:

1. **Противогриппозные средства:**
 - аминокетонамантаны: амантадин, римантадин (ремантадин);
 - ингибиторы нейраминидаз: осельтамивир, занамивир.
2. **Средства, применяемые при респираторной синцитиальной инфекции:** рибавирин; паливизумаб.
3. **Противогерпетические и противоцитомегаловирусные средства:**
 - аналоги нуклеозидов: ацикловир, валацикловир, ганцикловир, валганцикловир, пенцикловир, фамцикловир, идоксуридин, фомивирсен;
 - производные фосфономуравьиной кислоты: фоскарнет.
4. **Средства для лечения ВИЧ-инфекции (антитретровирусные средства):**
 - ингибиторы обратной транскриптазы (аналоги нуклеозидов): зидовудин, ставудин; ламивудин, зальцитабин; диданозин; абакавир и др.;
 - ингибиторы обратной транскриптазы ненуклеозидной структуры: невирапин, эфавиренз и др.;
 - ингибиторы интегразы: ралтегравир, долутегравир, элвитегравир;

- ингибиторы протеаз: саквинавир, индинавир, ритонавир;
- ингибиторы прикрепления и слияния: маравирок, энфувиртид;
- фармакокинетические усилители: кобицистат, ритонавир.

5. Противовирусные средства различного назначения:

- ингибиторы адсорбции и пенетрации вирусов: гамма-глобулины против кори, гепатита В, бешенства, цитомегаловирусной инфекции;
- ингибиторы синтеза поздних вирусных белков — производные тио-семикарбазона: метисазон;
- ингибиторы самосборки вирусов: рифампицин;
- вируцидные средства местного действия: тетраоксотетрагидронафталин, теброфен, бромнафтохинон, бутаминофен;
- интерфероны: интерферон альфа, интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b (моноцитарные), интерферон бета (фибробластный), интерферон гамма-1b (Т-лимфоцитарный);
- интерфероногены: умифеновир, тилорон.

ПРОТИВОГРИППОЗНЫЕ СРЕДСТВА

ИНГИБИТОРЫ ДЕПРОТЕИНИЗАЦИИ (РАЗДЕВАНИЯ) ВИРУСОВ (АМИНОАДАМАНТАНЫ)

Строение и противовирусная активность. Амантадин (1-адамантана гидрохлорид) и его производное римантадин (альфа-метил-1-адамантанметиламина гидрохлорид) представляют собой трициклические амины (рис. 5, 6).

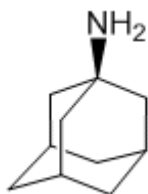


Рис. 5. Амантадин

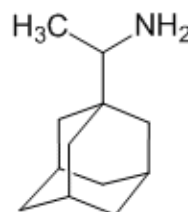


Рис. 6. Римантадин

Оба лекарственных средства уже в низких концентрациях избирательно подавляют репродукцию вируса гриппа А. Римантадин примерно в 5–10 раз активнее амантадина.

Механизм действия. Противовирусная активность амантадина и римантадина опосредована двумя механизмами. Прежде всего они действуют на раннем этапе вирусной репродукции, подавляя раздевание вируса, однако на некоторые штаммы действуют и на этапе сборки вирионов, возможно, за счет изменения процессинга гемагглютинина.

Первичная мишень для этих средств — белок М2, формирующий ионный канал в оболочке вируса гриппа А. При подавлении функции этого белка

протоны эндосом, в которые интернализован вирус, не могут попасть внутрь вируса, в результате чего блокируется необходимый этап диссоциации рибонуклеопротеида и выход нуклеиновой кислоты вируса в цитоплазму.

Среди диких штаммов вируса устойчивость к амантадину и римантадину встречается редко ($< 1\%$). Однако в перевиваемой культуре вируса *in vitro* она, напротив, возникает легко. Устойчивые штаммы выделены и от пациентов, принимавших эти средства. Причиной устойчивости является аминокислотная замена в белке-мишени. Чувствительность и устойчивость вирусов к амантадину и римантадину перекрестная.

Фармакокинетика. Оба лекарственных средства хорошо всасываются при приеме внутрь и имеют большой объем распределения. Концентрации амантадина в носовой слизи и в слюне такие же, как в плазме крови, концентрация римантадина в слизи дыхательных путей в среднем на 50% превышает сывороточную. Амантадин проникает в молоко, большая его часть выводится с мочой в неизменном виде, $T_{1/2}$ составляет $12\text{--}18$ ч. Римантадин, напротив, активно метаболизируется в печени путем гидроксирования и конъюгации, его $T_{1/2}$ равен $24\text{--}36$ ч, $60\text{--}90\%$ введенной дозы выводится с мочой в виде метаболитов.

Показания к применению — профилактика и лечение гриппа А.

Профилактический прием этих средств во время эпидемии гриппа позволяет избежать инфекции в $70\text{--}90\%$ случаев. У взрослых с неосложненным гриппом А лечение амантадином и римантадином, начатое на ранней стадии заболевания, на $24\text{--}48$ ч сокращает длительность лихорадки, облегчает симптоматику и ускоряет выздоровление. У детей, принимающих римантадин, уже в первые сутки лечения улучшается общее состояние и снижается титр вируса.

Побочные эффекты. Чаще всего при приеме обоих средств отмечаются дозозависимые нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (потеря аппетита и тошнота) и центральной нервной системы (раздражительность, дурнота, нарушение концентрации внимания, бессонница).

ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗ

Строение и противовирусная активность. Осельтамивир (осельтамивира фосфат) — это переходный аналог сиаловой кислоты (рис. 7). Он представляет собой неактивный предшественник, который в организме превращается в активный метаболит — осельтамивира карбоксилат. Занамивир — аналог сиаловой кислоты (рис. 8).

Оба лекарственных средства являются мощными, конкурентными, высоко избирательными ингибиторами фермента нейраминидазы вирусов гриппа А и В.

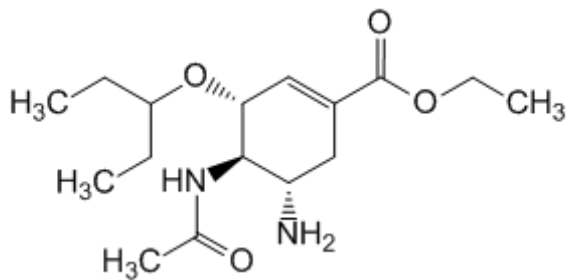


Рис. 7. Осельтамивир

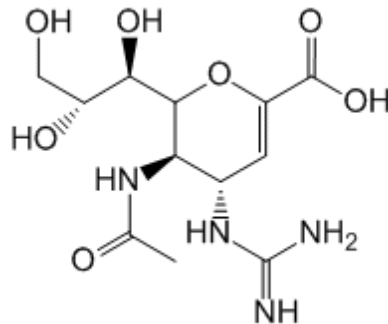


Рис. 8. Занамивир

Несмотря на то, что механизм действия, спектр и активность этих средств сходны, чувствительность к ним отдельных штаммов вирусов гриппа может отличаться. Они оба подавляют репродукцию штаммов, устойчивых к амантадину и римантадину.

Механизм действия. По современным представлениям нейраминидаза вируса гриппа облегчает высвобождение вновь образованных вирионов из зараженных клеток. При подавлении активности нейраминидазы вирионы агрегируются на мембране погибающей клетки и распространение вируса в дыхательных путях прекращается. Осельтамивир и занамивир вызывают конформационные изменения в активном центре нейраминидазы и подавляют ее функцию. Поскольку нейраминидазы вирусов гриппа А и В высоко гомологичны, эти средства, в отличие от производных аминоадамантина, подавляют репликацию обоих вирусов.

Устойчивость может быть обусловлена мутациями гемагглютинаина (при этом для выхода вирионов из клетки нейраминидаза больше не требуется) или самой нейраминидазы.

Фармакокинетика. Осельтамивир представляет собой проактивное вещество, которое при пероральном приеме активируется в кишечнике и печени. Его $T_{1/2}$ составляет 6–10 ч, выводится он в основном почками. Занамивир обладает низкой биодоступностью при приеме внутрь, поэтому назначается ингаляционно. Он практически не метаболизируется, для него характерен быстрый почечный клиренс (прил. 2).

Показания к применению — лечение и профилактика гриппа А и В у взрослых и детей. Эффективность химиотерапии значительно увеличивается, если лечение начинать в течение 30 ч с момента появления первых симптомов.

Побочные эффекты. Оба лекарственных средства хорошо переносятся. Осельтамивир может вызывать тошноту и неприятные ощущения в животе, реже рвоту из-за раздражения слизистой, бронхит, бессонницу, аллергические реакции. При применении занамивира возможно появление сыпи, крапивницы, бронхоспазма, отека лица и гортани.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ РЕСПИРАТОРНОЙ СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Рибавирин

Строение и противовирусная активность. Рибавирин — синтетический аналог пуриновых нуклеозидов, в котором модифицированы азотистое основание и остаток D-рибозы (рис. 9).

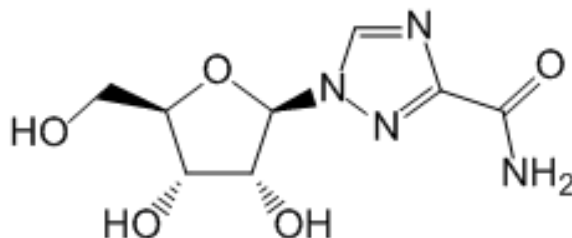


Рис. 9. Рибавирин

Рибавирин подавляет репродукцию многих РНК- и ДНК-содержащих вирусов, в том числе ортомиксовирусов, парамиксовирусов, аренавирусов, буньявирусов, флавивирусов, герпесвирусов, аденовирусов, поксвирусов и ретровирусов. Он обратимо подавляет синтез нуклеиновых кислот и пролиферацию неинфицированных клеток, угнетает иммунный ответ.

Механизм действия. Рибавирин препятствует синтезу гуаниновых нуклеотидов и вирусной мРНК. Под действием клеточных ферментов рибавирин фосфорилируется до моно-, ди- и трифосфата. Конкурентно ингибируя клеточную ИМФ-дегидрогеназу, рибавиринмонофосфат препятствует синтезу гуанозинтрифосфата и тем самым — синтезу нуклеиновых кислот в целом. Рибавиринтрифосфат ингибирует (тоже конкурентно) присоединение 7-метилгуанозина к 5'-концу вирусной мРНК (кэппинг), замедляет транскрипцию вируса гриппа.

Фармакокинетика. Рибавирин активно всасывается с участием нуклеозидных переносчиков в проксимальном отделе тонкой кишки. Его биодоступность при приеме внутрь составляет около 50 %. Концентрация рибавирина в секретах дыхательных путей намного выше сывороточной. За счет захвата рибавирина клетками объем его распределения довольно велик (около 10 л/кг). С белками плазмы он почти не связывается. Элиминация рибавирина сложна: при однократном приеме $T_{1/2}$ в плазме составляет в среднем 30–40 ч, но по достижении стационарного состояния увеличивается до 200–300 ч. Рибавирин метаболизируется в печени, элиминируется почками.

Показания к применению:

- 1) ингаляционно:
 - заболевания дыхательных путей, вызванные респираторным синцициальным вирусом у детей;

2) системно (внутрь):

– герпетический гингивостоматит, генитальный герпес, опоясывающий герпес;

– грипп типа А и В;

– корь и ветряная оспа;

– гепатиты А и В, хронический гепатит С.

Побочные эффекты. Ингаляции рибавирина могут вызвать сыпь, конъюнктивит, проходящий бронхоспазм, иногда обратимое нарушение функции внешнего дыхания. При системном применении рибавирин вызывает гипотензию, нарушение функции щитовидной железы (из-за уменьшения продукции тиреотропного гормона), подавление кроветворения с развитием анемии, лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении и аллергические реакции.

Рибавирин абсолютно противопоказан беременным. Беременных медсестер и врачей не допускают к работе с пациентами, получающими ингаляции рибавирина.

Паливизумаб

Строение и противовирусная активность. Паливизумаб представляет собой моноклональные антитела IgG 1К, молекулы которых состоят на 95 % из человеческих и на 5 % из мышинных последовательностей. Паливизумаб проявляет выраженное нейтрализующее и ингибирующее действие на белки слияния штаммов респираторного синцитиального вируса подтипов А и В.

Механизм действия. Антитела связываются с эпитопом А белка F респираторного синцитиального вируса, участвующего в образовании белка слияния, и препятствуют, тем самым, адгезии вируса на поверхности клетки-хозяина и его пенетрации.

Показание к применению — профилактика респираторной синцитиальной инфекции нижних дыхательных путей у детей с высоким риском заражения.

Паливизумаб вводят внутримышечно, схема применения состоит из 5 инъекций, проводимых с интервалом в 1 мес. в течение сезонного подъема заболеваемости респираторным синцитиальным вирусом.

Побочные эффекты:

– гриппоподобный синдром (повышение температуры тела, насморк, кашель, чихание);

– угнетение кроветворения (лейкопения);

– диспептические расстройства (тошнота, рвота, метеоризм, диарея);

– аллергические реакции (сыпь).

ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКИЕ И ПРОТИВОЦИТОМЕГАЛОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

Вирусы герпеса широко распространены в природе. В настоящее время их известно более десятка, восемь выделены от человека. Герпесвирусы способны пожизненно персистировать в организме хозяина и вызывать заболевания с многообразными клиническими проявлениями. Наибольший вклад в инфекционную патологию вносят ВПГ 1-го и 2-го типов, которыми инфицировано, по разным оценкам, 65–90 % населения планеты. Обладая выраженным нейродермотропизмом, эти вирусы часто поражают ЦНС. Летальность при менингоэнцефалитах герпетической этиологии достигает 50–80 %.

Для цитомегаловирусной инфекции особенно характерны инapparантные, латентные и хронические формы. Она представляет опасность в основном для беременных, у которых происходит реактивация этих форм. Цитомегаловирус в 6 раз чаще, чем вирус краснухи, вызывает внутриутробную патологию. В России и странах СНГ около 1 % новорожденных инфицированы цитомегаловирусом.

АНАЛОГИ НУКЛЕОЗИДОВ

Ацикловир и валацикловир

Строение и противовирусная активность. Ацикловир — это ациклический аналог гуанозина, боковой радикал которого лишен гидроксильной группы в 3'-положении (рис. 10). В медицинской практике ацикловир используется с начала 1980-х гг.

Валацикловир — это L-валиновый эфир ацикловира, который превращается в ацикловир после биотрансформации в печени (рис. 11). Преимуществом валацикловира является более высокая биодоступность.

Ацикловир действует только на герпесвирусы.

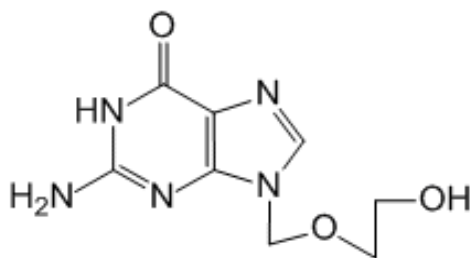


Рис. 10. Ацикловир

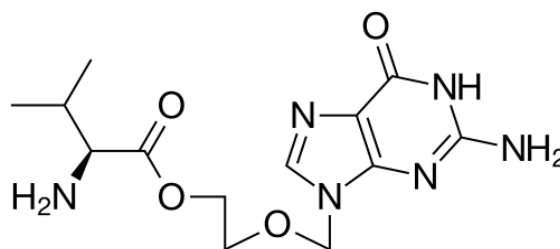


Рис. 11. Валацикловир

Механизм действия и устойчивость. Избирательность ацикловира определяется его взаимодействием с двумя вирусными белками. Захват ацикловира клетками и превращение его в монофосфат происходят при участии вирусной тимидинкиназы. Сродство ацикловира с этим ферментом в

200 раз выше, чем с тимидинкиназой клеток млекопитающих. Под действием клеточных ферментов из ацикловиримонофосфата образуется ацикловирифосфат, концентрация которого в зараженных клетках в 40–100 раз выше, чем в свободных от вируса. По этой причине ацикловирифосфат успешно конкурирует с эндогенным дезоксигуанозинтрифосфатом, ингибируя вирусные и в гораздо меньшей степени клеточные ДНК-полимеразы. Кроме того, он встраивается в вирусную ДНК и останавливает ее репликацию.

Устойчивость ВПГ к ацикловиру может возникать из-за снижения активности вирусной тимидинкиназы, нарушения ее субстратной специфичности и изменения вирусной ДНК-полимеразы.

Фармакокинетика. Биодоступность ацикловира при приеме внутрь составляет всего 10–30 % и уменьшается с увеличением дозы. При приеме в виде валацикловира биодоступность возрастает в 3–5 раз, достигая 55–70 %. У здоровых людей валацикловир быстро и почти полностью превращается в ацикловир за счет ферментативного гидролиза в кишечнике и печени.

Ацикловир проникает во многие биологические жидкости, в том числе в содержимое везикул при ветряной оспе, водянистую влагу и спинномозговую жидкость. Он накапливается в молоке, околоплодных водах, плаценте. Сывороточные концентрации у новорожденного и матери, получавшей ацикловир, примерно одинаковы. Через кожу ацикловир всасывается незначительно.

У взрослого человека $T_{1/2}$ ацикловира составляет в среднем 2,5 ч (1,5–6 ч), у новорожденных он увеличивается до 4 ч, при почечной недостаточности может достигать 20 ч. Ацикловир выводится в неизменном виде, главным образом почками, путем клубочковой фильтрации и секреции в канальцах. Менее 15 % введенной дозы выводится в виде метаболитов. При беременности фармакокинетика ацикловира и валацикловира существенно не изменяется.

Показания к применению:

- 1) системно (внутривенно, внутрь):
 - первичные и рецидивирующие инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванные ВПГ 1-го и 2-го типов, включая генитальный герпес;
 - герпетическая инфекция у пациентов с иммунодефицитами;
 - опоясывающий лишай, ветряная оспа;
- 2) наружно:
 - простой герпес кожи и слизистых оболочек;
 - генитальный герпес (первичный и рецидивирующий);
 - локализованный опоясывающий лишай;
- 3) местно (в офтальмологии):
 - герпетический кератит.

Побочные эффекты. Ацикловир и валацикловир при приеме внутрь в рекомендуемых дозах переносятся хорошо, в отдельных случаях может воз-

никнуть головная боль, головокружение, сыпь и диарея. Высокие дозы валацикловира могут вызвать более серьезные нарушения со стороны ЦНС (спутанность сознания, галлюцинации), нарушение функции почек; в редких случаях развивается тромбоцитопения.

Основные дозопонижающие побочные эффекты ацикловира при внутривенном введении — поражение почек и ЦНС. Их риск возрастает при любой почечной патологии и назначении высоких доз лекарственного средства. У пациентов развивается обратимое поражение почек, вызванное, предположительно, кристаллизацией ацикловира в различных отделах нефрона. Нейротоксическое действие проявляется спутанностью сознания, тремором, миоклонией, судорогами и экстрапирамидными расстройствами. В случаях тяжелой интоксикации может потребоваться гемодиализ.

При наружном применении ацикловира возможна болезненность, жжение, зуд, дерматит в области аппликации.

При применении глазной мази может возникнуть жжение, блефарит, конъюнктивит, точечная поверхностная кератопатия.

Пенцикловир и фамцикловир

Строение и противовирусная активность. Пенцикловир — ациклический аналог гуанозина (рис. 12). Как и ацикловир, он действует главным образом на ВПГ 1-го и 2-го типов и *Varicella-zoster*.

Фамцикловир представляет собой диацетильный эфир 6-дезоксипенцикловира и сам по себе не обладает противовирусной активностью (рис. 13). Для реализации противовирусного действия необходимо его превращение в пенцикловир.

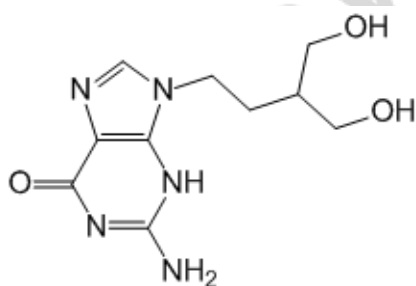


Рис. 12. Пенцикловир

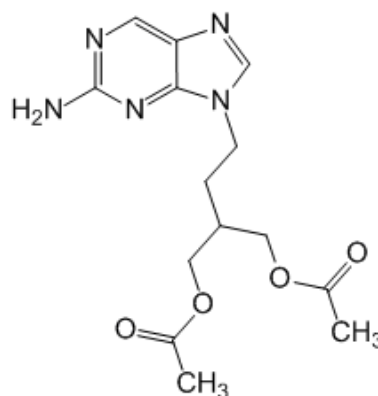


Рис. 13. Фамцикловир

Механизм действия. Подобно ацикловиру, пенцикловир подавляет синтез вирусной ДНК. В клетках, зараженных ВПГ 1-го и 2-го типов и *Varicella-zoster*, он фосфорилируется сначала вирусной тимидинкиназой, а затем киназами клетки-хозяина с образованием пенцикловиртрифосфата, который служит конкурентным ингибитором вирусной ДНК-полимеразы. По дей-

ствию на вирусную ДНК-полимеразу пенцикловиртрифосфат уступает ацикловиртрифосфату почти в 100 раз, но благодаря более высокой концентрации и более длительному периоду полужизни внутри клетки (7–20 ч) противовирусная активность пенцикловиртрифосфата сохраняется гораздо дольше, чем таковая ацикловиртрифосфата.

Показания к применению и переносимость такие же, как у ацикловира.

Ганцикловир и валганцикловир

Строение и противовирусная активность. Ганцикловир — ациклический аналог гуанозина, отличающийся от ацикловира лишь дополнительной гидроксиметильной группой в боковом радикале (рис. 14). Валганцикловир — L-валиновый эфир ганцикловира (рис. 15).

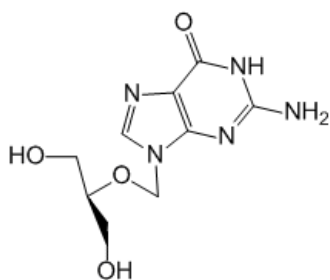


Рис. 14. Ганцикловир

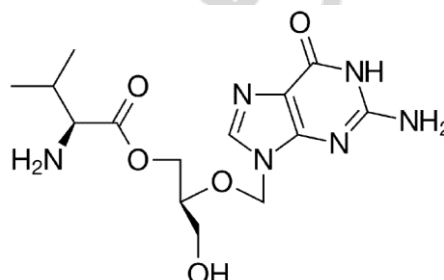


Рис. 15. Валганцикловир

Несмотря на незначительные структурные различия, по противогерпетической активности ганцикловир отличается от ацикловира: он действует на все герпесвирусы, но наиболее активен в отношении цитомегаловируса, который в наименьшей степени подавляется ацикловиром.

Механизм действия и устойчивость. Ганцикловир, подобно ацикловиру, угнетает синтез вирусной ДНК. В клетке под действием вирусных ферментов — тимидинкиназы ВПГ либо протеинкиназы цитомегаловируса — он превращается в ганцикловирмонофосфат. Ди- и трифосфаты ганцикловира образуются при участии клеточных ферментов. В клетках, зараженных цитомегаловирусом, концентрация ганцикловиртрифосфата по меньшей мере в 10 раз выше, чем в свободных от вируса. Ганцикловиртрифосфат конкурентно ингибирует вирусные ДНК-полимеразы и, встраиваясь в ДНК вместо дезокси-гуанозинтрифосфата, останавливает репликацию.

Устойчивость цитомегаловируса к ганцикловиру обусловлена либо неполным фосфорилированием лекарственного средства в клетке вследствие мутаций вирусной протеинкиназы, либо мутациями ДНК-полимеразы.

Фармакокинетика. Ганцикловир и валганцикловир относятся к тем редким средствам, биодоступность которых выше во время или после еды. При приеме во время еды биодоступность ганцикловира составляет 6–9 %, а его валинового эфира — 85 %, в связи с чем последний, бесспорно, облада-

ет фармакокинетическим преимуществом. Валганцикловир при приеме внутрь хорошо всасывается и быстро гидролизуется с образованием ганцикловира, при назначении валганцикловира вскоре после еды концентрация ганцикловира примерно такая же, как и при внутривенном введении. При этом концентрация ганцикловира в стекловидном теле сравнима с концентрацией в плазме крови. $T_{1/2}$ ганцикловира в стекловидном теле — 23–26 ч, в плазме крови — 2–4 ч. Более 90 % вещества выводится почками в неизменном виде путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции.

Показания к применению:

- цитомегаловирусный ретинит;
- генерализованная цитомегаловирусная инфекция (поражение нервной системы, цитомегаловирусная пневмония, колит) у лиц со СПИДом и онкологических пациентов с иммуносупрессией;
- тяжелая органная патология у детей, связанная с врожденным инфицированием цитомегаловирусом;
- профилактика цитомегаловирусной инфекции после трансплантации органов, на фоне противоопухолевой химиотерапии и у пациентов со СПИДом.

Побочные эффекты. Основной дозозаменяющий побочный эффект ганцикловира — угнетение кроветворения с развитием тяжелой нейтропении и тромбоцитопении, реже анемии. Возможны нарушения со стороны ЦНС различной степени тяжести: от головной боли до изменения поведения, судорог и комы. Возможно развитие реактивного панкреатита, гепатита, диспепсических явлений; со стороны сердечно-сосудистой системы — нарушения сердечного ритма, артериальная гипертензия (иногда гипотензия); изредка появляются сыпи, лихорадка, эозинофилия.

Идоксуридин

Строение и противовирусная активность. Идоксуридин — йодсодержащий аналог тимидина (рис. 16). *In vitro* он подавляет репродукцию различных ДНК-содержащих вирусов, в том числе герпесвирусов и поксвирусов.

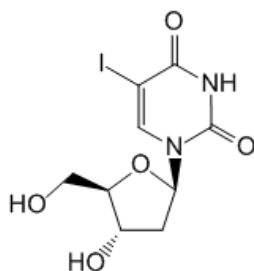


Рис. 16. Идоксуридин

В отношении ВПГ 1-го типа эффективные концентрации идоксуридина по меньшей мере в 10 раз превышают таковые ацикловира. Кроме того, дей-

ствие идоксуридина неизбирательно: даже в низких концентрациях он подавляет пролиферацию неинфицированных клеток.

Механизм действия. Механизм противовирусного действия идоксуридина изучен не полностью. Известно, что его фосфорилированные производные подавляют активность ряда ферментов. Идоксуридинтрифосфат встраивается и в вирусную, и в клеточную ДНК, но ингибирует репликацию только вирусной ДНК. ДНК, в состав которой входит идоксуридин, становится более «хрупкой», легко разрушается, при ее транскрипции чаще возникают ошибки. Вирусы достаточно быстро приобретают устойчивость к идоксуридину.

Показания к местному применению — лечение герпетического кератита и конъюнктивита.

Побочные эффекты. Идоксуридин может вызвать головную боль, спазм аккомодации, раздражение, зуд, гиперемию и отек век, светобоязнь, слезотечение (сужение или окклюзия слезной точки), появление пятен или точечных дефектов на эпителии роговицы, помутнение роговицы, аллергические реакции.

Фомивирсен

Строение и противовирусная активность. Фомивирсен представляет собой олигонуклеотид. Он подавляет репродукцию цитомегаловируса.

Механизм действия и устойчивость. Фомивирсен связывается с иРНК и подавляет немедленный синтез раннего белка цитомегаловируса, что приводит к нарушению репликации вирионов.

Развития перекрестной резистентности между фомивирсеном и другими противоцитомегаловирусными средствами не прогнозируется.

Показания к применению. Фомивирсен инъецируется в стекловидное тело при цитомегаловирусном ретините у пациентов со СПИДом. Системного действия при местном применении не выявлено.

Побочные эффекты. Фомивирсен может вызвать ирит, витреит, глаукому.

ПРОИЗВОДНЫЕ ФОСФОМУРАВЬИНОЙ КИСЛОТЫ

Фоскарнет

Строение и противовирусная активность. Фоскарнет — аналог неорганического пирофосфата, действующий на все герпесвирусы и ВИЧ (рис. 17).

Механизм действия и устойчивость. Фоскарнет угнетает репликацию вирусных нуклеиновых кислот, избирательно взаимодействуя с ДНК-полимеразой герпесвируса или обратной транскриптазой ВИЧ. Он медленно

поступает в клетки, где почти не подвергается превращениям. Взаимодействуя с участком связывания пирофосфата вирусной ДНК-полимеразы, фоскарнет обратимо блокирует отщепление пирофосфата от дезоксирибонуклеотидтрифосфатов. Сродство фоскарнета с ДНК-полимеразами герпесвирусов почти в 100 раз выше, чем с клеточной ДНК-полимеразой.

Устойчивость герпесвирусов к фоскарнету обусловлена точечными мутациями гена вирусной ДНК-полимеразы.

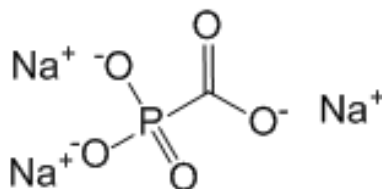


Рис. 17. Фоскарнет

Фармакокинетика. Биодоступность фоскарнета при приеме внутрь невелика (10–20 %). Концентрация фоскарнета в стекловидном теле приближается к сывороточной, а в спинномозговой жидкости она вдвое ниже. Более 80 % лекарственного средства выводится в неизменном виде почками. Клиренс изменяется пропорционально скорости клубочковой фильтрации, поэтому даже при незначительном нарушении функции почек дозу следует уменьшать. Динамика сывороточной концентрации фоскарнета сложная, с двумя пиками: в начальной фазе (начальный $T_{1/2}$ равен 4–8 ч) и длительной конечной фазе (конечный $T_{1/2}$ — около 3–4 сут). Часть введенной дозы (10–20 %) откладывается в костной ткани, из которой затем постепенно высвобождается.

Показания к применению (наружно и внутривенно):

- цитомегаловирусный ретинит (в том числе вызванный штаммами вируса, устойчивыми к ганцикловиру) и другие формы цитомегаловирусной инфекции у пациентов с нарушенным иммунитетом;
- инфекции, вызванные устойчивыми к ацикловиру штаммами ВПГ 1-го и 2-го типов и Varicella-zoster, у пациентов со СПИДом.

Побочные эффекты. Основные дозозаменяющие побочные эффекты — нефротоксичность и гипокальциемия. Описан острый канальцевый некроз, кристаллическая нефропатия, нефрогенный несахарный диабет и интерстициальный нефрит. При физиологических значениях pH фоскарнет сильно ионизирован, что нередко приводит к электролитным нарушениям: колебаниям концентраций кальция и фосфатов, гипомагниемии и гипокалиемии.

Центральные побочные эффекты включают головную боль, тремор, раздражительность, эпилептические припадки и галлюцинации.

Возможно появление генерализованной сыпи, лихорадки, тошноты, рвоты, анемии, лейкопении, изменение ЭКГ и биохимических показателей функции печени, развитие тромбофлебита и болезненных язв половых органов.

АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

Характерный признак ВИЧ-инфекции — снижение числа лимфоцитов CD4, что ведет к недостаточности клеточного иммунитета.

В течение 30 лет, прошедших со времени появления первых сообщений об этой инфекции, возбудителем почти повсеместно выступал ВИЧ-1, и только в Западной Африке преобладал ВИЧ-2.

Зрелые вирусы содержат две молекулы одноцепочечной РНК, окруженные нуклеокапсидом и внешней липидной оболочкой. Геном ВИЧ, как и у других ретровирусов, содержит три главных гена: *gag*, *pol*, *env*. Гомология аминокислотных последовательностей ВИЧ-1 и ВИЧ-2 составляет всего 50 %, поэтому многие антиретровирусные средства действуют на них различно. Например, на ВИЧ-2 не действует ни один из известных сегодня нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы.

В самом начале пандемии ВИЧ-инфекции ошибочно полагали, что вирус в течение длительного времени пребывает в латентном состоянии и не размножается, и только когда его репродукция возобновляется, болезнь начинает прогрессировать. В дальнейшем высокочувствительные методы выделения вируса из культуры клеток и обнаружения его нуклеиновых кислот показали, что почти у всех больных, не получающих лечение, вирусемия постоянна.

С разработкой высокоэффективных антиретровирусных средств, нарушающих репродукцию вируса и снижающих концентрацию вирусной РНК в плазме крови, появилась возможность исследовать патогенез ВИЧ-инфекции. Всего за неделю лечения мощными ингибиторами обратной транскриптазы или протеазы ВИЧ сывороточная концентрация РНК ВИЧ-1 снижается в 10–100 раз. Математический анализ динамики репродукции вируса показал, что она происходит очень быстро и за сутки образуется около 10^9 новых вирионов. Почти 99 % вирусов, находящихся в плазме, попадают туда из недавно инфицированных лимфоцитов CD4, средняя продолжительность жизни которых составляет двое суток. Дополнительным источником и резервуаром вирусов считаются макрофаги. Если бы в организме не существовало других резервуаров вируса, то, согласно расчетам, через 2–3 года после полного подавления репродукции ВИЧ все зараженные клетки исчезли бы и больные полностью выздоровели. Однако в настоящее время это не достижимо, поскольку вирусы несут покоящиеся лимфоциты CD4, способные к размножению. Хотя таких клеток в организме относительно немного, они

могут сохраняться годами, поэтому для полного излечения ВИЧ-инфекции потребовалось бы подавлять репродукцию вируса более сотни лет (действительно, при отмене антиретровирусных средств вiremия неминуемо возникает вновь).

Жизненный цикл ВИЧ. ВИЧ — это РНК-содержащий ретровирус, который размножается в лимфоцитах CD4, макрофагах и дендритных клетках.

Жизненный цикл ВИЧ начинается с прикрепления к мембране клетки-хозяина. Вирус проникает в клетку за счет связывания гликопротеидов его внешней оболочки с клеточными рецепторами. Обычно ВИЧ поражает лишь клетки, несущие и рецепторы CD4, и рецепторы хемокинов (в частности, CCR5 и CXCR4).

При электронной микроскопии на внешней оболочке вируса обнаруживаются трехмерные структуры, напоминающие шипы. Каждый такой «шип» состоит из трех поверхностных гликопротеидов gp120 и трех трансмембранных гликопротеидов gp41. После сложных конформационных взаимодействий этих гликопротеидов образуется так называемый белок слияния. При взаимодействии этого белка с клеточной мембраной последняя сливается с внешней оболочкой вируса, и вирусная РНК оказывается в цитоплазме.

В цитоплазме вирус высвобождает РНК, которая служит матрицей для синтеза комплементарной ДНК. Этот синтез, характерный только для ретровирусов, носит название обратной транскрипции и происходит при участии вирусного фермента — **обратной транскриптазы**. Образовавшаяся при обратной транскрипции двухцепочечная ДНК провируса замыкается в кольцо и переносится в ядро. Здесь она под действием второго ключевого фермента ВИЧ — **интегразы** — встраивается в геном клетки-хозяина. После этого ДНК провируса транскрибируется вместе с клеточной ДНК, в результате чего образуется и клеточная, и вирусная РНК. В дальнейшем вирусная РНК используется для синтеза вирусных белков (в том числе gag-pol и env) и включается в новые вирионы при их сборке.

Два следующих этапа жизненного цикла ВИЧ — созревание вириона и отпочковывание от клеточной мембраны. В процессе созревания полипротеин gag-pol расщепляется **протеазой** — третьим ключевым ферментом ВИЧ. В присутствии ингибиторов протеазы ВИЧ образуются неполноценные вирусы с измененным нуклеокапсидом, которые инфицировать клетки не могут.

ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ ВИЧ (АНАЛОГИ НУКЛЕОЗИДОВ)

Строение. Зидовудин (рис. 18) и ставудин (рис. 19) представляют собой аналоги тимидина, ламивудин (рис. 20) — аналог пиримидиновых нуклеозидов, зальцитабин (рис. 21) — аналог цитозина, абакавир (рис. 22) — карбоциклический нуклеозид, диданозин (рис. 23) — аналог пуриновых нуклеозидов.

Механизм действия. Обратная транскриптаза синтезирует ДНК провируса на матрице РНК, после чего ДНК провируса встраивается в геном клетки-хозяина. На этом раннем и очень важном для вируса этапе жизненного цикла действуют ингибиторы обратной транскриптазы. Данные средства предотвращают ВИЧ-инфицирование здоровых клеток, но почти не влияют на уже зараженные. Все лекарственные средства из этой группы являются

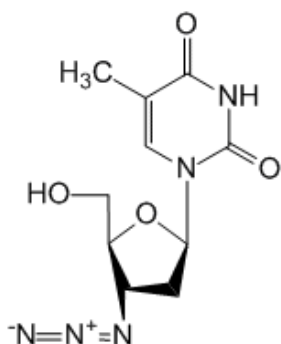


Рис. 18. Зидовудин

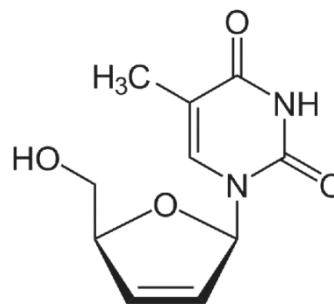


Рис. 19. Ставудин

Рис. 20. Ламивудин

Рис. 21. Зальцитабин

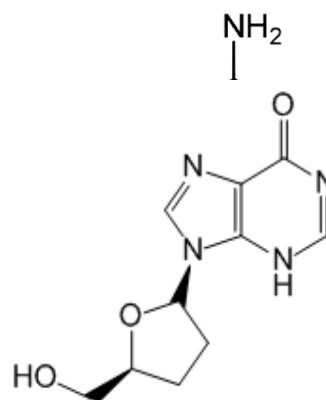
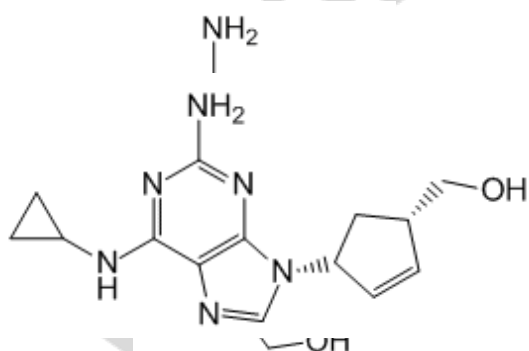
Рис. 22. Абакавир

Рис. 23. Диданозин

В настоящее время все нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы входят в состав утвержденных схем лечения ВИЧ-инфекции (СПИДа), включающих 3–4 антиретровирусных средства.

Устойчивость вируса к этим средствам обусловлена, как правило, мутациями в отдельных кодонах гена обратной транскриптазы.

Фармакокинетические параметры нуклеозидных ингибиторов об-



ратной транскриптазы и других антиретровирусных средств представлены в прил. 2.

Показания к применению:

- ВИЧ-инфекция у взрослых и детей;
- профилактика заражения плода от ВИЧ-инфицированной матери;
- постэкспозиционная профилактика у медицинских работников.

Побочные эффекты:

- поражение печени и поджелудочной железы (панкреатит, гепатит, жировая дистрофия печени, лактоацидоз);
- миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения, лейкопения);
- диспептические явления (боль в эпигастрии, тошнота, рвота, диарея);
- центральные неврологические расстройства (тревога, головная боль, раздражительность, бессонница, анорексия);
- периферическая полинейропатия (покалывание, жжение, боль в конечностях и их онемение);
- аллергические реакции (лихорадка, кожные высыпания и зуд).

ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ ВИЧ НЕНУКЛЕОЗИДНОЙ СТРУКТУРЫ

Строение. К ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы ВИЧ относятся невирапин (рис. 24), эфавиренз (рис. 25) и др.

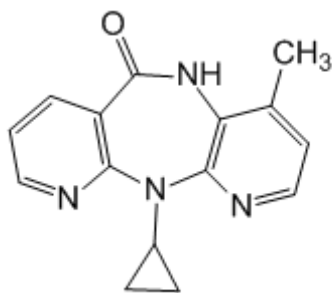


Рис. 24. Невирапин

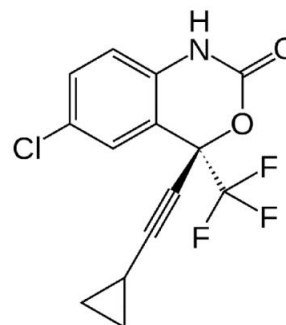


Рис. 25. Эфавиренз

Механизм действия. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы — синтетические соединения, которые подавляют ее активность за счет связывания с участком, прилежащим к активному центру фермента, что индуцирует конформационные изменения и утрату ферментативной активности. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы активны лишь в отношении ВИЧ-1. В отличие от нуклеозидных производных, для реализации их эффекта не требуется внутриклеточного фосфорилирования.

Метаболизм ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы происходит при участии микросомальных ферментов печени, поэтому данные лекарственные средства могут вступать в терапевтически значимые ле-

карственные взаимодействия со средствами, модифицирующими активность этих ферментов.

Показания к применению. В комбинации с другими антиретровирусными средствами нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы применяют для лечения инфекции, вызванной ВИЧ-1.

Побочные эффекты:

- аллергические реакции;
- гепатотоксичность;
- диспептические явления (боль в эпигастральной области, тошнота, рвота, диарея);
- центральные неврологические расстройства (тревога, головная боль, бессонница, анорексия, головокружение и др.).

ИНГИБИТОРЫ ИНТЕГРАЗЫ ВИЧ

Строение. К ингибиторам интегразы ВИЧ относятся ралтегравир (рис. 26), элвитегравир (рис. 27) и долутегравир (рис. 28).

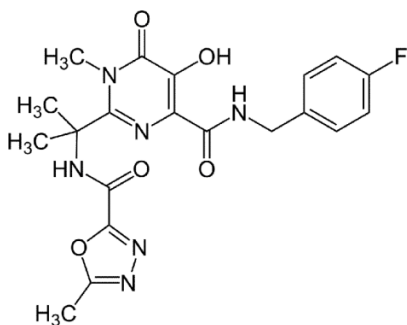


Рис. 26. Ралтегравир

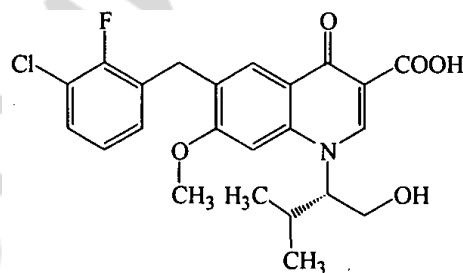


Рис. 27. Элвитегравир

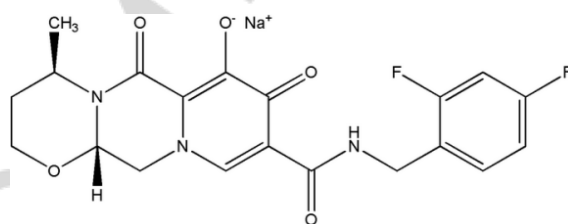


Рис. 28. Долутегравир

Механизм действия. Интеграза ВИЧ — фермент, обеспечивающий ковалентное внедрение генома ВИЧ — ДНК, синтезированной на основе вирусной РНК, — в геном клетки-хозяина. Ингибиторы интегразы, связываясь с активным участком фермента, блокируют встраивание вирусной ДНК в ДНК клетки-хозяина. Не включенные в ДНК человека геномы ВИЧ не способны индуцировать продукцию новых вирусных РНК и, как следствие, новых вирусных частиц.

Фармакокинетика. Ингибиторы интегразы имеют невысокую биодоступность (30–50 %), связываются на 80–85 % с белками плазмы крови, ме-

таболизируются в печени при участии фермента уридиндифосфат-глюкокоронзилтрансферазы (УДФГТ) 1A1. Элиминируются ингибиторы интегразы преимущественно через желудочно-кишечный тракт, 5–10 % от введенной дозы выводятся в неизмененном виде почками.

Показания к применению. Ингибиторы интегразы используют в комбинации с другими антиретровирусными средствами для лечения инфекции, вызванной ВИЧ-1.

Побочные эффекты:

- расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (диспепсия, диарея, запор, гепатит, панкреатит и др.);
- центральные неврологические расстройства (снижение остроты зрения, звон в ушах, головная боль, депрессия и др.);
- расстройства со стороны сердечно-сосудистой системы (экстрасистолия, тахикардия, артериальная гипертензия и др.);
- нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата (артралгия, миалгия, рабдомиолиз, тендинит, остеопороз);
- гематотоксичность (анемия, тромбоцитопения, лейкопения);
- аллергические реакции.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ ВИЧ

Строение и противовирусная активность. Средства этой группы — саквинавир (рис. 29), ритонавир (рис. 30), индинавир (рис. 31) — являются аналогами субстрата протеазы ВИЧ и по химической структуре относятся к группе гидроксипроламинов. Они действуют на протеазу ВИЧ-1 и ВИЧ-2, хотя и в разной степени.

Механизм действия. Протеаза имеет важнейшее значение для патогенности ВИЧ: она расщепляет полипротеин gag-pol, образуя ферменты (обратной транскриптазы, протеазы и интегразы) и структурные белки вируса. Все ингибиторы протеазы ВИЧ обратимо связываются с активным центром фермента, что лишает его специфической активности и блокирует созревание вируса.

Длительное лечение ингибиторами протеазы ВИЧ приводит к появлению устойчивых штаммов вируса. Устойчивость к каждому из средств этой группы обусловлена различными мутациями гена протеазы ВИЧ.

Показания к применению — лечение ВИЧ-инфекции у взрослых и детей.

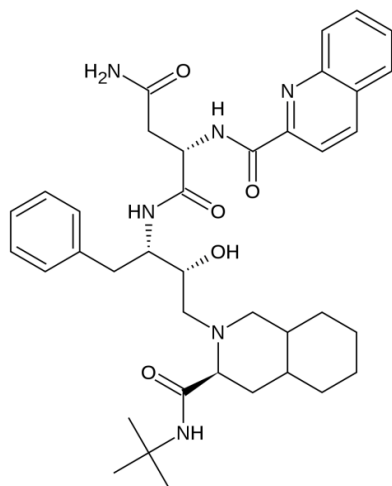


Рис. 29. Саквинавир

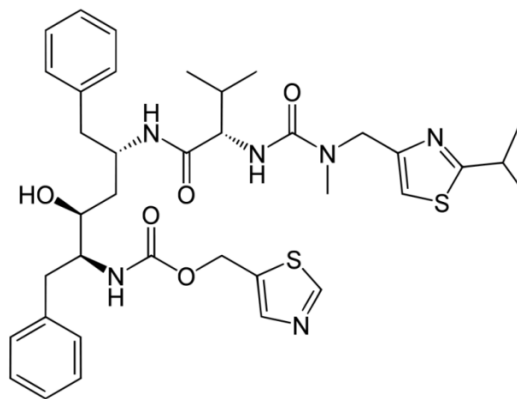


Рис. 30. Ритонавир

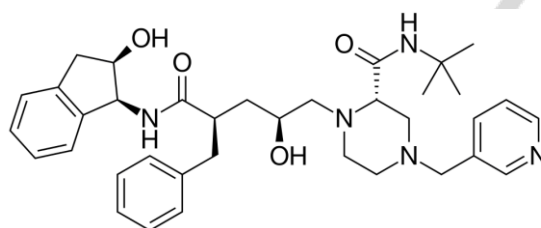


Рис. 31. Индинавир

Фармакокинетика. Большинство ингибиторов протеазы ВИЧ плохо всасываются из желудочно-кишечного тракта. Они начинают метаболизироваться уже в клетках кишечного эпителия, а затем модифицируются при участии изоферментов цитохрома Р450, что значительно снижает их биодоступность.

Кроме того, все ингибиторы протеазы ВИЧ активно элиминируются из клеток при участии Р-гликопротеида — мембранного белка, опосредующего полирезистентность к цитотоксическим веществам. Этот механизм может тормозить поступление ингибиторов протеазы ВИЧ в клетки и затруднять создание эффективных концентраций во внутриклеточном компартменте.

Большинство ингибиторов протеазы ВИЧ в значительной степени связываются с белками плазмы крови, особенно с кислым альфа-1-гликопротеидом. Несмотря на то, что противовирусным действием обладает только свободный ингибитор, связанная фракция служит его депо.

Побочные эффекты:

- диспептические явления;
- периферическая полинейропатия;
- перераспределение жировых отложений (ожирение туловища с отложением жира в области живота, груди, у основания шеи и между лопатками («бычий горб»), липомы в подкожной клетчатке);
- центральные неврологические расстройства;
- нарушение обмена веществ (нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия);

- гепатотоксичность;
- аллергические реакции.

Лекарственные взаимодействия. Поскольку все ингибиторы протеазы ВИЧ служат одновременно и субстратами, и ингибиторами изоферментов цитохрома P450, им свойственны многочисленные лекарственные взаимодействия.

ИНГИБИТОРЫ ПРИКРЕПЛЕНИЯ И СЛИЯНИЯ

Строение и противовирусная активность. Маравирок — это ингибитор прикрепления вирусов, антагонист хемокиновых рецепторов CCR5.

Маравирок, связываясь с рецепторами CCR5, располагающимися на Т-лимфоцитах, нарушает прикрепление (адсорбцию) ВИЧ-1, тропного к данному рецептору.

Энфувиртид — это ингибитор слияния (фузии) — процесса подтягивания вирусных частиц к лимфоциту.

Специфически связываясь с участком HR1 гликопротеида gp41 ВИЧ-1 вне клетки и нарушая его конформационные изменения, энфувиртид препятствует образованию белка слияния, необходимого для формирования пор в цитоплазматической мембране и проникновения РНК вируса внутрь клетки. Энфувиртид применяют в виде подкожных инъекций.

Показания к применению. Ингибиторы прикрепления и слияния в комбинации с другими антиретровирусными средствами используют для лечения ВИЧ-1.

Побочные эффекты:

- гематотоксичность (анемия, лейкопения, панцитопения);
- диспептические расстройства (тошнота, боль в животе, запор, метеоризм, рвота);
- неврологические расстройства (головная боль, головокружение, нарушение вкуса, бессонница, депрессия, тревога, раздражительность, тремор);
- гепатотоксичность (гепатит, цирроз);
- нефротоксичность (почечная недостаточность, протеинурия, полиурия);
- аллергические реакции.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ УСИЛИТЕЛИ

Кобицистат, ритонавир — это ингибиторы CYP3A4, который является основным микросомальным ферментом печени системы цитохрома P450 и участвует в метаболизме ингибиторов протеазы ВИЧ. В результате совместного применения с фармакокинетическими усилителями ингибиторов

протеазы метаболизм последних замедляется, в плазме крови терапевтические концентрации сохраняются более продолжительное время. Данное обстоятельство позволяет уменьшать дозу и кратность приема ингибиторов протеазы, что значительно снижает риск возникновения их побочных и токсических эффектов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Решение о необходимости антиретровирусной терапии принимается в каждом случае индивидуально с учетом концентрации в плазме крови числа лимфоцитов. Пороговой величиной для начала терапии служит количество лимфоцитов CD4 200 мкл⁻¹. При использовании общего количества лимфоцитов рекомендуется начинать лечение, когда этот показатель снижается до 1000–1200 мкл⁻¹ у пациента с клинической симптоматикой.

Эффективность антиретровирусных средств определяется тем, насколько снижается и как долго остается низкой концентрация вирусной РНК в плазме крови. Основная цель лечения состоит в том, чтобы полностью на предельно длительный срок подавить репродукцию вируса при наименьших побочных эффектах. Для этого лучше всего подходит комбинированная терапия. Однако многие пациенты с трудом привыкают к сложным схемам фармакотерапии, в связи с чем низкая комплаентность — самая частая причина неэффективности лечения и гибели пациентов.

При подборе оптимальной схемы лечения важно выявить уже имеющиеся мутации ВИЧ, от которых зависит устойчивость к антиретровирусным средствам; необходимо учитывать эффективность ранее применявшихся схем, сопутствующие заболевания, возможность соблюдения пациентом режима дозирования. Важно знать потенциальные лекарственные взаимодействия, т. к. пациенты часто принимают много лекарственных средств, в том числе средства для профилактики и лечения оппортунистических инфекций, анальгетики из группы опиатов или метадон в качестве поддерживающей терапии.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА РАЗЛИЧНОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Ингибиторы адсорбции и пенетрации вирусов

Гамма-глобулины против кори, гепатита В, бешенства, цитомегаловирусной инфекции — это лекарственные средства, представляющие собой очищенные и концентрированные гамма-глобулиновые фракции сывороточных белков, содержащие высокие титры специфических антител к поверхностным антигенам вирусов. Их защитная функция обусловлена спо-

способностью специфически взаимодействовать с вирусными антигенами и препятствовать адсорбции и пенетрации вирусов.

Гамма-глобулины применяют для лечения и профилактики соответствующих вирусных заболеваний. Данные средства вводят парентерально различными путями: подкожно, внутримышечно, внутривенно. Пассивный иммунитет возникает через несколько часов и сохраняется до двух недель.

ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА ПОЗДНИХ ВИРУСНЫХ БЕЛКОВ

Строение и противовирусная активность. Метисазон (рис. 32) по химической структуре относится к производным тиосемикарбазона. Он активен в отношении ДНК-содержащих вирусов семейства Poxviridae, вызывающих у человека натуральную оспу.

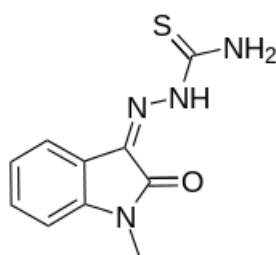


Рис. 32. Метисазон

Механизм действия. Метисазон нарушает процесс сборки вирионов и подавляет репродукцию вирусов, угнетая синтез вирусного структурного белка. Метисазон обладает профилактической активностью в отношении вирусов натуральной оспы и облегчает течение поствакцинальных осложнений: задерживает распространение кожного процесса, ускоряет заживление.

Показания к применению:

- профилактика и лечение натуральной оспы;
- лечение поствакцинальных осложнений.

Побочные эффекты:

- тошнота;
- рвота;
- головокружение.

ВИРУЦИДНЫЕ СРЕДСТВА МЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ

Тетраоксотетрагидронафталин

Торговое название — оксолин.

Противовирусная активность. Оксолин обладает вируцидным действием в отношении вируса гриппа при непосредственном контакте с вирусосодержащим материалом, препятствует репродукции вируса в клетках.

Кроме того, оксолин эффективен в отношении ВПГ 1-го и 2-го типов, Varicella-zoster, аденовирусов, вирусов инфекционных бородавок и контагиозного моллюска.

Аналогичным спектром действия обладает лекарственное средство **теброфен**.

Оксолин применяется местно. С поверхности кожи в системный кровоток поступает около 5 % лекарственного средства, со слизистых — до 20 %. Выводится оксолин почками в течение суток.

Показания к применению:

- профилактика гриппа;
- вирусный ринит;
- дерматозы с вирусной или предполагаемой вирусной этиологией: герпетические поражения кожи и слизистых, бородавки, остроконечные кондиломы, контагиозный моллюск, герпетиформный дерматит Дюринга, чешуйчатый лишай;
- вирусные поражения глаз (кератоконъюнктивит, кератит).

Побочные эффекты:

- преходящее чувство жжения в области аппликации;
- ринорея;
- дерматит;
- легко смываемое синее окрашивание кожи.

Бромнафтохинон

Торговое название — бонафтон.

Противовирусная активность. Бонафтон активен в отношении ВПГ 1-го и 2-го типов, вируса Varicella-zoster, некоторых штаммов аденовирусов. Он подавляет синтез белков вирусного капсида и нарушает транспорт компонентов вириона в клеточное ядро, где осуществляется сборка.

Бонафтон облегчает течение инфекционного процесса, подавляет местную воспалительную реакцию, уменьшает гиперемии конъюнктивы, ускоряет эпителизацию язв роговицы и в последующем нормализует ее структуру. Он применяется внутрь и наружно.

Показания к применению:

- герпетический кератит;
- вирусные заболевания кожи (герпес простой и опоясывающий, кондиломы и др.);
- герпетический стоматит и гингивит;
- герпес половых органов;
- аденовирусные поражения глаз.

Побочные эффекты. При приеме внутрь возможно развитие диареи, головной боли, при местном использовании — раздражение в зоне аппликации.

Бутаминофен

Бутаминофен (разработан в Республике Беларусь) является азотсодержащим соединением фенольной природы. Он обладает противогерпетической активностью.

Механизм действия. Механизм действия бутаминофена не установлен. Предполагается, что определенное значение в реализации противогерпетического действия имеет его способность в разной степени модифицировать редокс-состояние инфицированной и неинфицированной клетки с подавлением репликации вирусов.

Бутаминофен способствует быстрому купированию воспалительного процесса, подавляет такие проявления инфекции, как зуд, отек, гиперемия; ускоряет эпителизацию; предотвращает прогрессирование процесса; снижает вероятность кожной диссеминации.

Показание к применению — герпетическое поражение кожи и слизистых оболочек (лабиальный, генитальный герпес, опоясывающий лишай).

Побочные эффекты. В первые 10–15 мин после аппликации может возникнуть ощущение жжения. Гиперчувствительность к этому средству проявляется гиперемией, отеком кожи и слизистых.

ИНТЕРФЕРОНЫ

Интерфероны — это цитокины, обладающие противовирусным, иммуномодулирующим и антипролиферативным действием. В организме человека вырабатываются три группы интерферонов: альфа (более 18 представителей), бета и гамма.

Синтез интерферонов альфа и бета может происходить почти во всех клетках. Пусковыми стимулами для их образования могут служить вирусы или чужеродная РНК, некоторые цитокины (в том числе интерлейкины 1 и 2 (ИЛ-1 и ИЛ-2), фактор некроза опухоли) и другие регуляторные молекулы. Интерфероны альфа и бета препятствуют вирусному инфицированию клеток, изменяют свойства клеточной мембраны, предотвращают адгезию и проникновение вируса внутрь клетки. Они оказывают модулирующее влияние на синтез некоторых онкогенов, приводящее к торможению неопластической трансформации клеток и ингибированию опухолевого роста. Интерфероны альфа и бета усиливают цитотоксическую активность Т-лимфоцитов, НК-лимфоцитов и макрофагов; повышают экспрессию некоторых поверхностных антигенов, модулируют активность клеток-киллеров, участвующих в противовирусном иммунитете.

Интерферон гамма (иммунный интерферон) является важнейшим провоспалительным цитокином, продуцентами которого в организме человека выступают естественные киллерные клетки (Т-киллеры), CD4 Th1-типа и CD8 — цитотоксические супрессорные клетки. Рецепторы к интерферону

гамма несут макрофаги, нейтрофилы, естественные киллерные клетки, цитотоксические Т-лимфоциты. Интерферон гамма активизирует эффекторные функции этих клеток, в частности их микробицидность, цитотоксичность, продукцию цитокинов, свободных радикалов кислорода, тем самым вызывая гибель внутриклеточных паразитов. Он блокирует репликацию вирусных ДНК и РНК, синтез вирусных белков и сборку зрелых вирусных частиц, оказывает цитотоксическое воздействие на инфицированные вирусами клетки.

Механизмы противовирусного действия. Связывание интерферонов со специфическими клеточными рецепторами индуцирует каскад внутриклеточных изменений и молекулярных взаимодействий. Итогом этого является промоция отдельных генов с инициацией синтеза белков, действие которых направлено на подавление вируса.

Интерфероны действуют на все основные этапы репродукции вируса: проникновение в клетку и раздевание, транскрипцию нуклеиновых кислот, сборку и выход вируса из клетки, но наиболее эффективно они подавляют синтез вирусных белков (рис. 33).

Фармакокинетика. При внутримышечном или подкожном введении биодоступность интерферона альфа превышает 80 %, объем распределения составляет примерно 0,4–0,6 л/кг. При системном применении он определяется в секретах дыхательных путей, спинномозговой жидкости, водянистой влаге и головном мозге.

Элиминация интерферонов из плазмы зависит от скорости их разрушения, которое происходит главным образом в печени и почках. $T_{1/2}$ интерферона альфа составляет около 40 мин, рекомбинантных интерферонов бета и гамма — 4 ч и 30 мин соответственно. Динамика элиминации сложна, она описывается несколькими экспоненциальными функциями.

Присоединение к интерферонам инертного полимера полиэтиленгликоля значительно замедляет их элиминацию из плазмы. Получаемые при этом интерфероны длительного действия (конъюгированные, или пегилированные, интерфероны) можно вводить всего 1 раз в неделю. Кроме того, пегилирование снижает иммуногенность интерферонов. С ростом молекулярной массы полиэтиленгликоля возрастает $T_{1/2}$ лекарственного средства, уменьшается его почечный клиренс, однако снижается и противовирусная активность.

Показания к применению:

- новообразования лимфатической системы и системы кроветворения (волосатоклеточный лейкоз, хронический миелолейкоз, миеломная болезнь и др.);
- солидные опухоли (саркома Капоши, рак почки, меланома и др.);
- вирусные заболевания различной этиологии (вирусные хронические гепатиты В и С, остроконечные кондиломы и др.);
- профилактика и лечение гриппа (в составе комплексной терапии).

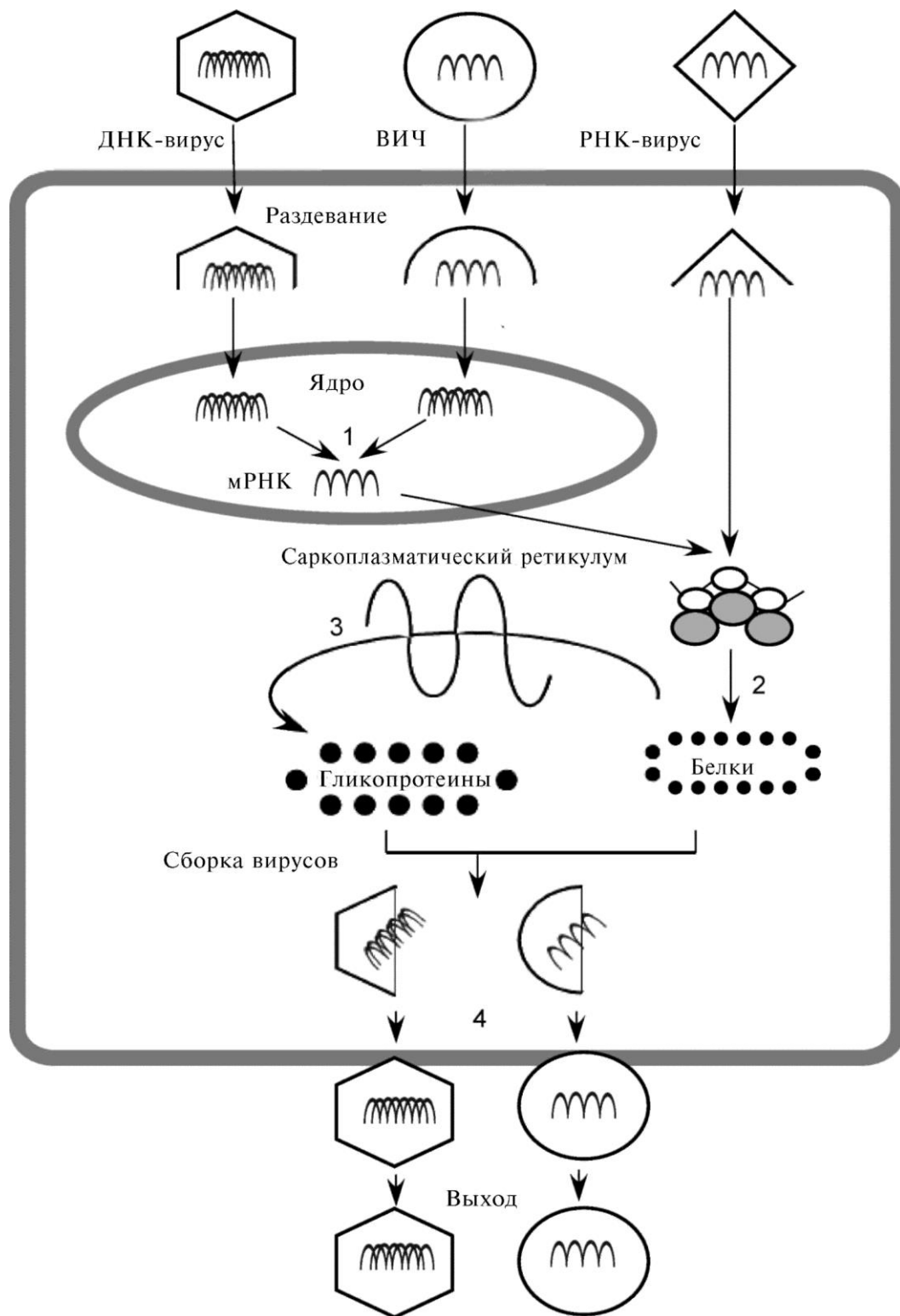


Рис. 33. Основные механизмы противовирусного действия интерферонов:
 1 — подавление транскрипции вирусных генов за счет подавления синтеза вирусной мРНК; 2 — подавление синтеза вирусных белков за счет расщепления вирусной РНК, блокирования трансляции мРНК и тРНК; 3 — нарушение процессинга вирусных белков за счет подавления их гликозилирования; 4 — нарушение созревания вируса за счет модификации структуры гликопротеидов и подавления «отпочковывания» вируса

Побочные эффекты. Наиболее часто развиваются гриппоподобный синдром и аллергические реакции, реже угнетение кроветворения (нейтропения и тромбоцитопения), нарушения со стороны ЦНС (сонливость, спутанность сознания), астения и нарушения репродуктивной функции. Изредка при введении интерферонов к ним вырабатываются нейтрализующие антитела, и тогда дальнейшее лечение становится бесполезным.

ИНТЕРФЕРОНОГЕНЫ

Тилорон

Механизм действия. Тилорон (рис. 34) индуцирует образование интерферонов клетками эпителия кишечника, гепатоцитами, Т-лимфоцитами и гранулоцитами; активирует стволовые клетки костного мозга, стимулирует гуморальный иммунитет, повышает продукцию IgM, IgA, IgG, восстанавливает соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры.

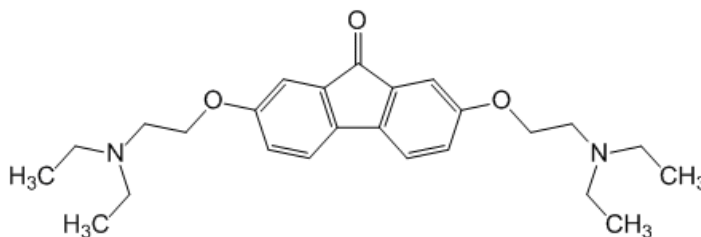


Рис. 34. Тилорон

В противовирусном действии имеет значение прямое подавление синтеза вирусспецифических белков в инфицированных клетках. Тилорон эффективен в отношении вирусов гепатита, герпесвирусов, цитомегаловирусов, вирусов гриппа и других возбудителей ОРВИ.

Показания к применению:

- вирусные гепатиты А, В, С, герпетическая и цитомегаловирусная инфекция (в составе комплексной терапии);
- инфекционно-аллергические и вирусные энцефаломиелиты (рассеянный склероз, лейкоэнцефалит, увеоэнцефалит и др.), урогенитальный и респираторный хламидиоз (в составе комплексной терапии);
- лечение и профилактика гриппа и ОРВИ (в составе комплексной терапии).

Побочные эффекты:

- гриппоподобный синдром;
- транзиторная гипертермия;
- аллергические реакции.

Умифеновир

Механизм действия. Умифеновир (рис. 35) проявляет иммуномодулирующую активность, стимулирует продукцию интерферонов, гуморальные и клеточные реакции иммунитета, фагоцитарную функцию макрофагов, повышает устойчивость организма к вирусным инфекциям.

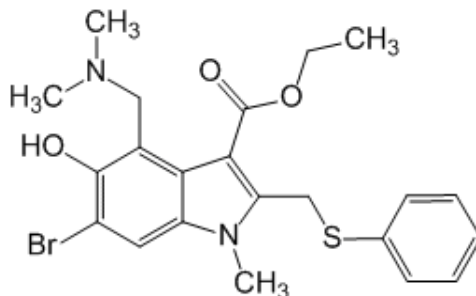


Рис. 35. Умифеновир

Показания к применению:

- профилактика и лечение ОРВИ, лечение хронического бронхита, пневмонии (в составе комплексной терапии);
- лечение рецидивирующей герпетической инфекции (в составе комплексной терапии);
- профилактика инфекционных осложнений и нормализация иммунного ответа в послеоперационном периоде.

Побочные эффекты — аллергические реакции.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

ТЕСТЫ

1. Укажите ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот:

- а) фамцикловир;
- б) саквинавир;
- в) рибавирин;
- г) идоксуридин;
- д) энфувиртид.

2. Укажите средства для лечения ВИЧ-инфекции:

- а) пенцикловир;
- б) зидовудин;
- в) занамивир;
- г) индинавир;
- д) невирапин.

3. Укажите верные для ацикловира утверждения:

- а) действует только на герпесвирусы;
- б) ингибирует ДНК-полимеразу вируса и угнетает репликацию вирусной ДНК;
- в) применяется преимущественно для лечения цитомегаловирусной инфекции;
- г) обладает иммуностимулирующей активностью;
- д) применяется преимущественно при инфекциях, вызванных ВПГ 1-го и 2-го типов и Varicella-zoster.

4. Укажите верные для занамивира утверждения:

- а) ингибирует нейраминидазу вирусов гриппа А и В;
- б) ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ;
- в) тормозит высвобождение вирионов из зараженных клеток;
- г) применяется преимущественно для профилактики и лечения респираторной синцитиальной инфекции;
- д) применяется в виде ингаляций.

5. Укажите верные для зидовудина утверждения:

- а) предотвращает ВИЧ-инфицирование здоровых клеток;
- б) ингибирует протеазу ВИЧ;
- в) нарушает процесс высвобождения вирусного генома;
- г) ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ;
- д) блокирует проникновение вируса внутрь клетки.

6. Укажите противовирусные лекарственные средства для наружного применения:

- а) занамивир;
- б) бутаминофен;
- в) теброфен;
- г) идоксуридин;
- д) ацикловир.

7. Определите противовирусные средства (валацикловир, римантадин, саквинавир).

Критерий	А	Б	В
Направленность действия	Ингибирование раздевания вируса	Угнетение синтеза нуклеиновых кислот	Блокада созревания вируса
Механизм действия	Блокирование белка М2, формирующего ионный канал в оболочке вируса	Ингибирование вирусной ДНК-полимеразы	Ингибирование протеазы
Применение	Профилактика и лечение гриппа А	Лечение инфекций, вызванных ВПГ 1-го и 2-го типов и Varicella-zoster	Лечение ВИЧ-инфекции

8. Определите противовирусные средства (осельтамивир, диданозин, ганцикловир).

Критерий	А	Б	В
Направленность действия	Ингибирование синтеза ДНК провируса на матрице РНК	Угнетение синтеза нуклеиновых кислот	Блокада высвобождения вирионов из зараженных клеток
Механизм действия	Ингибирование обратной транскриптазы	Ингибирование вирусной ДНК-полимеразы	Ингибирование нейраминидазы вирусов
Применение	Лечение ВИЧ-инфекции	Лечение инфекций, вызванных цитомегаловирусом	Лечение и профилактика гриппа А и В

Ответы: 1 — а, в, г; 2 — б, г, д; 3 — а, б, д; 4 — а, в, д; 5 — а, г; 6 — б, в, г, д; 7А — римантадин; 7Б — валацикловир; 7В — саквинавир; 8А — диданозин; 8Б — ганцикловир; 8В — осельтамивир.

Задачи*

1. Пациенту массой 70 кг с ВИЧ-инфекцией назначен саквинавир в таблетках. Рассчитайте индивидуальный режим дозирования лекарственного средства.

Справочные данные: $F = 15\%$, $V_d = 10$ л/кг, $Cl = 15$ мл/(мин · кг), терапевтический диапазон 200–500 нг/мл.

2. Пациенту массой 80 кг с ВИЧ-инфекцией назначен невирапин в таблетках. Суточная доза лекарственного средства постепенно повышалась и достигла к 30-му дню 300 мг. Возможно ли дальнейшее повышение дозы?

Справочные данные: $F = 95\%$, $V_d = 1$ л/кг, $t_{1/2} \approx 30$ ч, токсическая концентрация $> 6,5$ мкг/мл.

Ответы:

1. 1000 мг (14,4 мг/кг) 3 раза в сутки при $C_{ss} = 300$ нг/мл.

2. $C_{ss} = 6,5$ мкг/мл, не рекомендуется дальше повышать дозу лекарственного средства.

* Для решения студентами, обучающимися по специальности «Лечебное дело» и «Педиатрия».

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. Катцунг, Б. Г. Базисная и клиническая фармакология : в 2 т. / Б. Г. Катцунг. М. : БИНОМ ; СПб. : Невский диалект, 2008. Т. 1–2.
2. Майский, В. В. Элементарная фармакология / В. В. Майский. М., 2008.
3. Харкевич, Д. А. Фармакология / Д. А. Харкевич. М., 2013.

Дополнительная

4. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / под общей ред. А. Г. Гилмана. М. : Практика, 2006.
5. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. 16-е изд., перераб., испр. и доп. М. : Новая волна ; издатель Умеренков, 2010.
6. Медицинская вирусология : руководство / под ред. Д. К. Львова. М. : Медицинское информационное агентство, 2008.
7. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. Справочник. М. : АстраФармСервис, 2015.
8. Шульженко, А. Е. Герпетическая инфекция человека : перспективы диагностики и противовирусной терапии / А. Е. Шульженко // Герпес. 2006. № 1.
9. Энциклопедия лекарств. Регистр лекарственных средств России. Ежегодный сборник. М., 2015.

Формы выпуска и способы применения некоторых противовирусных средств

Название	Форма выпуска	Средние терапевтические дозы и пути введения
Абакавир (Abacavir)	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,15; 0,3 и 0,6 г; раствор 2 % для приема внутрь во флаконах по 240 мл	Внутрь взрослым и подросткам старше 12 лет по 300 мг или 15 мл раствора 2 раза в сутки, детям от 3 мес. до 12 лет по 8 мг/кг массы тела 2 раза в сутки
Ацикловир (Aciclovir)	Таблетки по 0,2; 0,4; 0,8 г; глазная мазь 3 % в тубах по 3 и 5 г; мазь 5 % в тубах по 5; 15 и 30 г; крем в тубах 5 % по 10; 30 и 50 г; флаконы по 0,25; 0,5 и 1 г	Внутрь при простом герпесе по 200 мг 5 раз в сутки, при опоясывающем лишае по 800 мг 5 раз в сутки. Глазную мазь закладывать в конъюнктивальный мешок каждые 4 ч. Крем и мазь наносить на пораженную кожу и слизистые 5 раз в сутки. Внутривенно медленно по 5–10 мг/кг каждые 8 ч (содержимое флакона разводить в 10 мл 0,9%-ного раствора NaCl)
Бромнафтохинон (Bromnaphthoquinone)	Глазная мазь 0,05 % в тубах по 10 г; мазь 0,5 % в тубах по 15 и 25 г	Мазь закладывать за веки 3–4 раза в сутки. Мазь наносить на очаги поражения 2–3 раза в сутки
Бутаминофен (Butaminofen)	Мазь 2 % в тубах по 3 и 5 г	Мазь наносить тонким слоем на очаги поражения 4–5 раз в сутки
Валацикловир (Valaciclovir)	Таблетки по 0,5 г	Внутрь при опоясывающем лишае по 1000 мг 3 раза в сутки, при простом герпесе по 500 мг 2 раза в сутки
Валганцикловир (Valganciclovir)	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,45 г	Внутрь по 900 мг 1–2 раза в сутки
Ганцикловир (Ganciclovir)	Капсулы по 0,25 г; порошок 500 мг во флаконах для приготовления раствора для инфузий	Внутрь по 1 г 3 раза в сутки. Внутривенно в течение 1 ч 5 мг/кг каждые 12 ч, содержимое флакона разводить в 100 мл физиологического раствора или в 5%-ном растворе глюкозы
Диданозин (Didanosine)	Капсулы по 0,125; 0,2; 0,25 и 0,4 г; таблетки по 0,1 г; порошок для приготовления раствора для приема внутрь во флаконах по 2 г	Внутрь по 200–400 мг 2 раза в сутки; к 2 г порошка во флаконе добавлять 200 мл суспензии антацида, концентрация диданозина в приготовленном растворе — 10 мг/мл

Название	Форма выпуска	Средние терапевтические дозы и пути введения
Диоксотетрагидрокси-тетрагидронафталин (Dioxotetrahydrooxy-tetrahydronaphthaline)	Мазь 0,25 % для местного применения (для носа) в тубах по 10; 25 и 30 г; мазь 3 % для наружного применения в тубах по 10; 25 и 30 г	Мазь наносить на слизистую оболочку носа 2–3 раза в сутки. Мазь наносить на пораженные участки кожи 2–3 раза в сутки
Долутегравир (Dolutegravir)	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,05 г	Внутрь по 50 мг 1 раз в сутки
Залцитабин (Zalcitabine)	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,000375 и 0,00075 г	Внутрь по 0,75 мг каждые 8 ч
Занамивир (Zanamivir)	Порошок для ингаляций (1 ингаляция — 5 мг)	По 2 ингаляции 2 раза в сутки
Зидовудин (Zidovudine)	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,1 и 0,3 г; капсулы по 0,1 и 0,2 г; раствор 1 % для приема внутрь во флаконах по 5 мл; раствор 1 % для инфузий во флаконах по 20 мл	Внутрь взрослым и детям старше 12 лет 500–600 мг/сут в 2–3 приема; детям от 3 мес. до 12 лет суточная доза 360–480 мг/м ² в 3–4 приема. Внутривенно медленно по 1–2 мг/кг каждые 4 ч (содержимое флакона разводить 5%-ным раствором глюкозы)
Идоксуридин (Idoxuridine)	Раствор 0,1 % по 10 мл во флаконах (глазные капли)	Закапывать по 2 капли в конъюнктивальный мешок каждый час в течение дня и через каждые 2 ч ночью
Индинавира сульфат (Indinavir sulfate)	Капсулы по 0,2 и 0,4 г	Внутрь по 800 мг каждые 8 ч
Интерферон альфа (Interferon alpha)	Раствор для инъекций в ампулах 1 мл по 1 млн МЕ, 3 млн МЕ и 6 млн МЕ; раствор для инъекций во флаконах по 1 мл (10 млн МЕ), 3 мл (18 млн МЕ); порошок для приготовления суспензии для приема внутрь во флаконах по 250 000 МЕ, 500 000 МЕ и 1 млн МЕ; капсулы по 500 000 МЕ; мазь в тубах по 12 г (40 000 МЕ/г); суппозитории ректальные по 150 000 МЕ, 300 000 МЕ, 500 000 МЕ, 1 млн МЕ; раствор во флаконах по 10 мл (10 000 МЕ/мл) (капли для носа)	Внутримышечно и подкожно от 3 до 12 млн МЕ 1 раз в сутки, внутривенно по 5–20 млн МЕ 1–3 раза в сутки (порошок разводить в 50 мл физиологического раствора). Внутрь по 0,5–1,5 млн МЕ 1–2 раза в сутки. Мазь наносить на пораженные участки кожи и слизистые оболочки 2–4 раза в сутки. Суппозитории 150 000–500 000 МЕ вводить в прямую кишку 1–2 раза в сутки. Закапывать по 1–3 капли (500–1500 МЕ) в каждый носовой ход 4–5 раз в сутки

Название	Форма выпуска	Средние терапевтические дозы и пути введения
Интерферон бета (Interferon beta)	Порошок для приготовления раствора для инъекций во флаконах по 9,6 млн ЕД; раствор для подкожного введения 8 млн ЕД в 1 мл	Внутримышечно и подкожно 8–9,6 млн МЕ 1 раз в сутки (содержимое флакона растворять в 1–2 мл воды для инъекций)
Интерферон гамма (Interferon gamma)	Порошок для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения 100 000 МЕ; 500 000 МЕ; 1 млн МЕ; 2 млн МЕ во флаконах	Внутримышечно и подкожно 100 000–500 000 МЕ 1–2 раза в сутки (содержимое флакона растворять в 2 мл воды для инъекций)
Ламивудин (Lamivudine)	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,15 г; раствор 0,5 % и 1 % для приема внутрь во флаконах по 240 мл	Внутрь взрослым и подросткам старше 12 лет по 150 мг 2 раза в сутки, детям от 3 мес. до 12 лет по 4 мг/кг 2 раза в сутки
Маравирок (Maraviroc)	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,15 и 0,3 г	Внутрь по 150–600 мг 2 раза в сутки
Метисазон (Methisazonum)	Таблетки по 0,2 г	Внутрь по 600 мг 2 раза в сутки
Невирапин (Nevirapine)	Таблетки по 0,1 и 0,2 г; суспензия 1 % для приема внутрь во флаконах по 240 мл	Внутрь взрослым по 100–200 мг 1 раз в сутки, детям 4 мг/кг 1 раз в сутки
Осельтамивир (Oseltamivir)	Капсулы по 0,075 г; порошок для приготовления суспензии для приема внутрь во флаконах по 30 мг	Внутрь взрослым и детям по 30–75 мг 1–2 раза в сутки
Паливизумаб (Palivizumab)	Порошок во флаконах по 50 и 100 мг для приготовления раствора для внутримышечного введения	Внутримышечно 15 мг/кг 1 раз в месяц для профилактики респираторной синцитиальной инфекции (для разведения порошка использовать стерильную воду для инъекций)
Пенцикловир (Penciclovir)	Крем в тубах 1 % по 2 и 5 г	Крем наносить на высыпания каждые 2 ч днем
Ралтегравир (Raltegravir)	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,4 г	Внутрь по 400–800 мг 1–2 раза в сутки
Рибавирин (Ribavirin)	Капсулы по 0,1 и 0,2 г; таблетки по 0,2 г; раствор 10 % во флаконах по 12 мл; крем в тубах 7,5 % по 5 и 15 г	Внутрь по 1000–1200 мг/сут в 2 приема. Внутривенно капельно по 8–33 мг/кг каждые 6 ч (раствор разводить 0,9%-ным раствором натрия хлорида для инъекций). Крем наносить на пораженные участки кожи и слизистой оболочки равномерным слоем толщиной до 1 мм 5 раз в сутки

Название	Форма выпуска	Средние терапевтические дозы и пути введения
Римантадин (Rimantadine)	Таблетки по 0,05 г; капсулы по 0,1 г; сироп 0,2 % во флаконах по 100 мл	Внутрь взрослым по 100 мг 2–3 раза в сутки, детям по 10–15 мг 1–2 раза в сутки
Ритонавир (Ritonavir)	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,1 г; капсулы по 0,1 г; раствор 8 % для приема внутрь во флаконах по 90 мл	Внутрь взрослым по 600 мг 2 раза в сутки, детям по 250–400 мг/м ² 2 раза в сутки
Саквинавир (Saquinavir)	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,5 г; капсулы по 0,2 г	Внутрь по 1,2–1,8 г 2–3 раза в сутки
Ставудин (Stavudine)	Капсулы по 0,03 и 0,04 г	Внутрь по 30–40 мг 2 раза в сутки
Тebroфен (Tebrophen)	Глазная мазь 0,5 % в тубах по 10 г; мазь 2 % и 5 % для наружного применения в тубах по 30 г	Глазную мазь закладывать за веко 3–4 раза в сутки. Мазь наносить на пораженные участки кожи 2–3 раза в сутки
Тилорон (Tilorone)	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,06 и 0,125 г; капсулы по 0,125 г	Внутрь взрослым по 0,125–0,25 г, детям по 0,06 г 1 раз в сутки
Умифеновир (Umifenovirum)	Капсулы по 0,05 и 0,1 г; таблетки, покрытые оболочкой, по 0,05 и 0,1 г	Внутрь взрослым и детям старше 12 лет по 0,2 г; детям до 12 лет по 0,05–0,1 г 1–4 раза в сутки
Фамцикловир (Famciclovir)	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,125; 0,25 и 0,5 г	Внутрь по 250–500 мг 3 раза в сутки
Фоскарнет натрия (Foscarnet sodium)	Флаконы по 250 и 500 мл (24 мг/мл); крем 3 % в тубах по 3 г	Внутривенно взрослым при инфекциях, вызванных ВПГ 1-го и 2-го типов, 80–120 мг/кг/сут в 2–3 введения; при инфекциях, вызванных Varicella-zoster, 120–180 мг/кг/сут в 2–3 введения; при цитомегаловирусной инфекции 180 мг/кг/сут в 3 введения; детям 40–60 мг/кг 3 раза в день. Крем наносить 6 раз в сутки на пораженные участки
Эфавиренз (Efavirenz)	Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,1; 0,2; 0,3; 0,4 и 0,6 г; капсулы по 0,05; 0,1 и 0,2 г	Внутрь взрослым по 400–600 мг 1 раз в сутки, детям 100–400 мг 1 раз в сутки
Энфувиртид (Enfuvirtide)	Порошок 90 мг для приготовления раствора для подкожного введения во флаконах	Подкожно взрослым по 90 мг 2 раза в сутки, детям 6–16 лет по 2 мг/кг 2 раза в сутки (для разведения порошка использовать стерильную воду для инъекций)

Фармакокинетические параметры некоторых противовирусных средств

Таблица 1

Противогерпетические средства

Показатель	Ацикловир (валацикло- вир)	Пенцикловир (фамцикло- вир)	Ганцикловир (валганцик- ловир)	Фоскарнет
Биодоступность при приеме внутрь, %	10–30 (70)	5 (65–77)	< 10 (61–85)	7–19
T _{1/2} в плазме, ч	2,5–3	2	2–4	4–8
T _{1/2} трифосфата внутри клетки, ч	Около 1	7–20	> 24	—
Связывание с белками плазмы, %	9–33	< 20	1–2	15
Метаболизм в печени	Около 15 %	Около 5 %	Незначителен	Незначителен

Таблица 2

Противогриппозные средства

Показатель	Амантадин	Римантадин	Осельтамивир	Занамивир
Спектр действия (тип вируса гриппа)	А	А	А, В	А, В
Путь введения	Внутрь	Внутрь	Внутрь	Ингаляции
Биодоступность при приеме внутрь, %	50–90	> 90	80	4–17
T _{1/2} в плазме, ч	12–18	24–36	6–10	2,5–5
Связывание с белками плазмы, %	67	40	3	< 10
Метаболизм в печени	< 10 %	75 %	Незначителен	Незначителен
Выведение почками (в неизменном виде), %	50–90	25	95	100

Таблица 3

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ

Показатель	Зидовудин	Ламивудин	Ставудин	Диданозин	Абакавир	Зальцитабин
Биодоступность при приеме внутрь, %	60	80	80–90	40	> 70	90
T _{1/2} в плазме, ч	1–2	5–7	1,5	1	1	1–2
T _{1/2} трифосфата внутри клетки, ч	3–4	12	3,5	8–24	3	2–4
Связывание с белками плазмы, %	20–38	< 35	< 5	< 5	50	< 5
Элиминация путем метаболизма, %	60–80	20–30	80	50	> 80	20

Показатель	Зидо- вудин	Ла- мивудин	Ста- вудин	Дидано- зин	Абака- вир	Зальци- табин
Выведение почками (в неизмененном виде), %	15	70	40	20–50	< 5	70

Таблица 4

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ

Показатель	Невирарин	Эфавиренз
Биодоступность при приеме внутрь, %	90	50
T _{1/2} в плазме, ч	25–30	40–50
Связывание с белками плазмы, %	60	99
Элиминация путем метаболизма, %	95–99	95–99
Выведение почками (в неизмененном виде), %	< 3	< 3
Аутоиндукция метаболизма	Есть	Нет

Таблица 5

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Показатель	Саквинавир	Индинавир	Ритонавир
Биодоступность при приеме внутрь, %	12	60–65	65–75
T _{1/2} в плазме, ч	7–12	1,5–2	3–5
Связывание с белками плазмы, %	98	60	98
Элиминация путем метаболизма, %	95–99	90	96
Аутоиндукция метаболизма	Нет	Нет	Есть
Выведение почками (в неизмененном виде), %	< 3	10	4
Ингибирование изофермента IIIA4	+	++	++++

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы.....	3
Роль вирусов в инфекционной патологии человека.....	4
Строение и жизненный цикл вирусов.....	6
Особенности химиотерапии вирусных инфекций.....	11
Классификация противовирусных средств	13
Противогриппозные средства.....	14
Средства, применяемые при респираторной синцитиальной вирусной инфекции	17
Противогерпетические и противоцитомегаловирусные средства.....	19
Антиретровирусные средства.....	26
Противовирусные средства различного назначения	34
Самоконтроль усвоения темы.....	41
Литература	44
Приложение 1	45
Приложение 2	49

Учебное издание

Бизунок Наталья Анатольевна
Гайдук Александр Владимирович

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Н. А. Бизунок
Редактор О. В. Лавникович
Компьютерная верстка С. Г. Михейчик

Подписано в печать 17.02.16. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 3,02. Уч.-изд. л. 2,6. Тираж 40 экз. Заказ 615.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.