

Раздел IV. ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Трудности создания эффективных избирательно действующих противовирусных лекарственных средств связаны со специфической структурой вирусов, их внутриклеточной локализацией и тесным метаболическим взаимодействием с клеткой-хозяином. Тем не менее в настоящее время в медицинской практике используется целый ряд противовирусных препаратов, обладающих клинически доказанной эффективностью. Большинство из них характеризуется узким терапевтическим диапазоном. С учетом особенностей клинического применения противовирусные препараты подразделяют на противогерпетические, противопитомегаловирусные, противогриппозные, активные против вирусов гепатита и обладающие расширенным спектром активности (табл. 64).

Таблица 64

Классификация противовирусных препаратов*

Противогерпетические	Противоцитомегаловирусные	Противогриппозные	Активные против вирусов гепатита	С расширенным спектром активности
Ацикловир Валацикловир Пенцикловир Фамцикловир	Ганцикловир Валганцикловир Фоскарнет	<i>Блокаторы М2-каналов</i> Амантадин Римантадин <i>Ингибиторы нейраминидазы</i> Занамивир Осельтамивир <i>Ингибиторы слияния (фузии)</i> Умифеновир (Арбидол)	<i>Активные против вируса гепатита В</i> Телбивудин Энтекавир <i>Активные против вируса гепатита С</i> Телапревир Боцепревир Симепревир Асунапревир Даклатасвир Софосбувир	Рибавирин Ламивудин Тенофовир Интерфероны

* Кроме антиретровирусных.

Антиретровирусные препараты, применяемые при ВИЧ-инфекции, в настоящем руководстве не рассматриваются.

В процессе проведения противовирусной терапии вирусы, так же как и бактерии, могут трансформировать свои метаболические процессы, что ведет к селекции резистентных штаммов.

Глава 1. Противогерпетические препараты

В данную группу входят **ацикловир, валацикловир, пенцикловир и фамцикловир** (табл. 65), причем валацикловир и фамцикловир являются исходно неактивными веществами (пролекарствами) и приобретают противовирусную активность после превращения в организме соответственно в ацикловир и пенцикловир.

АЦИКЛОВИР

Синтетический аналог эндогенного нуклеозида — 2'-дезоксигуанозина. Является родоначальником группы ингибиторов вирусной ДНК-полимеразы. Применяется в различных лекарственных формах при разных вариантах герпетических инфекций.

Фармакодинамика

В исходном виде противовирусной активностью не обладает. Она появляется после метаболического превращения в ацикловира трифосфат, которое происходит только в клетках, пораженных герпетическими вирусами (*Herpes simplex*, *Varicella zoster*) или ЦМВ.

Ацикловира трифосфат ингибирует синтез вирусной ДНК путем связывания с вирусной ДНК-полимеразой. Ацикловира трифосфат в 30–50 раз сильнее ингибирует ДНК-полимеразу герпетического вируса, чем фермент клеток человека. В здоровых клетках концентрации ацикловира трифосфата в 40–100 раз ниже, чем в клетках, пораженных вирусами, поэтому цитотоксичность препарата минимальна.

Спектр активности

Наиболее чувствительны вирусы простого герпеса (*H. simplex*) типа I и II. Вирус *Varicella zoster* в 20 раз менее чувствителен. Малочувствителен ЦМВ.

Встречаются ацикловирорезистентные штаммы герпетических вирусов, распространенность которых при умеренном иммунодефиците может достигать 10%, а у пациентов, длительно получавших иммуносупрессивную терапию, и у больных СПИДом — до 20%.

Фармакокинетика

Биодоступность при приеме внутрь низкая (15–30%), снижается при повышении дозы. Концентрации в плазме крови нестабильны. Хорошо распределяется в организме. При приеме внутрь концентрации в слюне составляют 13%, внутриглазной жидкости — 37%, вагинальном секрете — 15–170% от плазменных. Уровень препарата в везикулярной жидкости при герпес-зостерном поражении такой же, как в плазме. Проходит через ГЭБ и плаценту, создает высокие концентрации в тканях плода и в грудном молоке. При местном применении незначительно всасывается через кожу и слизистые оболочки. Очень малая часть препарата метаболизируется в печени. Экскретируется преимущественно почками, на 60–90% в неизменном виде. $T_{1/2}$ — 2–3 ч, у детей младшего возраста — до 4 ч, при почечной недостаточности может возрастать до 20 ч.

