

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, противогитомегаловирусные, 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	Блокаторы M2-каналов Амантадин Римантадин Ингибиторы нейроамины-дазы Занамивир Осельтамивир Ингибиторы слияния (фузии) Умифеновир (Арбидол)	Активные против вируса гепатита В Телбивудин Энтекавир Активные против вируса гепатита C Телапревир Боцепревир Симепревир Асу напревир Даклатасвир Софосбутивир	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 неизмененном виде. $T_{1/2}$ — 2–3 ч, у детей младшего возраста — до 4 ч, при почечной недостаточности может возрастать до 20 ч.

Нежелательные реакции

- ♦ Местные — иногда жжение при нанесении на слизистые; флебиты при в/в введении.
- ♦ ЖКТ — боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.
- ♦ Нейротоксичность (чаще при в/в введении, у 1–4% пациентов) — заторможенность, трепет, судороги, галлюцинации, бред, экстрапирамидные расстройства. Симптомы обычно появляются в первые 3 дня лечения, ассоциируются с высоким уровнем ацикловира в сыворотке крови (более 25 мкг/мл) и постепенно исчезают по мере его снижения. *Факторы риска:* почечная недостаточность, сопутствующее применение других нейротоксичных ЛС, интерферонов, метотрексата.
- ♦ Нефротоксичность (у 5% пациентов при в/в введении, чаще у детей) — кристаллурия; обструктивная нефропатия, проявляющаяся тошнотой, рвотой, болями в пояснице, азотемией. *Факторы риска:* быстрое введение, высокие дозы, обезвоживание, заболевания почек, сопутствующее применение других нефротоксичных ЛС. *Меры профилактики:* обильное питье. *Меры помощи:* отмена препарата, инфузционная терапия.

Показания

- ♦ Инфекции, вызванные *H. simplex*:
 - генитальный герпес;
 - лабиальный герпес;
 - офтальмогерпес;
 - герпетический энцефалит;
 - неонатальный герпес.
- ♦ Инфекции, вызванные вирусом *Varicella zoster*:
 - опоясывающий герпес;
 - ветряная оспа;
 - пневмония;
 - энцефалит.

Дозировка

Внутрь

По 0,2 г 5 раз в сутки или по 0,4 г 3 раза в сутки в течение 5 дней; у пациентов с иммунодефицитом — по 0,4 г 5 раз в сутки в течение 5–10 дней.

При супрессивной терапии генитального герпеса — по 0,2–0,4 г каждые 8–12 ч в течение 1 года и более.

При инфекциях, вызванных *Varicella zoster*, — по 0,8 г 5 раз в сутки в течение 7–10 дней (при назначении 5 раз в сутки препарат принимают каждые 4 ч с ночных перерывом на 8 ч).

При ветряной оспе у детей 2–12 лет — 20 мг/кг массы тела (не более 0,8 г) каждые 6 ч в течение 5 дней, у детей с массой тела ≥ 40 кг доза как у взрослых.

В/в (при тяжелых поражениях)

По 5 мг/кг каждые 8 ч в течение 7 дней.

Детям до 12 лет — 0,25 г/м², детям со сниженным иммунитетом при герпетическом энцефалите, ветряной оспе, опоясывающем герпесе — 0,5 г/м².

При лабиальном герпесе у пациентов с иммунодефицитом: взрослым и детям старше 12 лет — 5–10 мг/кг массы тела каждые 8 ч в течение 7 дней; детям до 12 лет — 20 мг/кг массы тела каждые 8 ч в течение 7 дней.

При инфекциях, вызванных *Varicella zoster*, у пациентов с иммунодефицитом — по 10 мг/кг массы тела каждые 8 ч в течение 7–10 дней.

При герпетическом энцефалите взрослым и детям старше 12 лет — 10–15 мг/кг массы тела каждые 8 ч в течение 2–3 нед.; детям от 3 мес. до 12 лет — 20 мг/кг массы тела каждые 8 ч в течение 2–3 нед.

При неонатальном герпесе — 1,5–3 г/м²/сут в 3 введения в течение 3 нед.

Местно

Крем или мазь наносят на пораженные участки кожи. Глазную мазь закладывают в нижний конъюнктивальный мешок 5–6 раз в сутки в течение 5–10 дней.

Предупреждения

При местном применении ацикловир менее эффективен, чем при системном, не предупреждает развитие рецидивов, поэтому не используется при рецидивирующем течении инфекции.

Крем и мазь для накожного применения (5%) нельзя использовать при поражении глаз.

В/в введение препарата должно осуществляться медленно, не менее 1 ч.

При почечной недостаточности режимы дозирования должны корректироваться.

ВАЛАЦИКЛОВИР

Представляет собой валиновый эфир ацикловира, предназначенный для приема внутрь. В процессе всасывания в ЖКТ и в печени превращается в ацикловир.

Отличия от ацикловира:

- ◆ имеет более высокую биодоступность (более 50%);
- ◆ у пациентов с иммуносупрессией иногда вызывает тромботическую микроангиопатию.

Показания

- ◆ Инфекции, вызванные *H. simplex*: генитальный герпес, лабиальный герпес.
- ◆ Опоясывающий герпес у пациентов с сохраненным иммунитетом.
- ◆ Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации почек.

Дозировка

Взрослые и дети старше 12 лет

Внутрь: при лабиальном герпесе — по 0,5 г каждые 12 ч в течение 5 дней (у пациентов с иммунодефицитом — по 1,0 г каждые 12 ч в течение 5–10 дней); при опоясывающем герпесе — по 1,0 г каждые 8 ч в течение 7–10 дней; при первичном эпизоде генитального герпеса — по 1,0 г каждые 12 ч в течение 10 дней; при рецидивах генитального герпеса — по 0,5 г каждые 12 ч в течение 3–5 дней; при длительной супрессивной терапии рецидивирующего генитального герпеса — по 0,5 г каждые 24 ч или по 0,25–0,5 г каждые 12 ч; для профилактики ЦМВ-инфекции после трансплантации — по 2,0 г каждые 6 ч в течение 3 мес.

ПЕНЦИКЛОВИР

По химической структуре и спектру активности близок к ацикловиру. В клетках, пораженных вирусом, активируется, превращаясь в пенцикловира трифосфат, и нарушает синтез вирусной ДНК.

Отличия от ацикловира:

- ♦ активен в отношении некоторых ацикловирорезистентных штаммов вирусов;
- ♦ более интенсивно фосфорилируется вирусной тимидинкиназой, что служит фактором создания более высоких внутриклеточных концентраций пенцикловира трифосфата;
- ♦ имеет более длительный внутриклеточный $T_{1/2}$ (7–20 ч), что обеспечивает более стойкий противовирусный эффект (у ацикловира этот параметр менее 1 ч);
- ♦ более эффективен на поздних стадиях *Herpes labialis* (папула, везикула);
- ♦ применяется только местно.

Показания

Герпетические поражения кожи и слизистых, вызванные *H. simplex*, у пациентов с сохраненным иммунитетом.

Дозировка

Наносится на пораженные участки каждые 2 ч (в дневное время) в течение 4 дней.

ФАМЦИКЛОВИР

По структуре близок к ацикловиру, представляет собой пролекарство.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность составляет 70–80%, особенно при приеме натощак. В процессе всасывания, а также в крови и печени подвергается деацетилированию и окислению, превращаясь в пенцикловир, который затем фосфорилируется в клетках, пораженных вирусом. Экскретируется преимущественно почками, на 70% в активной форме. $T_{1/2}$ — 2–2,5 ч, при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин увеличивается в 10 раз.

Нежелательные реакции

См. Ацикловир. Наиболее часто отмечаются головная боль и тошнота.

Показания

- ♦ Инфекции, вызванные *Varicella zoster* (опоясывающий герпес), включая офтальмогерпес.
- ♦ Инфекции, вызванные *H. simplex* I и II типов: лечение первичной инфекции, лечение и профилактика обострений хронической инфекции.
- ♦ Инфекции, вызванные *Varicella zoster* и *H. simplex* I и II типов, у пациентов со сниженным иммунитетом.

Дозировка**Взрослые**

Внутрь: при инфекциях, вызванных *Varicella zoster* (опоясывающий герпес, офтальмогерпес) у пациентов с сохраненным иммунитетом — по 0,5 г каждые 8 ч в течение 7 дней; при опоясывающем герпесе у пациентов со сниженным иммунитетом — по 0,5 г каждые 8 ч в течение 10 дней; при лабиальном и генитальном герпесе у пациентов с сохраненным иммунитетом — по 0,25 г каждые 8 ч в течение 5 дней; при рецидивах генитального герпеса — по 1,0 г каждые 12 ч в течение одного дня или по 0,125 г каждые 12 ч в течение 5 дней или 0,5 г однократно с последующим приемом 3 доз по 0,25 г каждые 12 ч; при рецидивах лабиального герпеса — 1,5 г однократно или 2 дозы по 0,75 г каждые 12 ч; при

лабиальном и генитальном герпесе у пациентов со сниженным иммунитетом — по 0,5 г каждые 12 ч в течение 7 дней; при длительной супрессивной терапии рецидивирующих форм — по 0,25 г (у ВИЧ-инфицированных — по 0,5 г) каждые 12 ч в течение 2–3 мес.

Таблица 6

Противогерпетические препараты

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Ацикловир	<i>Ацигерпин, Ацикловир, Ацикловир-АКОС, Ацикловир-Акри, Ацикловир-Акрихин, Ацикловир Сандоз, Ацикловир-Ферейн, Ацикловир форте, Ациклостад, Виворакс, Виролекс, Гервиракс, Зовиракс, Провирсан</i>	Таблетки по 0,2 г и 0,4 г; флаконы по 0,25 г, 0,5 г и 1,0 г порошка для приготовления р-ра для инъекций; крем 5%; мазь 5%; глазная мазь 3%
Валацикловир	<i>Валацикловир, Валацикловир Канон, Валацикловир-OBL, Валвир, Валмик, Валогард, Валтрекс, Валцикон, Вацирекс, Вирдел</i>	Таблетки по 0,5 г
Пенцикловир	<i>Фенистил Пенцивир</i>	Крем 1%
Фамцикловир	<i>Минакер, Фамацивир, Фамвир, Фамилар, Фамцикловир-Тева</i>	Таблетки по 0,125 г, 0,25 г и 0,5 г

Глава 2. Противоцитомегаловирусные препараты

Данная группа включает несколько препаратов — **ганцикловир, валганцикловир (табл. 66), фоскарнет, цидофовир**, причем два последних не зарегистрированы в России.

ГАНЦИКЛОВИР

Так же как и ацикловир, является аналогом 2'-дезоксигуанозина, но имеет некоторые структурные отличия. Значительно более токсичен.

Фармакодинамика

В клетках, пораженных ЦМВ или герпетическими вирусами, ганцикловир превращается в активную форму — ганцикловира трифосфат, который ингибирует вирусную ДНК-полимеразу. Следует отметить, что в результате инкорпорации в вирусную ДНК ее репликация ингибируется, но не прекращается полностью.

Спектр активности

Цитомегаловирус (активность в 10–50 раз выше, чем у ацикловира), герпетические вирусы. Существуют штаммы, устойчивые к ганцикловиру, при этом отмечено формирование резистентности в процессе лечения.

Фармакокинетика

Биодоступность при приеме внутрь низкая — 5–9%. П/к и в/м не применяется ввиду выраженного местно-раздражающего действия. При в/в введении хорошо распределяется, проникая во многие ткани и секреты, включая внутренние срезы глаза. Проходит через ГЭБ. Концентрация в СМЖ составляет 24–70%, а в мозговой ткани — 38% от уровня в плазме. Не подвергается метаболизму в печени. Экскретируется почками, более чем на 90% в неизмененном виде. $T_{1/2}$ при в/в введении — 2–4 ч, при пероральном приеме — 5 ч, при почечной недостаточности возрастает до 30–40 ч. Внутриклеточный $T_{1/2}$ ганцикловира трифосфата — 12 ч.

Нежелательные реакции

Отмечаются довольно часто и примерно у $\frac{1}{3}$ пациентов становятся причиной отмены препарата.

- ◆ Гематотоксичность (у 20–40% пациентов) — нейтропения, тромбоцитопения, анемия. Отмечены случаи тяжелой нейтропении, осложненной фатальной инфекцией. **Фактор риска:** СПИД. **Меры профилактики:** регулярный контроль картины крови, коррекция дозы при необходимости. **Меры помощи:** отмена препарата, применение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора.
- ◆ Нефротоксичность — почечная недостаточность, азотемия. **Фактор риска:** период после трансплантации.
- ◆ Нейротоксичность — головная боль, заторможенность, психоз, энцефалопатия. **Фактор риска:** сопутствующее назначение других нейротоксичных ЛС.

- ◆ ЖКТ — диарея (более 40%), анорексия, рвота.
- ◆ Местные — флебиты, катетер-ассоциированные инфекции. *Меры профилактики:* вводить медленно, не менее чем за 1 ч.
- ◆ Прочие — сыпь, лихорадка, эозинофилия, повышение активности печеночных ферментов.

Лекарственные взаимодействия

Повышение концентрации ганцикловира в сыворотке крови вызывают циклоспорин и амфотерицин В.

Ганцикловир, в свою очередь, увеличивает концентрацию циклоспорина в крови.

Показания

- ◆ Цитомегаловирусная инфекция — ретинит, пневмония, поражения ЖКТ.
- ◆ Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации печени, почки, легкого, сердца, костного мозга.

Дозировка

Взрослые и дети

В/в — начальная терапия 5 мг/кг массы тела каждые 12 ч в течение 2–3 нед., далее поддерживающая терапия 5 мг/кг массы тела каждые 24 ч ежедневно или 6 мг/кг массы тела каждые 24 ч 5 дней в неделю в течение 3 мес.; для профилактики — 5 мг/кг массы тела каждые 12 ч в течение 1–2 нед., далее — 5 мг/кг массы тела каждые 24 ч ежедневно или 6 мг/кг массы тела каждые 24 ч 5 дней в неделю.

ВАЛГАНЦИКЛОВИР

Представляет собой пролекарство для перорального приема, которое в кишечнике и печени превращается в ганцикловир. В отличие от последнего имеет значительно более высокую биодоступность (60%).

Показания

- ◆ Цитомегаловирусный ретинит у пациентов с иммунодефицитом (включая СПИД).
- ◆ Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации печени, почки, легкого, сердца, костного мозга.

Дозировка

Взрослые и дети старше 12 лет

Внутрь — индукционная терапия по 0,9 г каждые 12 ч в течение 3 нед., поддерживающая терапия по 0,9 г каждые 24 ч; для профилактики — по 0,9 г каждые 24 ч с 10-го по 100-й день после трансплантации.

Таблица 66

Противоцитомегаловирусные препараты

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Ганцикловир	Цимевен	Флаконы по 0,5 г порошка для приготовления раствора для инфузий
Валганцикловир	Вальцит, Цивалган	Таблетки по 0,45 г

Глава 3. Противогриппозные препараты

В настоящее время существует три группы противогриппозных препаратов, обладающих доказанной клинической эффективностью: 1) блокаторы M_2 -каналов (или адамантаны) — амантадин и римантадин, 2) ингибиторы вирусной нейроамидиназы — занамивир, осельтамивир и перамивир¹ и 3) ингибиторы слияния (фузии) — умиленовир (Арбидол) (табл. 67).

В России для лечения и профилактики гриппа применяются также препараты других групп: ингибитор NP-белка ингавирин; индукторы выработки интерферонов — циклоферон, эргоферон, амиксин, кагоцел, неовир, анаферон; препараты интерферонов; гомеопатический препарат оциллококциум; оксолиновая мазь и др. Необходимо отметить, что рекомендации по использованию перечисленных ЛС не имеют достаточных оснований с точки зрения доказательной медицины, поскольку базируются на данных, полученных в исследованиях *in vitro*, доклинических исследованиях, отдельных клинических наблюдениях, исследованиях с ограниченной выборкой пациентов и неопределенным дизайном. То есть их эффективность и безопасность не изучались в адекватных по масштабу, хорошо контролируемых рандомизированных клинических испытаниях.

АМАНТАДИН

Первый противогриппозный препарат с доказанной клинической эффективностью. В России в качестве противовирусного средства не используется. Инонда применяется при болезни Паркинсона, так как обладает дофаминергическим действием.

РИМАНТАДИН

Отечественный противогриппозный препарат, разработанный на основе амантадина.

Фармакодинамика

Противовирусный эффект реализуется путем блокирования особых ионных каналов (M_2) вируса гриппа А, что сопровождается нарушением его способности проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид. Тем самым ингибируется важнейшая стадия репликации вирусов.

Спектр активности

Вирус гриппа А, причем активность в 5–10 раз выше, чем у амантадина.

С 2008—2009 гг. ранее чувствительные вирусы гриппа А/H1N1 и А/H3N2, высокопатогенный вирус птичьего гриппа H5N1 и вирус А (H1N1)pdm09 приобрели устойчивость к адамантанам.

Развитие резистентности у вируса возможно и в процессе применения препарата даже при исходно чувствительном штамме, частота резистентности через 2–4 дня лечения может достигать 30%. В России доля естественно циркулиру-

¹ В РФ не зарегистрирован.

ющих штаммов гриппа А, резистентных к римантадину, составляет около 20%, в некоторых странах она достигает 60%, а в США — более 90%.

Фармакокинетика

Практически полностью, но относительно медленно всасывается в ЖКТ. Пища не влияет на биодоступность. Максимальные концентрации в крови достигаются в среднем через 2–4 ч. Хорошо распределяется в организме. Высокие уровни создаются в тканях и секретах, которые первично контактируют с вирусом: в слизи носовых ходов, слюне, слезной жидкости. Концентрации римантадина в носовой слизи на 50% выше, чем в плазме. Проходит через ГЭБ, плаценту. Примерно на 75% метаболизируется в печени, выводится почками преимущественно в виде неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ — 1–1,5 сут, при тяжелой почечной недостаточности увеличивается до 2–2,5 сут.

Нежелательные реакции

- ◆ Нейротоксичность (у 3–6% пациентов) — головная боль, головокружение, раздражительность, нарушение концентрации внимания, бессонница.
- ◆ ЖКТ — боль в животе, тошнота, сухость во рту, снижение аппетита.
- ◆ Аллергические реакции.

Лекарственные взаимодействия

Римантадин снижает эффективность противоэпилептических ЛС.

Адсорбенты, вяжущие и обволакивающие средства снижают всасывание римантадина.

Парацетамол и аскорбиновая кислота уменьшают максимальную концентрацию римантадина в крови на 11%.

Показания

- ◆ Лечение гриппа, вызванного вирусом А.
- ◆ Профилактика гриппа (если эпидемия вызвана вирусом А) — при контактах с заболевшим дома, при распространении инфекции в замкнутых коллективах и при высоком риске заболевания во время эпидемии гриппа. Профилактический прием необходим только тем лицам, которым не проводилась противогриппозная вакцинация, или если с момента вакцинации прошло менее 2 нед. Эффективность — 70–90%.

Противопоказания

- ◆ Гиперчувствительность к адамантанам.
- ◆ Беременность.
- ◆ Кормление грудью.
- ◆ Возраст до 1 года.
- ◆ Эпилепсия.
- ◆ Тяжелая почечная и печеночная недостаточность.

Дозировка

Взрослые и дети старше 10 лет

Внутрь: для лечения — по 0,1 г каждые 12 ч в течение 5 дней, начинать в первые 2 сут от момента появления клинических симптомов; для профилактики — по 0,1 г каждые 12 ч в течение 2–3 нед.

Дети 1–10 лет

Внутрь — 5 мг/кг массы тела/сут (не более 0,15 г) в 2 приема (схемы лечения и профилактики как у взрослых). Детям до 7 лет разрешен только сироп.

ЗНАМИВИР

Первый представитель класса ингибиторов вирусной нейроаминидазы. Применяется для лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусами типов А и В. Выпускается в лекарственной форме, предназначеннной для ингаляционного введения.

Фармакодинамика

Нейроаминидаза (сиалидаза) является одним из ключевых ферментов, катализирующих биохимические реакции, которые составляют метаболическую основу репликации вирусов гриппа типов А и В. При ингибиции нейроаминидазы нарушается способность вирусов проникать в здоровые клетки, снижается их устойчивость к защитному действию секрета дыхательных путей и, таким образом, тормозится дальнейшее распространение вируса в организме. Кроме того, ингибиторы нейроаминидазы способны уменьшать продукцию цитокинов (ИЛ-1 и фактора некроза опухоли), препятствуя развитию местной воспалительной реакции и ослабляя такие системные проявления вирусной инфекции, как лихорадка, боли в мышцах и суставах, потеря аппетита.

Занамивир, являясь структурным аналогом сиаловой кислоты — естественного субстрата вирусной нейроаминидазы, — обладает способностью конкурировать с ней за связывание с активными центрами фермента.

Спектр активности

Вирусы гриппа А и В. Уровень резистентности к занамивиру составляет около 2%.

Фармакокинетика

Занамивир имеет низкую биодоступность при приеме внутрь, поэтому используется ингаляционно. Такой способ введения обеспечивает быструю доставку препарата в зону первичного очага инфекции. После ингаляции около 15% введенной дозы занамивира достигает нижних отделов дыхательных путей, остальная часть дозы осаждается в ротовом отделе глотки. Системная биодоступность после ингаляции — 2%, у пожилых лиц и пациентов с хронической почечной недостаточностью может повышаться до 10–20%. Занамивир не метаболизируется, выделяется почками в неизмененном виде. Период полувыведения составляет 2,5–5 ч при нормальной функции почек, при тяжелой почечной недостаточности может возрастать до 18,5 ч.

Нежелательные реакции

- ♦ Нейротоксичность — головная боль, головокружение.
- ♦ Аллергические реакции: отек лица и горлани, крапивница.
- ♦ Прочие — явления синусита, у пациентов с обструктивными бронхолегочными заболеваниями возможно развитие бронхоспазма.

Показания

- ♦ Лечение гриппа, вызванного вирусами А и В (при сроке появления клинических симптомов не более двух суток, причем начинать лечение следует как можно раньше).
- ♦ Профилактика гриппа (эффективность — 70–80%).

Противопоказания

- ♦ Гиперчувствительность к занамивиру и осельтамивиру.
- ♦ Возраст до 5 лет.

Дозировка*Взрослые и дети старше 5 лет*

Ингаляционно (с помощью дисхалера): для лечения — 0,01 г (2 дозы) каждые 12 ч в течение 5 дней; для — 0,01 г (2 дозы) каждые 24 ч в течение 10 дней.

ОСЕЛЬТАМИВИР

Так же как и занамивир, является ингибитором вирусной нейроаминаиды. По механизму действия и спектру активности не отличается от занамивира. Главные особенности касаются фармакокинетики препарата.

Фармакокинетика

Осельтамивир хорошо всасывается в ЖКТ. В процессе всасывания и при первом прохождении через печень превращается в активный метаболит — осельтамивира карбоксилат, биодоступность которого составляет 75% и не зависит от пищи. Метаболит осельтамивира создает высокие концентрации в основных очагах гриппозной инфекции — слизистой оболочке носа, среднем ухе, трахее, бронхах, легких. Метаболит не подвергается дальнейшей трансформации и выводится почками в неизмененном виде. $T_{1/2}$ — 7–10 ч, при почечной недостаточности может увеличиваться до 18 ч.

Нежелательные реакции

- ◆ ЖКТ — боль в животе, тошнота, рвота, диарея.
- ◆ Нейротоксичность — головные боли, головокружение, общая слабость, бессонница.
- ◆ Катаральные явления — заложенность носа, боль в горле, кашель.

Показания

Лечение и профилактика гриппа А и В.

Противопоказания

- ◆ Гиперчувствительность к осельтамивиру и занамивиру.
- ◆ Тяжелая почечная недостаточность (гемодиализ, хронический перitoneальный диализ, клиренс креатинина ≤ 10 мл/мин).
- ◆ Печеночная недостаточность.
- ◆ Возраст до 1 года при лечении гриппа и до 12 лет при профилактике гриппа.

Дозировка*Взрослые и дети старше 12 лет*

Внутрь: для лечения — 0,075 г каждые 12 ч в течение 5 дней; для профилактики — 0,075 г/сут в течение 10 дней.

Дети 1–12 лет

Внутрь: масса тела ≤ 15 кг — 30 мг каждые 12 ч; 15–23 кг — 45 мг каждые 12 ч; 23–40 кг — 60 мг каждые 12 ч; > 40 кг — 75 мг каждые 12 ч в течение 5 дней.

УМИФЕНОВИР (АРБИДОЛ)¹

Оригинальный отечественный противогриппозный препарат, относящийся к группе ингибиторов слияния (фузии).

Фармакодинамика

Умифеновир реализует свой эффект на ранних стадиях вирусной репродукции. Он взаимодействует с поверхностным белком вируса — гемагглютинином,

¹ МНН препарата — умифеновир, однако как среди медицинских работников, так и среди пациентов он более известен под своим торговым наименованием Арбидол.

повышая его стабильность к конформационным изменениям, индуцированным низким pH, и как следствие ингибитирует процесс слияния липидной оболочки вируса с клеточными мембранами, препятствуя тем самым проникновению вируса внутрь клеток. Кроме того, препарат индуцирует синтез интерферонов, обладает иммуномодулирующими свойствами, усиливает фагоцитарную функцию макрофагов.

Спектр активности

Вирусы гриппа А и В, включая высокопатогенные подтипы A(H1N1)pdm09 и A(H5N1), в том числе штаммы, резистентные к римантадину и осельтамивиру. Обладает более высокой активностью по сравнению с римантадином в отношении сезонных штаммов вируса гриппа А.

Чувствительны также некоторые другие возбудители ОРВИ: адено-вирус, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), риновирус, коронавирус, вирус парогриппа.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ, распределяется в различные органы и ткани. Максимальная концентрация в крови отмечается через 1–1,5 ч. Частично метаболизируется в печени. Около 40% препарата выводится из организма в неизмененном виде, в основном с желчью (39%) и в незначительном количестве почками (менее 1%). $T_{1/2}$ — 17–21 ч.

Нежелательные реакции

Аллергические реакции: сыпь, крапивница и др.

Показания

- ♦ Лечение гриппа, вызванного вирусами А и В.
- ♦ Профилактика гриппа, вызванного вирусами А и В (эффективность при сезонной профилактике — около 70%, при постэкспозиционной — 86%).

Противопоказание

Возраст до 2 лет.

Дозировка

Взрослые и дети старше 12 лет

Внутрь: для лечения — 0,2 г каждые 6 ч в течение 5 дней; для профилактики — 0,2 г/сут в течение 10–14 дней.

Дети 6–12 лет

Внутрь: для лечения — 0,1 г каждые 6 ч в течение 5 дней; для профилактики — 0,1 г/сут в течение 10–14 дней.

Дети 2–6 лет

Внутрь: для лечения — 0,05 г каждые 6 ч в течение 5 дней; для профилактики — 0,05 г/сут в течение 10–14 дней.

Таблица 67

Противогриппозные препараты

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Римантадин	<i>Орвирем, Римантадин, Римантадин Авексима, Римантадин Актитаб, Римантадин-СТИ</i>	Таблетки по 0,05 г; капсулы по 0,1 г; сироп для детей 2 мг/мл

Продолжение ↗

Раздел IV. ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Окончание табл. 67

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Занамивир	<i>Реленза</i>	Ротадиски, содержащие разовые дозы по 0,005 г
Осельтамивир	<i>Номидес, Тамифлю</i>	Капсулы по 0,03 г, 0,045 г и 0,075 г; порошок для приготовления супензии 12 мг/мл
Умифеновир	<i>Арбидол</i>	Таблетки по 0,05 г и 0,1 г; капсулы по 0,2 г; порошок для приготовления супензии для приема внутрь 25 мг/5 мл

Глава 4. Препараты, активные против вирусов гепатита

4.1. ПРЕПАРАТЫ, АКТИВНЫЕ ПРОТИВ ВИРУСА ГЕПАТИТА В

В группу препаратов, активных в отношении вируса гепатита В, входят телбивудин и энтекавир (табл. 68).

ТЕЛБИВУДИН

Является синтетическим аналогом нуклеозида тимицина.

Фармакодинамика

Телбивудин фосфорилируется клеточными киназами с образованием активной формы — телбивудин-5'-трифосфата, который конкурентно связывает и ингибит ДНК-полимеразу (обратную транскриптазу) вируса гепатита В, нарушая взаимодействие фермента с его эндогенным субстратом — тимицин-5'-трифосфатом. Включение телбивудина-5'-трифосфата в структуру вирусной ДНК вызывает обрыв ее цепи и подавление репликации вируса гепатита В.

Спектр активности

Клиническое значение имеет активность только против вируса гепатита В. Препарат не действует на другие РНК- и ДНК-содержащие вирусы, включая ВИЧ.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ, пища не влияет на абсорбцию препарата. При назначении препарата 1 раз в сутки равновесная концентрация достигается через 5–7 дней. Характеризуется низким связыванием с белками плазмы (около 3%). Распределяется во многие органы и ткани. Не метаболизируется, выводится преимущественно почками в неизмененном виде. Плазменный $T_{1/2}$ составляет 15 ч, клеточный — 14 ч.

Нежелательные реакции

- ◆ Нейротоксичность — головокружение, головная боль, повышенная утомляемость.
- ◆ ЖКТ — тошнота, боль в животе, диарея.
- ◆ Гепатотоксичность — повышение активности трансаминаз, гепатопатия со стеатозом.
- ◆ Опорно-двигательный аппарат — повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, артралгия, миалгия.
- ◆ Прочие — кожная сыпь, повышение уровня амилазы и липазы в крови.

Показания

Хронический гепатит В.

Противопоказание

Возраст до 18 лет.

Лекарственные взаимодействия

При назначении телбивудина в комбинации с антиретровирусными ЛС наблюдались случаи развития лактацидоза и тяжелой гепатопатии со стеатозом, в том числе с летальным исходом.

Дозировка*Взрослые*

Внутрь — 0,6 г каждые 24 ч в течение не менее 1 года.

ЭНТЕКАВИР

Является синтетическим аналогом нуклеозида гуанозина.

Фармакодинамика

В клетках, пораженных вирусом, активируется, превращаясь в энтекавира трифосфат, который специфически ингибитирует ДНК-полимеразу вируса гепатита В на трех этапах репликации вирусной ДНК — прайминга, обратной транскрипции антисмысловой РНК и синтеза ДНК. Энтекавир обладает более высокой аффинностью к ДНК-полимеразе вируса гепатита В, чем ламивудин (см. ниже).

Спектр активности

Клиническое значение имеет активность только против вируса гепатита В. Энтекавир реже, чем ламивудин, вызывает появление резистентных штаммов вируса гепатита В, активен в отношении большинства ламивудинорезистентных штаммов.

Фармакокинетика

Хорошо и довольно быстро всасывается в ЖКТ. Биодоступность — около 100%, несколько снижается под влиянием пищи. Максимальная концентрация в крови отмечается через 0,5–1,5 ч. Распределяется во многие ткани и секреты, проходит через ГЭБ, плаценту. Частично метаболизируется, выводится преимущественно почками (62–73%) в неизмененном виде. $T_{1/2}$ — 128–149 ч.

Нежелательные реакции

- ◆ ЖКТ — тошнота, рвота, диарея.
- ◆ Повышение активности трансаминаз.
- ◆ Нейротоксичность — головная боль, головокружение, утомляемость, сонливость, бессонница.

Показания

Хронический гепатит В.

Противопоказания

- ◆ Беременность.
- ◆ Кормление грудью.
- ◆ Возраст до 18 лет.

Дозировка*Взрослые*

Внутрь — по 0,0005–0,001 г каждые 24 ч в течение не менее 1 года.

Таблица 68

Препараты, активные против вируса гепатита В

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Телбивудин	Себиво	Таблетки по 0,6 г
Энтекавир	Бараклюд	Таблетки по 0,0005 г и 0,001 г

4.2. ПРЕПАРАТЫ, АКТИВНЫЕ ПРОТИВ ВИРУСА ГЕПАТИТА С

Первые препараты прямого противовирусного действия, предназначенные для лечения вирусного гепатита С (ингибиторы протеазы NS3/NS4A I поколения телапревир и боцепревир), были разработаны в 2011 г. В последующие годы в клиническую практику были внедрены еще несколько препаратов с различными механизмами противовирусного действия (табл. 69–71), обладающих улучшенным профилем эффективности и переносимости по сравнению со своими предшественниками. Следует отметить, что после появления II поколения ингибиторов протеазы NS3/NS4A препараты I поколения практически утратили свое клиническое значение.

Таблица 69

Препараты прямого противовирусного действия

Группа	Препараты
<i>Ингибиторы протеазы NS3/NS4A</i>	
I поколение	Телапревир Боцепревир
II поколение	Симепревир Асунапревир Нарлапревир Паритапревир
<i>Ингибиторы белка NS5A</i>	Даклатасвир Ледипасвир Омбитасвир
<i>Ингибиторы NS5B полимеразы</i>	
Нуклеотидные	Софосбувир
Ненуклеотидные	Дасабувир

ТЕЛАПРЕВИР

Синтетический препарат, являющийся ингибитором сериновой протеазы NS3/NS4A вируса гепатита С I поколения. Применяется только в комбинации с рибавирином и пэгинтерфероном-α. Монотерапия неэффективна.

Фармакодинамика

Телепревир обратимо связывается с α-кетоамидной функциональной группой активного центра сериновой протеазы NS3 (Ser139) вируса гепатита С, что приводит к ингибированию репликации вируса в инфицированных вирусом клетках.

Спектр активности

Активен только в отношении вируса гепатита С.

Фармакокинетика

При приеме внутрь всасывается в тонкой кишке. Максимальная концентрация в плазме достигается через 4–5 ч, уровень концентрации выше на 20% при приеме с высококалорийной пищей с высоким содержанием жиров. Связывание с белками плазмы составляет 59–76%. Метаболизируется в печени при участии цитохрома P450 (в основном изофермента CYP3A4). Метаболиты выводятся почками. $T_{1/2}$ — 4–4,7 ч.

Нежелательные реакции

- ◆ ЖКТ — тошнота, рвота, диарея, вкусовые нарушения.
- ◆ Гематотоксичность — анемия, тромбоцитопения, лимфопения.
- ◆ Аллергические реакции.
- ◆ Прочие реакции — гиперкалиемия, гиперурикемия, гипербилирубинемия, гиперхолестеринемия, гипотиреоз, ретинопатия, кандидоз ротовой полости.

Лекарственные взаимодействия

Одновременный прием телапревира и ЛС, являющихся ингибиторами СYP3A (эритромицин, кларитромицин и др.) и/или гликопротеина Р (верапамил, хинидин и др.), может привести к возрастанию концентрации телапревира в плазме крови с повышением риска токсических эффектов.

Телапревир нельзя назначать одновременно с антиаритмическими ЛС Ia, Ic и III классов вследствие риска удлинения интервала QT и развития аритмий.

Показания

Хронический гепатит С, генотип 1 (в сочетании с пэгинтерфероном-α и рибавирином).

Противопоказания

- ◆ Возраст до 18 лет и старше 65 лет.
- ◆ Беременность.
- ◆ Кормление грудью.
- ◆ Нарушения функции печени средней и тяжелой степени (классы В и С по шкале Чайлда-Пью).

Предупреждения

Требуется осторожность при назначении лицам с врожденным или приобретенным синдромом удлинения интервала QT, при клинически значимой брадикардии (ЧСС < 50 уд./мин), при снижении фракции выброса левого желудочка в анамнезе.

Дозировка*Взрослые*

Внутрь — по 0,75 г каждые 8 ч (с жирной пищей) в течение 3 мес.

БОЦЕПРЕВИР

Как и телапревир, является ингибитором сериновой протеазы NS3/NS4A вируса гепатита С I поколения. По большинству характеристик не имеет существенных отличий от телапревира.

Показания

Хронический гепатит С, генотип 1 (совместно с пэгинтерфероном-α и рибавирином).

Дозировка*Взрослые*

Внутрь — по 0,8 г каждые 8 ч во время еды в течение 6 мес.

СИМЕПРЕВИР

Является ингибитором сериновой NS3-4A протеазы вируса гепатита С II поколения.

Отличия от препаратов I поколения (телапревира, боцепревира)

По фармакокинетике:

- ♦ очень высокая степень связывания с белками плазмы — более 99% ;
- ♦ более длительный $T_{1/2}$ (у здоровых добровольцев — 10–13 ч, у инфицированных вирусом гепатита С — 41 ч), что дает возможность назначать препарат 1 раз в сутки.

По переносимости:

- ♦ реже вызывает нежелательные реакции — возможны кожные реакции в виде сыпи, зуда; иногда одышка и гипербилирубинемия.

Показания

Хронический гепатит С, генотип 1 (в сочетании с пэгинтерфероном-α и рибавирином).

Дозировка

Взрослые

Внутрь — по 0,15 г каждые 24 ч во время еды в течение 3 мес.

АСУНАПРЕВИР

Сходен по основным характеристикам с симепревиром. Наиболее активен в отношении изоформ протеазных комплексов NS3/NS4A, представляющих генотип 1 (1a и 1b).

Показания

Хронический гепатит С:

- ♦ при вирусе генотипа 1b — в комбинации с даклатаасвиrom;
- ♦ при вирусе генотипа 1 — в комбинации с даклатаасвиrom, пэгинтерфероном-α и рибавирином.

Дозировка

Взрослые

Внутрь — по 0,1 г каждые 12 ч в течение 6 мес.

НАРЛАПРЕВИР

Новый отечественный ингибитор сериновой NS3-4A протеазы вируса гепатита С II поколения. Зарегистрирован в 2016 г. Связываясь с сериновым активным центром протеазы, препарат ингибирует полипротеиновый процессинг вируса и предотвращает тем самым его репликацию в инфицированных клетках. Наиболее активен в отношении протеазы вируса генотипов 1a и 1b.

Фармакокинетика

После приема внутрь максимальная концентрация в крови достигается через 2,5–4,5 ч. Пища повышает биодоступность препарата: значения ПФК и C_{max} в этом случае соответственно в 1,8 и 2,8 раза выше, чем при приеме натощак. Связывание с белками плазмы — 86,5–91%. Распределяется во многие органы и ткани. Метаболизируется в печени при участии цитохрома P450 (изоформа CYP3A4). При совместном применении с ритонавиром, являющимся мощным ингибитором CYP3A4, отмечаются увеличение концентрации нарлапревира и пролонгация его действия. Экскреция осуществляется в основном (на 81%) через ЖКТ.

Нежелательные реакции

- ♦ ЖКТ — тошнота, диарея, боли или дискомфорт в животе, снижение аппетита.

- ◆ Нейротоксичность — головная боль, головокружение, сонливость, астения.
- ◆ Гепатотоксичность — гипербилирубинемия.
- ◆ Гематотоксичность — анемия, лейкопения, тромбоцитопения.
- ◆ Кожа — сыпь, зуд, алопеция.
- ◆ Прочие — кашель, артрит, миалгия.

Показания

Хронический гепатит С, вызванный вирусом генотипа 1.

Обязательно в комбинации с пэгинтерфероном, рибавирином и ритонавиром — у пациентов, ранее не получавших противовирусную терапию пэгинтерфероном и рибавирином, или у которых предшествующая двухкомпонентная терапия была неэффективной.

Противопоказания

- ◆ Возраст до 18 лет.
- ◆ Беременность.
- ◆ Кормление грудью.
- ◆ Тяжелая нейтропения.
- ◆ Печеночная недостаточность.

Предупреждения

При одновременном назначении с ЛС, удлиняющими интервал QT, требуется строгий контроль параметров ЭКГ.

Дозировка

Взрослые

Внутрь — 0,2 г 1 раз в сутки в течение 3 мес.

ДАКЛАТАСВИР

Является ингибитором неструктурного белка 5A(NS5A), необходимого для репликации вируса гепатита С. Подавляет два этапа жизненного цикла вируса — репликацию вирусной РНК и сборку вирионов. Тем самым блокируется размножение вируса и его выделение в кровь, что позволяет предотвратить распространение вируса в организме.

Фармакокинетика

Хорошо и быстро всасывается в ЖКТ. Биодоступность составляет 67%, снижается при приеме с пищей, содержащей высокое содержание жиров. Связывание с белками плазмы — 99%. Частично метаболизируется в печени при участии цитохрома P450 (изоформы CYP3A4). Выводится преимущественно через ЖКТ (53% в неизмененном виде). T_{1/2} — 12–15 ч.

Нежелательные реакции

- ◆ Нейротоксичность — головная боль, повышенная утомляемость.
- ◆ ЖКТ — тошнота, диарея, реже боль или дискомфорт в животе, нарушение аппетита, запор, метеоризм.
- ◆ Умеренная гепатотоксичность — повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы.
- ◆ Кожа — сыпь, зуд, алопеция.
- ◆ Гепатотоксичность — тромбоцитопения, анемия, эозинофилия.
- ◆ Прочие реакции — повышение температуры тела, озноб, повышение АД, боли в суставах, ригидность мышц.

Лекарственные взаимодействия

Индукторы CYP3A4 (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифамицин, рифабутин, рифапентин, препараты зверобоя и др.) могут снижать уровень даклатаавира в плазме и его терапевтический эффект, поэтому таких комбинаций следует избегать.

Ингибиторы CYP3A4 (эритромицин, кларитромицин, итраконазол и др.) могут повышать концентрацию даклатаавира в плазме и его эффект с увеличением риска токсических реакций. При подобных комбинациях может потребоваться снижение дозы даклатаавира.

Показания

Хронический гепатит С:

- ◆ при вирусе генотипа 1b — в комбинации с асунапревиром;
- ◆ при вирусе генотипа 1 — в комбинации с асунапревиром, пэгинтерфероном-α и рибавирином.

Противопоказания

- ◆ Возраст до 18 лет.
- ◆ Беременность.
- ◆ Кормление грудью.

Дозировка

Взрослые

Внутрь — 0,06 г каждые 24 ч в течение 6 мес.

СОФОСБУВИР

Первый представитель группы прямых непротеазных ингибиторов вируса гепатита С. Обладает наиболее высокой эффективностью среди всех пероральных ЛС, активных в отношении данного вируса, и повышенной устойчивостью к развитию вирусной резистентности. Характеризуется хорошим профилем переносимости. Входит в состав безинтерфероновых схем лечения гепатита С с клинически доказанной эффективностью.

Фармакодинамика

Софосбувир представляет собой пролекарство, которое превращается в организме в активную форму — нуклеозидный аналог, ингибирующий РНК-зависимую полимеразу неструктурного белка NS5B вируса гепатита С и нарушающий тем самым синтез РНК, в результате чего блокируется репликация вируса.

Спектр активности

Вирус гепатита С (все генотипы).

Фармакокинетика

Хорошо и довольно быстро всасывается в ЖКТ (независимо от приема пищи). Максимальная концентрация в крови достигается через 0,5–2 ч после приема. Связывание с белками плазмы — 61–65%. Метаболизируется в печени с образованием фармакологически активного трифосфата (метаболита GS-331007), являющегося аналогом нуклеозида. Выводится преимущественно почками. $T_{1/2}$ софосбувира составляет 0,4 ч, его активного метаболита — 27 ч.

Нежелательные реакции

- ◆ Нейротоксичность — головная боль, повышенная утомляемость, бессонница, раздражительность.

- ◆ ЖКТ — тошнота, снижение аппетита, диарея.
- ◆ Гематотоксичность — анемия, нейтропения.
- ◆ Кожа — сыпь, зуд.
- ◆ Прочие реакции — лихорадка, озноб, боль в мышцах.

Лекарственные взаимодействия

При сочетании с индукторами гликопротеина Р (рифампицин, зверобой и др.) возможно снижение всасывания софосбувира в ЖКТ, понижение концентрации в крови как софосбувира, так и его активного метаболита и ослабление эффекта. Напротив, при одновременном применении с ингибиторами гликопротеина Р (верапамил, хинидин и др.) возможно повышение концентраций софосбувира и его активного метаболита в крови с увеличением риска нежелательных реакций. Поэтому следует избегать подобных комбинаций.

Показания

Хронический гепатит С:

- ◆ при вирусе генотипа 1 или 4 — в комбинации с рибавирином и пэгинтерфероном-α;
- ◆ при вирусе генотипа 2 или 3 — в комбинации с рибавирином.

Противопоказания

- ◆ Возраст до 18 лет.
- ◆ Беременность.
- ◆ Кормление грудью.

Дозировка

Взрослые

Внутрь — по 0,4 г каждые 24 ч (при генотипе 1, 2 и 4 — в течение 3 мес., при генотипе 3 — в течение 6 мес.).

ДАСАБУВИР; ОМБИТАСВИР/ПАРИТАПРЕВИР/РИТОНАВИР

Представляет собой комплекс, состоящий из таблеток двух видов: дасабувир + комбинация омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Предназначен для реализации схемы безинтерферонового лечения гепатита С. Включает три противовирусных препарата, имеющих различные механизмы действия и непересекающиеся профили резистентности.

Фармакодинамика

Дасабувир — ненуклеозидный ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса, кодируемой геном NS5B, омбитасвир — ингибитор белка NS5A, паритапревир — ингибитор протеазы NS3/4A II поколения. При совместном применении перечисленные компоненты оказывают синергидное ингибирующее влияние на репликацию вируса гепатита С. Ритонавир (антиретровирусный препарат, не действующий на вирус гепатита С) выполняет в данном комплексе роль своего рода «фармакокинетического усилителя», который за счет ингибирования метаболизма в печени паритапревира повышает его концентрацию в крови и тем самым усиливает эффект.

Спектр активности

Вирус гепатита С, генотипы 1a и 1b.

Фармакокинетика

Все компоненты комплекса хорошо всасываются в ЖКТ. Прием во время еды увеличивает ПФК омбитасвира, паритапревира, ритонавира и дасабувира на 82,

211, 49 и 30% соответственно по отношению к приему натощак. Равновесная концентрация достигается примерно через 12 дней от начала применения. Связывание с белками плазмы составляет 97–99%.

Дасабувир метаболизируется примерно на 60% при участии цитохрома P450 (главным образом изоферментом CYP2C8, в меньшей степени — CYP3A), один из метаболитов активен в отношении вируса гепатита С генотипа 1. Омбитасвир метаболизируется с образованием неактивных соединений. Паритапревир метаболизируется преимущественно с участием CYP3A4. В присутствии ритонавира, ингибирующего этот изофермент, метаболизм паритапревира осуществляется в очень слабой степени, результатом чего является существенное повышение пищевой и остаточной концентрации паритапревира в плазме крови и увеличение его ПФК.

Все компоненты выводятся в основном через ЖКТ. $T_{1/2}$ дасабувира составляет 5,5–6 ч, омбитасвира — 21–25 ч, паритапревира — 5,5 ч, ритонавира — около 4 ч, эти величины могут увеличиваться у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности.

Нежелательные реакции

- ◆ Нейротоксичность — чувство усталости, общая слабость, бессонница.
- ◆ ЖКТ — чаще всего тошнота.
- ◆ Кожные реакции — зуд, сыпь, эритема.
- ◆ Гематотоксичность — анемия.
- ◆ Умеренная гепатотоксичность — повышение активности АЛТ, гипербилирубинемия.

Лекарственные взаимодействия

При использовании комплекса в сочетании с мощными ингибиторами CYP3A4 (эритромицин, кларитромицин, итраконазол и др.) концентрация паритапревира в плазме крови может увеличиться в 2 раза.

При применении в сочетании с индукторами CYP3A (рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, препараты зверобоя и др.) отмечается снижение концентрации дасабувира, паритапревира, омбитасвира и ритонавира в плазме крови, что сопровождается снижением их терапевтического эффекта. Такие комбинации нежелательны.

Совместное применение с ЛС, которые ингибируют изофермент CYP2C8 (гемифиброзил, триметоприм), может увеличить концентрацию дасабувира в крови. Совместный прием с индукторами этого изофермента (рифампицин), наоборот, ведет к снижению концентрации дасабувира в плазме и ослабляет его терапевтический эффект.

Показания

Хронический гепатит С генотипа 1, включая пациентов с компенсированным циррозом печени (в сочетании с рибавирином или без него).

Противопоказания

- ◆ Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлду–Пью).
- ◆ Возраст до 18 лет.
- ◆ Кормление грудью.

Предупреждения

Применение у беременных возможно только при крайней необходимости, обусловленной клинической ситуацией.

Дозировка**Взрослые**

Внутрь — по 2 таблетки омбитасвира/паритапревира/ритонавира 1 раз в день (утром) и по 1 таблетке дасабувира каждые 12 ч.

Таблица 70

Препараты, активные против вируса гепатита С

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Телапревир	<i>Инсиво</i>	Таблетки по 0,375 г
Боцепревир	<i>Виктрелис</i>	Таблетки по 0,2 г
Симепревир	<i>Совриад</i>	Таблетки по 0,15 г
Асу напревир	<i>Сунвепра</i>	Капсулы по 0,1 г
Нарлапревир	<i>Нарлапревир</i>	Таблетки по 0,1 г
Даклата свир	<i>Даклинза</i>	Таблетки по 0,03 г и 0,06 г
Софосбувир	<i>Гепцинат, Совалди</i>	Таблетки по 0,4 г

Таблица 71

Комбинированные препараты

Торговое наименование	Форма выпуска, состав	Особенности действия
<i>Викейра Пак</i>	Набор таблеток: дасабувир 0,25 г; омбитасвир/паритапревир/ритонавир 0,0125 г/0,075 г/0,05 г	Три препарата, активные против вируса гепатита С, имеют различные механизмы действия и не пересекающиеся профили резистентности. Ритонавир пролонгирует эффект паритапревира
<i>Гепцинат LP</i>	Таблетки: софосбувир 0,4 г + ледипасвир 0,4 г	Компоненты препарата действуют синергично, ингибируя два важнейших белка, необходимых для размножения вируса гепатита

Глава 5. Препараты с расширенным спектром активности

Расширенным спектром противовирусной активности обладают рибавирин, ламивидин, тенофовир (табл. 72) и интерфероны (табл. 73).

РИБАВИРИН

Синтетический препарат, близкий по структуре к нуклеотиду гуанозину. Обладает широким спектром активности в отношении многих ДНК- и РНК-содержащих вирусов и высокой токсичностью.

Фармакодинамика

Проникая внутрь клеток, инфицированных вирусом, фосфорилируется с образованием моно-, ди- и трифосфата. Рибавирина трифосфат ингибирует инозинмонофосфатдегидрогеназу, РНК-полимеразу и гуанилтрансферазу информационной РНК, что приводит к значительному снижению количества внутриклеточного гуанозина трифосфата, подавлению синтеза вирусной РНК и белка. При этом ингибирования синтеза РНК в нормально функционирующих клетках не происходит.

Спектр активности

Клиническое значение имеет активность против РСВ, вирусов, вызывающих лихорадку Ласса, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, вируса гепатита С (в комбинации с интерфероном- α), а также герпетических вирусов.

Фармакокинетика

Биодоступность при приеме внутрь — 45–60%, максимальная концентрация в крови развивается через 1–1,5 ч. При ингаляционном применении высокие концентрации отмечаются в секретах дыхательных путей и значительно более низкие в плазме. Может накапливаться в эритроцитах. Проникает через ГЭБ. Метаболизируется в печени путем фосфорилирования, экскретируется преимущественно с мочой. $T_{1/2}$ при приеме внутрь однократной дозы — 27–36 ч, при достижении стабильной концентрации — 6 сут. После ингаляционного введения 30–55% выводится с мочой в виде метаболита в течение 72–80 ч.

Нежелательные реакции

- ◆ Местные — сыпь, зуд, раздражение кожи, слизистых оболочек глаз и дыхательных путей, бронхоспазм (отмечаются как у пациентов, так и у медперсонала при использовании аэрозольной лекарственной формы). Возможна кристаллизация рибавирина в дыхательных путях и интубационных трубках.
- ◆ Гематотоксичность — анемия; лимфоцитопения (у больных СПИДом); гемолитическая анемия (чаще к 4-й нед.), обратима, не требует специфического лечения, нормализация гемоглобина наступает при временном уменьшении дозы.
- ◆ Нейротоксичность — головная боль, усталость, раздражительность, бессонница.

- ◆ ЖКТ — металлический вкус во рту, боли в животе, метеоризм, тошнота.
- ◆ Тератогенное действие.

Лекарственные взаимодействия

Препараты, содержащие соединения магния и алюминия, а также симетикон, уменьшают биодоступность рибавирина при приеме внутрь.

Не следует сочетать рибавирин с зидовудином вследствие антагонизма: рибавирин подавляет фосфорилирование зидовудина до его активной формы — трифосфата.

Показания

- ◆ Инфекции, вызванные РСВ (серологически подтвержденные): тяжелый бронхиолит и пневмония у новорожденных и детей раннего возраста, относящихся к группе риска (врожденные пороки сердца, иммунодефицит, бронхолегочная дисплазия), а также ассоциированные с тяжелым муковисцидозом или легочной гипертензией.
- ◆ Лихорадка Ласса.
- ◆ Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.
- ◆ Гепатит С (в сочетании с интерфероном-α или пэгинтерфероном-α).
- ◆ Инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванные вирусами *H. simplex* 1 и 2 типов (местно).
- ◆ Опоясывающий герпес (местно).

Противопоказания

Абсолютные

- ◆ Гиперчувствительность к рибавирину.
- ◆ Беременность.
- ◆ Кормление грудью.
- ◆ Почечная недостаточность.
- ◆ Анемия.
- ◆ Гемоглобинопатии.
- ◆ Тяжелая сердечная недостаточность.

Относительные

- ◆ Неконтролируемая гипертензия.
- ◆ Пожилой возраст.
- ◆ Декомпенсированный сахарный диабет (с приступами кетоацидоза).
- ◆ Тромбоэмболия легочной артерии.
- ◆ Сердечная недостаточность.
- ◆ Заболевания щитовидной железы.
- ◆ Депрессия, склонность к суициду.
- ◆ Цирроз печени.
- ◆ Аутоиммунный гепатит.

Предупреждение

Вследствие тератогенного действия противопоказан при беременности и представляет опасность в случае беременности у медперсонала.

Всем женщинам, получающим рибавирин (и если их партнеры получают его), следует предохраняться от беременности во время всего курса терапии, а также на протяжении 4 мес. после окончания лечения. Тест на беременность необходимо повторять ежемесячно, а также в течение 4 мес. после окончания лечения. Если в этот период возникает беременность, необходимо предупредить пациентку о высоком риске тератогенного эффекта.

Ингаляционное введение рибавирина можно проводить только в специализированных ОРИТ. В целях «защиты» медперсонала необходимо использовать специальный небулайзер.

Перед применением рибавирина необходимо обязательное серологическое подтверждение наличия РСВ-инфекции, а также определение HCV РНК методом полимеразной цепной реакции (у пациентов с гепатитом С).

Дозировка

Взрослые

При лихорадке Ласса и геморрагической лихорадке: в/в — 1-я доза 2,0 г, затем по 1,0 г каждые 6 ч в течение 4 дней и далее по 0,5 г каждые 8 ч в течение 6 дней.

При гепатите С — по 0,6 г каждые 12 ч в течение 12 мес. (в сочетании с интерфероном- α или пэгинтерфероном- α).

При инфекциях кожи и слизистых, вызванных герпетическими вирусами, крем наносится на пораженные участки тонким слоем с незначительным втиранием 5 раз в сутки.

Новорожденные и дети

При РСВ-инфекции — ингаляционно (с помощью небулайзера) 20 мг/мл (6,0 г в 300 мл стерильной воды) в течение 18 ч в день, курс лечения — 3–7 дней.

ЛАМИВУДИН

Представляет собой синтетический аналог нуклеозида дезоксицитидина. Первоначально был создан как антиретровирусный препарат. Впоследствии оказалось, что он обладает активностью и в отношении некоторых других вирусов.

Фармакодинамика

После проникновения в клетки активируется, превращаясь в ламивудина трифосфат, который служит ложным субстратом для ДНК-полимеразы вируса гепатита В. Включение ламивудина трифосфата в цепочку строящейся вирусной ДНК ведет к ее последующему обрыву и блокированию дальнейшего образования ДНК. Ингибируется также обратная транскриптаза ВИЧ.

Спектр активности

Клиническое значение имеет активность против ВИЧ и вируса гепатита В. При монотерапии может довольно быстро развиться резистентность к ламивудину как вируса гепатита В, так и ВИЧ.

Фармакокинетика

Хорошо и быстро всасывается в ЖКТ. Биодоступность — 80–88%, пища существенно не влияет на биодоступность, но увеличивает время достижения пиковой концентрации в крови и несколько снижает ее уровень (это не имеет клинического значения). Распределяется во многие ткани и секреты, проходит через ГЭБ, плаценту. Частично метаболизируется, выводится преимущественно почками (около 70%) в неизмененном виде. $T_{1/2}$ у взрослых — 2–11 ч, у детей — около 2 ч, при почечной недостаточности возрастает.

Нежелательные реакции

- ЖКТ — боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.
- Умеренная гепатотоксичность — повышение активности АЛТ, гепатомегалия со стеатозом.
- Нейротоксичность — утомляемость, головная боль, головокружение, бессонница, периферическая невропатия, парестезии (чаще у детей).

- ◆ Гематотоксичность — нейтропения, анемия.
- ◆ Аллергические реакции.
- ◆ Прочие реакции — кашель, инфекции дыхательных путей, алопеция, панкреатит.

Показания

- ◆ Хронический гепатит В.
- ◆ Лечение и профилактика ВИЧ-инфекции.

Противопоказания

- ◆ Беременность.
- ◆ Кормление грудью.
- ◆ Возраст до 2 лет (при хроническом гепатите В), до 1 мес. (при ВИЧ-инфекции).

Дозировка

Взрослые

Внутрь: при хроническом гепатите В — по 0,1 г каждые 24 ч в течение 1 года; при ВИЧ-инфекции — по 0,15 г каждые 12 ч.

Дети

Внутрь: при хроническом гепатите В (у детей старше 2 лет) — 3 мг/кг массы тела/сут (не более 0,1 г/сут) в течение 1 года; при ВИЧ-инфекции — до 1 мес. — 2 мг/кг массы тела каждые 12 ч; от 1 мес. до 12 лет — 4 мг/кг массы тела каждые 12 ч (не более 0,3 г/сут).

ТЕНОФОВИР

Представляет собой синтетический аналог аденоzinмонофосфата. Выпускается в виде пролекарства — тенофовира дизопроксила фумарата (ТДФ).

Фармакодинамика

ТДФ в организме первоначально гидролизуется с высвобождением тенофовира, который проникает в клетки и фосфорилируется с образованием активного метаболита — тенофовира дифосфата. Тенофовира дифосфат является конкурентным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и полимеразы вируса гепатита В. Связываясь с активным участком фермента и встраиваясь в цепь ДНК, вызывает ее обрыв.

Спектр активности

Вирус гепатита В, ВИЧ-1. Тенофовир превосходит другие препараты по устойчивости к селекции резистентных штаммов вируса гепатита В, резистентность на протяжении 4–6 лет терапии не превышает 1%.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность при приеме натощак составляет около 25%, во время еды — 40%. Связывание с белками плазмы низкое — в пределах 7%. Выводится преимущественно с мочой. Плазменный $T_{1/2}$ составляет 17 ч, клеточный — более 60 ч.

Нежелательные реакции

- ◆ ЖКТ — боль в животе, тошнота, рвота, диарея, метеоризм.
- ◆ Нейротоксичность — головокружение, головная боль, утомляемость, астения, депрессия.

- ◆ Гепатотоксичность — повышение активности АСТ, АЛТ, ГГТП, жировая дистрофия печени, гепатит.
- ◆ Нефротоксичность — почечная недостаточность, острый некроз канальцев, синдром Фанкони, тубулопатия проксимального типа, интерстициальный нефрит, протеинурия, полиурия, нефрогенный несахарный диабет.
- ◆ Опорно-двигательный аппарат — остеомаляция (проявляется болью в kostях, иногда приводит к переломам), мышечная слабость, миопатия, рабдомиолиз.
- ◆ Аллергические реакции — сыпь, ангионевротический отек и др.
- ◆ Прочие реакции — гипофосфатемия, лактацидоз, гипокалиемия, одышка, повышение активности амилазы, панкреатит.

Лекарственные взаимодействия

При совместном применении тенофовир может повышать концентрацию в крови диданозина, что увеличивает риск развития панкреатита и лактацидоза; требуется строгий клинический и лабораторный контроль.

При сочетании тенофовира с ЛС, которые ухудшают функцию почек, возможно увеличение его концентрации в крови с повышением риска развития нежелательных реакций.

Показания

- ◆ ВИЧ-1 инфекция у взрослых (в комбинации с другими антиретровирусными препаратами).
- ◆ Хронический гепатит В у взрослых.

Противопоказания

- ◆ Возраст до 18 лет.
- ◆ Почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин; пациенты, которым необходим гемодиализ).
- ◆ Кормление грудью.

Дозировка

Взрослые

Внутрь — по 0,3 г каждые 24 ч.

Таблица 72

Противовирусные препараты с расширенным спектром активности

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Рибавирин	<i>Веро-Рибавирин, Виразол, Девирс, Ребетол, Рибавин, Рибавирин, Рибавирин Канон, Рибавирин-ЛИПИНТ, Рибавирин-СЗ, Рибавирин-ФПО, Рибамидил, Рибалег, Треворин</i>	Флаконы по 6,0 г порошка для приготовления р-ра для инфузий; флаконы по 0,2 г порошка для приготовления суспензии для приема внутрь; таблетки по 0,2 г; капсулы по 0,2 г
Ламивудин	<i>Зеффикс, Эпивир ТриТиСи</i>	Таблетки по 0,1 г, 0,15 г и 0,3 г; р-р для приема внутрь 10 мг/мл
Тенофовир	<i>Виреад, Тенофовир</i>	Таблетки по 0,15 г и 0,3 г

Интерфероны

Интерфероны (ИФН) — биологически активные белки, которые синтезируются клеткой в процессе защитной реакции. Они секретируются во внеклеточную жидкость и через рецепторы действуют на другие клетки, повышая устойчивость к внутриклеточным микроорганизмам, в первую очередь вирусам. По структуре и биологическим свойствам ИФН подразделяются на три вида: α -ИФН, β -ИФН и γ -ИФН. По способу получения выделяют лейкоцитарные, лимфобластоидные и рекомбинантные ИФН.

В качестве противовирусных препаратов наиболее широко используются рекомбинантные α -ИФН. Все они представляют собой рекомбинантную форму человеческого α -2-ИФН, поэтому их фармакологическое действие сходно. В зависимости от содержания аминокислот выделяют α -2a-ИФН и α -2b-ИФН. В настоящее время не существует данных, полученных в прямых сравнительных исследованиях, свидетельствующих о клинических преимуществах какой-либо из форм при вирусных гепатитах.

В последние годы более широкое распространение получили пегилированные ИФН, получаемые путем присоединения к молекуле ИФН полиэтиленгликоля. Пегилированные ИФН обладают более длительным $T_{1/2}$ и более высокой клинической эффективностью. Отличия в структуре пегилированных (пэг) ИФН- α -2a и ИФН- α -2b заключаются также в строении молекулы полиэтиленгликоля и локусе ее связывания с ИФН. Молекула пэг-ИФН- α -2a имеет массу 40 кД и разветвленное строение, молекула пэг-ИФН- α -2b имеет массу 12 кД и линейное строение. Убедительные доказательства того, влияют ли различия в строении пэг-ИФН на эффективность и безопасность их клинического применения, сегодня отсутствуют.

В 2013 г. в РФ был зарегистрированオリジナルный отечественный пегилированный интерферон — цепэгинтерферон- α -2b. Согласно результатам проведенных клинических исследований, по эффективности и безопасности применения при хроническом гепатите С препарат не уступает зарубежным аналогам.

Лейкоцитарные и лимфобластоидные ИФН в настоящее время практически не применяются в связи с недостаточной стабильностью состава, наличием в препарате других пептидов и медиаторов иммунной системы. Кроме того, невозможно полностью исключить риск контаминации лейкоцитарных ИФН вирусами, передающимися через кровь.

Фармакодинамика

Основной механизм противовирусного действия ИФН заключается в подавлении синтеза вирусных белков и репликации вирусов. Рекомбинантные ИФН- α обладают основными свойствами природных интерферонов человека. Они оказывают противовирусное действие, индуцируя в клетках состояние резистентности к вирусным инфекциям и модулируя ответную реакцию иммунной системы, направленную на нейтрализацию вирусов или уничтожение инфицированных ими клеток. ИФН- α не обладают специфичностью и подавляют репликацию различных вирусов. Основное клиническое значение имеет активность в отношении вирусов гепатита B, C и D.

Фармакокинетика

Будучи белками, интерфероны разрушаются в ЖКТ, поэтому применяются только парентерально. При в/м и п/к введении биодоступность составляет окон-

ло 80%, максимальная концентрация в крови достигается в среднем через 3,8 ч. Отмечены низкие концентрации ИФН в секретах дыхательных путей, тканях глаза, ЦНС. Подвергаются быстрой инактивации в почках, в меньшей степени — в печени. $T_{1/2}$ — 2–4 ч, при почечной недостаточности не изменяется. Максимальная концентрация пэг-ИНФ в крови достигается в течение 15–44 ч, причем она в 10 раз выше, а ПФК в 50 раз больше, чем у обычного ИФН- α . $T_{1/2}$ — 40 ч.

Нежелательные реакции

Дозозависимы. Условно подразделяются на ранние, возникающие чаще на 1-й нед. лечения, и поздние, развивающиеся на 2–6 й нед. терапии.

Ранние

Гриппоподобный синдром: лихорадка, миалгия, болезненность глазных яблок. Встречается практически у всех пациентов и обычно не требует отмены препарата. **Меры профилактики:** прием парацетамола перед введением ИФН- α .

Поздние (нередко становятся причиной отмены препарата)

- ◆ Гематотоксичность — анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз.
- ◆ Нейротоксичность — сонливость, заторможенность, депрессия; реже судороги, парестезии, онемение кожи конечностей, зуд, трепор.
- ◆ Кардиотоксичность — аритмия, транзиторная кардиомиопатия, артериальная гипотензия, инфаркт миокарда.
- ◆ ЖКТ — анорексия, тошнота, рвота, изменение вкуса, сухость во рту, диарея, боль в животе.
- ◆ Гепатотоксичность — повышение активности АЛТ, щелочной фосфатазы, ЛДГ, гипербилирубемия.
- ◆ Прочие — аутоиммунный тиреоидит, кожный зуд.

Лекарственные взаимодействия

ИФН- α ингибирует цитохром P450, поэтому может нарушать метаболизм в печени многих ЛС (теофиллина и др.), повышая их концентрацию в крови.

В связи с риском возникновения нежелательных реакций со стороны ЦНС следует с особой осторожностью применять одновременно с ИФН- α алкоголь, наркотические, снотворные и седативные ЛС.

Показания

ИФН- α

- ◆ Хронический гепатит В.
- ◆ Острый гепатит С.
- ◆ Хронический гепатит С (в сочетании с рибавирином).
- ◆ Хронический гепатит D.

Пэгинтерфероны

- ◆ Хронический гепатит В.
- ◆ Хронический гепатит С (в сочетании с рибавирином и прямыми ингибиторами вируса).

Противопоказания

Абсолютные

- ◆ Гиперчувствительность к препаратам ИФН.
- ◆ Психоз (на момент лечения или в анамнезе).
- ◆ Тяжелая депрессия.
- ◆ Тяжелая нейтропения или тромбоцитопения.
- ◆ Декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы.

- ◆ Декомпенсированный цирроз печени.
- ◆ Неконтролируемые судороги.
- ◆ Трансплантация органов (кроме печени).
- ◆ Цирроз печени (кроме пэг-ИФН).
- ◆ Беременность.
- ◆ Возраст до 18 лет (пэг-ИФН).
- ◆ Возраст до 1 года (ИФН).

Относительные

- ◆ Аутоиммунные заболевания.
- ◆ Неконтролируемый сахарный диабет.

Таблица 73

Препараты интерферонов

МНН	Торговые наименования	Дозировка	Формы выпуска
Инитерферон-альфа-2а	Роферон А	<p><i>Взрослые</i> П/к или в/м: при хроническом гепатите В и хроническом гепатите D — 5–6 млн МЕ/сут или 10 млн МЕ 3 раза/нед.; при остром гепатите С — 5 млн МЕ/сут или 10 млн МЕ через день в течение 1 мес., далее 3 мл МЕ 3 раза/нед. в течение 6 мес.; при хроническом гепатите С — 3 мл МЕ 3 раза/нед.</p> <p><i>Дети старше 1 года</i> П/к или в/м — 3–6 млн МЕ/м² поверхности тела 3 раза/нед.</p>	Флаконы по 3 млн МЕ, 4,5 млн МЕ, 6 млн МЕ и 10 млн МЕ порошка для приготовления р-ра для инъекций
Инитерферон-альфа-2б	Альтевир, Альфарона, Виферон, Гиаферон, Интерфераль, Инtron-А, Реальдирон, Реаферон-ЕС, Реаферон-ЕС-Липинт, Реаферон-ЛИПИНТ	Аналогично ИФН-α-2а	Р-р для инъекций 10 млн МЕ/1 мл, 18 млн МЕ/3 мл и 25 мл МЕ/2,5 мл (во флаконах), 18 млн МЕ/1,2 мл, 30 млн МЕ/1,2 мл и 60 млн МЕ/1,2 (в шприц-ручках)
Пэгинитерферон-альфа-2а	Пегасис	<p><i>Взрослые</i> П/к — 180 мкг 1 раз/нед.</p>	Р-р для инъекций 135 мкг/0,5 мл и 180 мкг/0,5 мл в шприц-тюбиках
Пэгинитерферон-альфа-2б	ПегАльтевир, ПегИнtron	<p><i>Взрослые</i> П/к — 1,5 мкг/кг 1 раз/нед.</p>	Флаконы по 50 мкг, 80 мкг, 100 мкг, 120 мкг и 150 мкг порошка для приготовления раствора для инъекций
Цепэгинитерферон-альфа-2а	Альгерон	Аналогично пэг-ИФН-α-2б	Р-р для подкожного введения 200 мкг/мл в шприцах и флаконах