

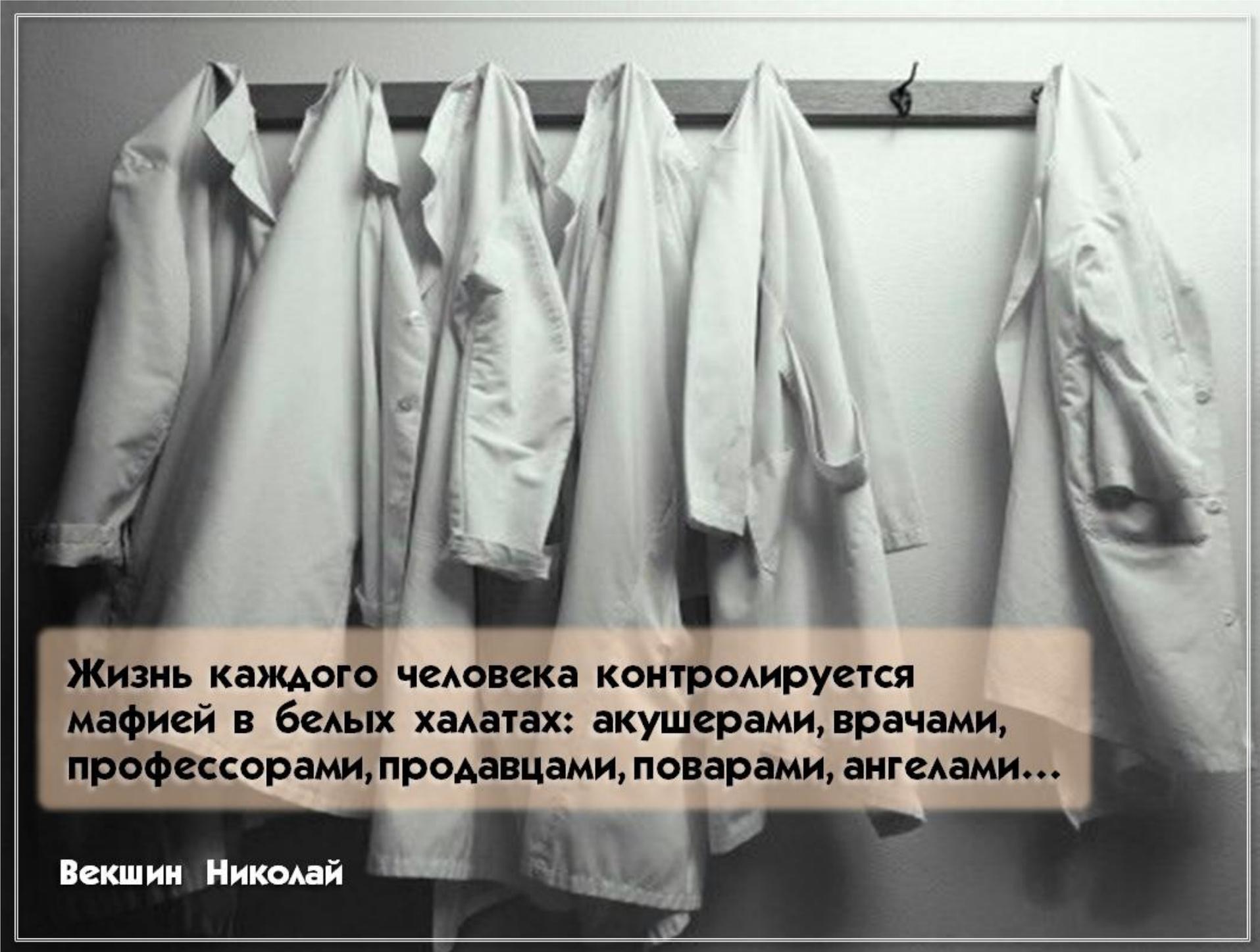
Противовирусные лекарственные препараты

составитель:

д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016



Жизнь каждого человека контролируется мафией в белых халатах: акушерами, врачами, профессорами, продавцами, поварами, ангелами...

Векшин Николай

К концу XX столетия

Øоткрыто и изучено около 1500 вирусов, из которых более 500 вызывают различные заболевания человека (от местных поражений до генерализованных инфекций).

Вирусы

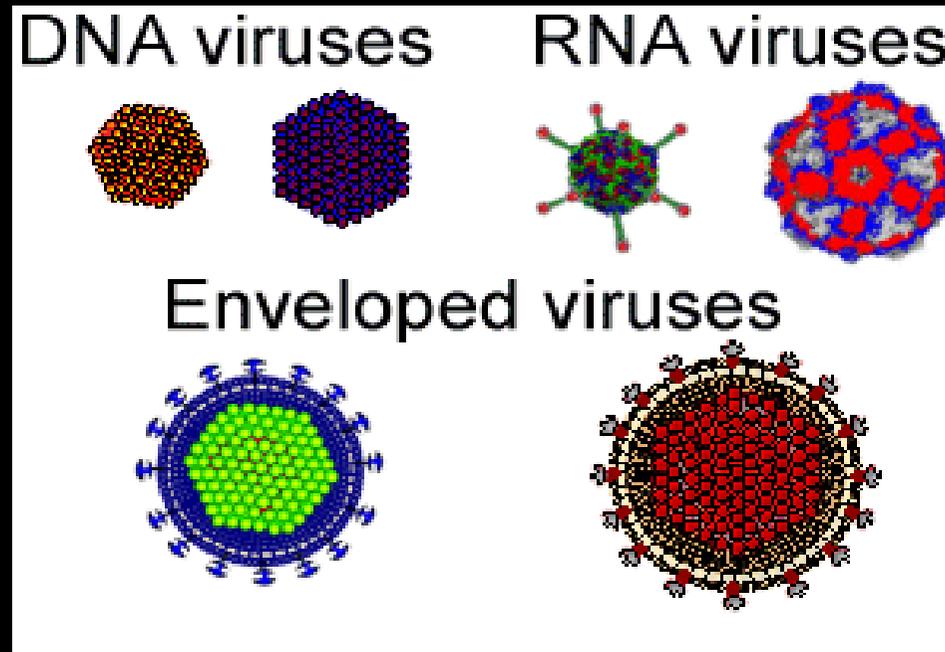
∅ Вирусы – это внутриклеточные паразиты, которые не имеют независимого метаболизма и могут размножаться ТОЛЬКО В ЖИВЫХ клетках хозяина.

Классификация вирусов

∅ ДНК-содержащие

∅ РНК-содержащие

вирусы герпеса,
папиллом,
аденовирусы,
оспы,
цитомегаловирус,
вирус гепатита Б,
Эпштейна-Барра



вирусы гриппа,
кори, краснухи,
вирусного
гепатита (А),
полиомиелита,
бешенства,
респираторно-
сцинтиальный
вирус

РНК - ретровирусы – вирусы иммунодефицита человека (ВИЧ)

РНК-ретровирусы – вирусы иммунодефицита человека (ВИЧ)

Ø Обратная транскриптаза ВИЧ на основе РНК образует ДНК, которая может годами храниться в геноме человека, а затем стать источником синтеза РНК вируса, что и проявляется синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Развитие вирусов

1. адсорбция (фиксация) вируса на мембране клетки хозяина
2. проникновение (пенетрация) вируса в клетку
3. депротенинизация (утрата белковой оболочки вируса)
4. репликация (размножение)
5. сборка вирионов
6. выход вирионов из клетки

ЗАЩИТНЫЕ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА

ИММУНИТЕТ
ИНТЕРФЕРОНЫ

Иммунный ответ

Ø ПЕРВАЯ СТАДИЯ (неспецифическая)

- Ø АКТИВАЦИЯ
 - сывороточных ингибиторов
 - интерферона
 - естественных киллеров
 - макрофагов

Ø ВТОРАЯ СТАДИЯ (специфическая)

- Ø КОМПЛЕКСНАЯ
 - выработка антител
 - активация Т-лимфоцитов (Т-хелперы, Т-супрессоры)
 - активация моноцитов

Этиотропная терапия

∅ **Специфическая** (вакцины)



∅ **Неспецифическая** (достигается с помощью интерферонов или иммуномодуляторов)

∅ **Химическая** (химиопрепараты, подавляющие репродукцию вирусов)

Иммунизация

Активная

Вакцины

для профилактики
гриппа, гепатита, кори,
краснухи, полиомиелита,
бешенства, желтой
лихорадки и др.

Антитела, в препарате, нейтрализуют вирусы
и препятствуют присоединению вирусов к
клеткам

Пассивная

**Препараты
иммуноглобулинов**

IgG

**Нормальный
иммуноглобулин
человека –
содержит IgG из
крови не менее
1000 здоровых
доноров**

ВАКЦИНЫ

- Ø МАКСИМАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
- Ø ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ
- Ø ПРИМЕНЕНИЕ В ОСНОВНОМ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ

Вакцинация (ограниченные возможности)

∅ Аллергизация

∅ Невозможность вакцинации при
полиэтиологичности
заболевания



ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ (ИЛП) *

- ∅ это лекарственные препараты
- ∅ биологического происхождения, предназначенные для иммунологической диагностики, профилактики и лечения заболеваний.
- ∅ *Федеральный закон N 61-ФЗ от 12 апреля 2010 года «Об обращении лекарственных средств»*
Глава 1. Статья 4. «Основные понятия». Пункт 7.
(в ред. Федеральных законов от 27.07.2010 N 192-ФЗ, от 11.10.2010 N 271-ФЗ, от 29.11.2010 N 313-ФЗ).
- ∅ * до 1 сентября 2010 г. было принято использовать термин «Медицинские иммунобиологические препараты» (МИБП).

КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- ∅ Вакцины
- ∅ Иммуноглобулины человека
- ∅ Сыворотки и Иммуноглобулины
гетерологичные
- ∅ Моноклональные антитела
- ∅ Пробиотики
- ∅ Бактериофаги
- ∅ Аллергены
- ∅ Цитокины (вводимые людям)
- ∅ (8.1.) Интерфероны

Вакцины

Вакцины – ИЛП с инактивированным возбудителем, или его фрагментом, токсином, или антигеном к нему.

- ∅ **1. Живые вакцины** (для профилактики краснухи, кори, полиомиелита, туберкулеза, паротита) – создаются на основе ослабленных штаммов микроорганизма со стойко закрепленной авирулентностью (безвредностью).

Вакцинный штамм после введения размножается в организме привитого человека и вызывает вакцинальный инфекционный процесс.

У большинства привитых людей вакцинальная инфекция протекает без выраженных клинических симптомов и приводит к формированию, как правило, стойкого иммунитета.

- ∅ **2. Корпускулярные вакцины** - содержат ослабленные или убитые компоненты вириона.
- ∅ **3. Химические вакцины** - создаются из антигенных компонентов, извлеченных из микробной клетки. Выделяют те антигены, которые определяют иммуногенные характеристики микроорганизма.
- ∅ **4. Рекомбинантные вакцины** (против гепатита В, против вируса папилломы человека) – создаются методами генной инженерии, встраиванием генетического материала микроорганизма в дрожжевые клетки, продуцирующие антиген. После культивирования дрожжей из них выделяют нужный антиген, очищают и готовят вакцину.

Бешенство

- Ø 1. Бешенство (гидрофобия) – абсолютно летальная острая инфекция с поражением ЦНС (РНК-содержащие рабдовирусы рода *Lyssavirus*).
- Ø Антирабические вакцины - аттенуированный штамм вируса бешенства «Внуково-32» инактивированный ультрафиолетом и формалином:
- Ø Вакцина антирабическая культуральная концентрированная очищенная инактивированная сухая;
- Ø Вакцина антирабическая культуральная концентрированная очищенная инактивированная («КОКАВ»);
- Ø Вакцина антирабическая культуральная инактивированная для иммунизации человека («Рабивак-Внуково-32»).
- Ø Разовая доза – по 1 мл в дельтовидную мышцу плеча.
- Ø Первичная иммунизация: 3 инъекции (после укуса, в 7 и 30 день). Первая ревакцинация: через 1 год; повторные: каждые 3 года.

Ботулизм

- ∅ **Ботулизм** – острая инфекция , вызываемая экзотоксином анаэробных спорообразующих *Clostridium botulinum* (7 антигенных типов – А, В, Е, и др.), который блокирует высвобождение ацетилхолина в синапсах дыхательных, глазодвигательных, лицевых и др. мышц.
- ∅ Используют комбинированные препараты с обезвреженными формальдегидом и теплом анатоксинами типа А, В и Е (трианатоксин), и столбняка (тетраанатоксин):
- ∅ Тетра- (три-) анатоксин очищенный адсорбированный жидкий.
- ∅ Разовая доза – по 1 мл в подлопаточную область.
- ∅ Первичная иммунизация (3 прививки) – двукратная вакцинация с интервалом 25-30 сут. и ревакцинация через 6-9 мес.
- ∅ По показаниям – ревакцинации каждые 5 лет; получавшим прививку от столбняка (документально) – трианатоксином.

Бруцеллез

- ∅ 3. Бруцеллез (мальтийская, средиземноморская лихорадка, болезнь Брюса, болезнь Банга) – длительная лихорадка с поражением опорно-двигательной, нервной, сердечно-сосудистой, мочеполовой, и др. систем.
- ∅ Возбудитель - *Brucella melitensis* (7 видов).
- ∅ Вакцина бруцеллезная живая сухая (*B.abortus* 19 BA):
- ∅ Профилактически - животноводам, ветеринарам и др. в местах, где регистрируются заболевания скота бруцеллезом (козы, овцы).
- ∅ Разовая доза - 2 капли на кожу или 0,5 мл подкожно (наружная поверхность плеча на границе между верхней и средней третью).
- ∅ Ревакцинация: через 10-12 мес. - 1 каплю на кожу.
- ∅ - Вакцина бруцеллезная лечебная жидкая (*B.melitensis* №21 и 145 + *B.abortus* № 544 в соотношении 1:1):
- ∅ Лечение – внутрикожно в различные точки, отстоящие друг от друга на 4-6 см в области суставов рук и ног. Обычно - 7 введений по 2-12 инъекций с интервалом в 2-3 дня по особым схемам (с разведением в 100 раз, затем в 10 раз, затем – неразведенная вакцина). Дозы: 0,1 – 2,0 мл. Повторные курсы – через 2-3 мес.

Брюшной тиф

- Ø 4. Брюшной тиф – острая кишечная инфекция, с 1980-х устойчивая к хлорамфениколу (левомицетину), а сейчас – и к ципрофлоксацину.
- Ø Возбудитель – *Salmonella typhi*. Ранее использовали цельноклеточные вакцины (эффективность до 65%). Полисахаридные вакцины эффективны у 70% привитых – невосприимчивость к тифу через 1-2 недели, продолжительность иммунитета - 3 года.
- Ø «ВИАНВАК» (по эпидпоказаниям с возраста 3 года и старше) – вакцина брюшнотифозная Ви-полисахаридная:
- Ø Раствор капсульного полисахарида *Salmonella typhi* Т-2 №4446 для подкожного однократного введения в наружную поверхность верхней трети плеча в дозе 0,5 мл (25 мкг Ви-антигена). Ревакцинация - по показаниям, каждые 3 года.
- Ø Тифивак» (с 18 лет) - вакцина брюшнотифозная спиртовая:
- Ø Вакцинация – двукратно подкожно в подлопаточную область с интервалом 25-35 сут. в дозе: 0,5 мл (1-я вакцинация) и 1,0 мл (2-я вакцинация). Ревакцинация – 1,0 мл подкожно через 2 года.

Ветряная оспа

- Ø 5. Ветряная оспа, опоясывающий лишай (герпес зостер) – лихорадка, интоксикация, папулезная зудящая сыпь.
- Ø Возбудитель – ДНК-содержащий вирус *Varicella zoster*.
- Ø Живые вакцины с вирусом *V. zoster* (штамм ОКА):
 - Ø - «ВАРИПРИКС»
 - Ø - «ОКАВАКС»
- Ø Для профилактики - с 12 месячного возраста до 13 лет: 1 доза вакцины (0,5 мл) подкожно однократно. Лица старше 13 лет: по 1 дозе (0,5 мл) 2-кратно с интервалом 6-10 нед.
- Ø Для экстренной профилактики - 1 доза вакцины (0,5 мл) подкожно однократно в течение первых 96 часов после контакта (предпочтительно в течение первых 72 часов).

Гемофильная инфекция тип b

- Ø 6. Гемофильная инфекция тип b (Хиб) – острая гнойная инфекция, чаще у детей до 6 лет. У грудных детей чаще проявляется менингитом, у детей старше 2 лет – эпиглоттит, отит.
- Ø Возбудитель – *H. influenzae* тип b.
- Ø - «АКТ-ХИБ» (10 мкг лиофилизата полисахарида *H.influenzae* тип b);
- Ø - «ХИБЕРИКС» (10 мкг лиофилизата полисахарида *H.influenzae* тип b 20752 + 30 мкг столбнячного анатоксина).
- Ø Для профилактики гнойно-септических заболеваний: при начале вакцинации в возрасте до 6 мес. (в России – с 3-х месяцев): 3 инъекции с интервалом 1-2-3 мес. (ревакцинация однократно через 1 год после 3-й инъекции). При начале вакцинации в возрасте 6-12 мес.: 2 инъекции с интервалом в 1 мес. Ревакцинация – однократно, в возрасте 18 мес. При начале вакцинации в возрасте 1-5 лет – однократная инъекция. Вводится в/мышечно или подкожно по 0,5 мл.: детям с 3-х мес. возраста до 2-х лет – в среднюю треть переднелатеральной области бедра, детям старше 2 лет – в область дельтовидной мышцы.

Гепатит А

- Ø **7. Гепатит А** (ГА, болезнь Боткина) – острая инфекция с синдромом цитолиза гепатоцитов.
- Ø **Возбудитель:** РНК-овый вирус сем. *Picornaviridae* род *Hepatovirus*.
- Ø **Вакцины с вирусом, инактивированным формальдегидом:**
АВАКСИМ (160 ЕД/доза - штамм GBM):
 - Ø **Для профилактики** гепатита А с 2-х летнего возраста на территориях с высоким уровнем заболеваемости. Внутримышечно в дельтовидную мышцу плеча однократно в дозе 0,5 мл. Ревакцинация – через 6-18 мес., последующие ревакцинации – через каждые 10 лет.
- Ø **ВАКТА** – с 12 мес. возраста: 2 прививки – вакцинация 1,0 мл, затем через 6-12 мес. для ревакцинации вводится «бустерная» доза 1,0 мл. Иммунитет через 14 дней у 95-97% привитых.
- Ø **ГЕП-А-ин-ВАК** (штамм ЛБА-86), **ГЕП-А-ин-ВАК-ПОЛ** (штамм ЛБА-86 + полиоксидоний, МНН:Азоксимера бромид)
- Ø **ТВИНРИКС** (штамм НМ175 Гепатита А + антиген к гепатиту В)
- Ø **ХАВРИКС** (720 или 1440 ЕД/доза - штамм НМ175) – с 12-мес.

Гепатит В

- ∅ 8. Гепатит В (ВГВ, сывороточный гепатит) – хроническая инфекция с синдромом цитолиза гепатоцитов.
- ∅ Возбудитель: ДНК-овый вирус гепатита В (8 генотипов – А, В, ..., Н).
- ∅ В России – чаще встречается генотип D (90%), реже А и С.

- ∅ Вакцины – антигены к вирусу HBsAg субтипа «ay» (отечественные вакцины) или «ad» (зарубежные вакцины). Все вакцины - в дозе 10 мкг/0,5 мл для детей < 19 лет, и в дозе 20 мкг/мл для взрослых:
 - ∅ Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая («ay»),
 - ∅ Регевак В («ay»),
 - ∅ Вакцина гепатита В рекомбинантная (pДНК) («ad»),
 - ∅ Вакцина против гепатита В рекомбинантная («ad»),
 - ∅ Эбербиовак HB («ad»), Энджерикс В («ad»), Эувакс В («ad»)

- ∅ В/мышечно в переднебоковую часть бедра (взрослым в дельтов. мышцу).
- ∅ Новорожденным из группы риска и пациентам на гемодиализе: 1 доза в момент начала вакцинации (МНВ, или в первые 24 часа жизни новорожденного), 2 доза – через 1 мес., 3-я доза - еще через 2 мес., 4-я доза – через 12 мес. (или через 6 мес. при гемодиализе). Непривитым перед хирург. операцией: 1 доза в МНВ, 2 доза – через 7 дней, 3-я доза - еще через 21 день. Остальным: 1 доза в МНВ, 2 доза – через 3 мес., 3-я доза - еще через 3 мес.

Герпес простой

- ∅ 9. Герпес простой – хроническая инфекция с поражением слизистых и кожи на лице (ВПГ-1) или гениталиях (ВПГ-2).
- ∅ Возбудитель: ДНК-овый вирус *Herpes simplex* сем. *Herpesviridae*.
- ∅ Вакцины – из ВПГ-1 и ВПГ-2, инактивированных формальдегидом:
 - ∅ ВИТАГЕРПАВАК
 - ∅ ГЕРПОВАКС
- ∅ Это лиофилизаты для внутрикожного введения в область внутренней поверхности предплечья в разовой дозе 0,2 мл.
- ∅ Для профилактики рецидивов герпетической инфекции в стадии ремиссии, не ранее чем через 2 недели после полного исчезновения клинических проявлений герпеса, а при офтальмогерпесе – не ранее чем через 1 месяц. Курс вакцинации – 5 инъекций с интервалом в 7 дней.
- ∅ При осложненной герпетической инфекции 2-ю и последующие инъекции делают с интервалом в 10 дней.
- ∅ Курс ревакцинации – 5 инъекций через 6 мес.

Грипп

- Ø 10. Грипп – острая респираторная инфекция, поражающая токсинами капилляры и нервную систему.
- Ø Возбудитель: РНК-овый вирус *Influenzavirus* сем. *Orthomyxoviridae*.
- Ø 3 рода (серотипа) - А, В, С (эпидемическое значение – только у А).
- Ø 2 поверхностных антигена вируса гриппа А («оружие вируса») – гемагглютинин (15 подтипов), и нейраминидаза (9 подтипов).
- Ø Изменчивость антигенов вируса гриппа А обеспечивают:
 - ü «антигенный дрейф» (постоянные точечные мутации, не выходящие за пределы подтипа вируса), и
 - ü «антигенный шифт» (образование новых подтипов вируса).
- Ø Антигенный состав вакцин ежегодно обновляется по рекомендации ВОЗ:
- Ø Агриппал S1 (антигены вируса гриппа типа А и В, инактивированные формальдегидом), Бегривак (А и В), Ваксигрипп (сплит-вакцина: А – H1N1, H3N2, и В), Гриппол (А – H1N1, H5N1, В + полиоксидоний), Гриппол Нео (А– H₁N₁, H3N2, В + полиоксидоний), Гриппол Плюс (А– H₁N₁, H3N2, В + полиоксидоний), Инфлексал V (А – H1N1, H3N2, и В), Инфлювак (А – H1N1, H3N2, и В), Ультравак (А – H1N1, H3N2, и В – для интраназального введения), Флюарикс (А – H1N1, H3N2, и В), Флюваксин (А – H1N1, H3N2, и В).
- Ø Для ежегодной профилактики гриппа – по инструкции по применению, в/мышечно, п/кожно, интраназально.

Грипп

- ∅ **Инактивированная цельновирионная вакцина** состоит из цельного вириона, как он есть, как он рождается из клетки, но, конечно, очень хорошо очищенного.
- ∅ **Цельновирионная вакцина** требует очень сильной очистки препарата от яичных белков, которые могут вызывать аллергизацию.
- ∅ В таком препарате **ГЕМАГГЛЮТИНИН** находится в своей естественной конформации, то есть все **ДОМЕНЫ** его нормально работают.
- ∅ Но, к сожалению, из-за того, что такая вакцина содержит липидный листок, она достаточно реактогенна.
- ∅ Поэтому эту вакцину не рекомендуют в детском возрасте.

Грипп

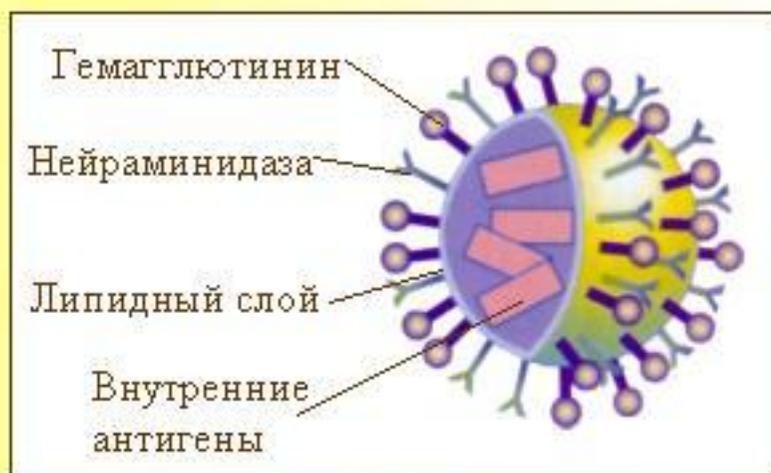
- ∅ Затем стали делать *расщепленную инактивированную вакцину (СПЛИТ-вакцина)*.
- ∅ Цельновирионную вакцину очищали и затем разрушали каким-нибудь химическим веществом. Она содержит все белки.
- ∅ Предполагалось, что некоторые белки внутренней оболочки принимают некоторое участие в иммунитете.
- ∅ Поэтому эта вакцина будет более иммуногенной, но это пока только теоретические предпосылки.
- ∅ Эта вакцина лучше очищенная, чем цельновирионная, но в ней тоже есть некоторые участки липидов, тем не менее она менее реактогенна, и ее рекомендовали применять детям от 6 месяцев и далее.

Грипп

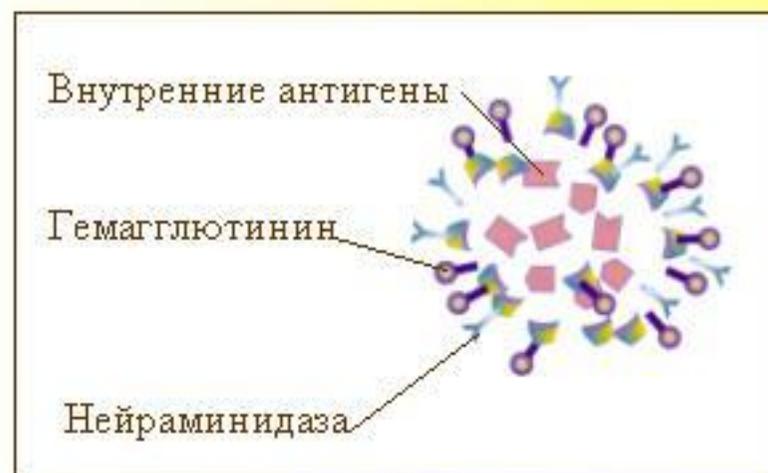
- Ø Следующим этапом было приготовление еще более очищенной вакцины, то есть совсем убрали липиды. И эта та вакцина, которая называется *субъединичной*.
- Ø Она содержит только ГЕМАГГЛЮТИНИН и только НЕЙРАМИНИДАЗУ.
- Ø Это наименее реактогенный препарат, который разрешается и рекомендуется применять для детей 6 месяцев и старше.
- Ø По серологии, то есть иммуногенности они схожи со СПЛИТ-вакцинами.

Гриппозные вакцины

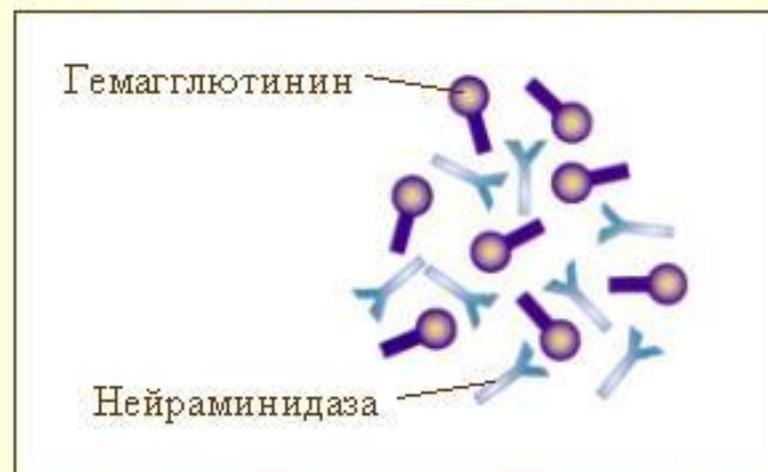
Цельновирионные вакцины



Сплит вакцины



Субъединичные вакцины



ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА ИНАКТИВИРОВАННАЯ (Инфлювак)

- ∅ Инфлювак представляет собой трехвалентную инактивированную гриппозную вакцину, состоящую из поверхностных антигенов вирусов гриппа типа А и В, выращенных на куриных эмбрионах.**
- ∅ Антигенный состав гриппозной вакцины ежегодно обновляется согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения.**

ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА ИНАКТИВИРОВАННАЯ (Инфлювак)

Иммунологические свойства

∅ Вакцина формирует развитие специфического иммунитета к вирусам гриппа типов А и В, который наступает, как правило, через 14 суток после прививки и длится до 1 года.

Показания к применению

∅ Профилактика гриппа у взрослых и детей с 6 мес. возраста.

ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА ИНАКТИВИРОВАННАЯ (Инфлювак)

∅ Во избежание путаницы с вакцинами старого и нового состава сроком истечения годности считается 30 июня года, следующего за годом выпуска.

ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА ИНАКТИВИРОВАННАЯ (Ваксигрип)

- ∅ Трехвалентная инактивированная расщепленная (сплит) вакцина для профилактики гриппа, состоящая из поверхностных и внутренних антигенов вирусов гриппа типов А и В, выращенных на куриных эмбрионах.**
- ∅ Антигенный состав ежегодно обновляется согласно рекомендациям ВОЗ.**

ГРИППОЛ

- Ø Реактивированная вакцина - ГРИППОЛ, которая представляет собой субъединичную вакцину, соединенную с довольно слабым иммуностимулятором.
- Ø При этом отличие ГРИППОЛА в том, что в других вакцинах содержание ГЕМАГГЛЮТИНИНА составляет 15 микрограмм. Это очень важно, потому что только в данной концентрации будет вырабатываться хороший иммунитет у лиц любого возраста и любого состояния иммунной системы. А в ГРИППОЛЕ всего только 5 мкг.
- Ø Но считается, что из-за того, что этот препарат имеет иммуностимулятор, у него будет достаточное образование антител и достаточная серология?
- Ø Однако практика показывает, что однократная вакцинация маленьких детей не позволяет создать хорошего иммунитета.

Эффективность вакцинации

- ∅ Если здоровых людей вакцинировать однократно этими препаратами, то обычно эффективность примерно 70-90%.
- ∅ То есть 70-90% вакцинированных людей не заболеют гриппом.
- ∅ Но они могут заболеть другими ОРЗ.

Противовирусные препараты являются препаратами второй линии для профилактики гриппа после вакцинации по следующим причинам:

- ∅ Биологические причины:** вакцины индуцируют образование антител как наиболее эффективные и натуральные противовирусные субстанции;
- ∅ Медицинские причины:** для гарантированной профилактики гриппа в течение эпидемии противовирусные препараты должны даваться каждый день на протяжении как минимум 6 недель с риском развития побочных эффектов и непереносимости;
- ∅ Экономические:** стоимость одной дозы вакцины и шестинедельного приема дорогого препарата.

Дизентерия Зонне

- Ø 11. Дизентерия Зонне (шигеллез) - острая кишечная инфекция, самая частая форма дизентерии в России.
- Ø Возбудитель: *Shigella sonnei*.
- Ø Шигеллвак (липополисахарид из культуры *Sh. sonnei* штамм №5063).
- Ø Для профилактики – начиная с возраста 3 года. Невосприимчивость через 2-3 недели на 1 год. Вводят однократно 0,5 мл. п/кожно или в/мышечно в наружную поверхность верхней трети плеча. Повторные вакцинации при необходимости – через 1 год.

Желтая лихорадка

- Ø 12. Желтая лихорадка - острая лихорадка, через 3-4 дня развивается поражение печени, почек, и геморрагии.
- Ø Возбудитель: РНК-овый арбовирус
Флавивирус антигенной группы В.
- Ø Вакцина желтой лихорадки живая сухая - штамм «17Д» (Дакар).
- Ø Для профилактики не позднее 10 дней до выезда в эндемичный район, начиная с возраста 9 месяцев.
- Ø Вводят однократно 0,5 мл. п/кожно под наружный угол лопатки.
- Ø Ревакцинация (при необходимости) – через 10 лет, той же дозой.

Клещевой энцефалит

- Ø 13. Клещевой энцефалит (КЭ) - вирусное поражение серого вещества головного и спинного мозга с развитием парезов и вялых параличей.
- Ø Возбудитель: РНК-овый арбовирус Тогавириде рода Флавивирус.
- Ø 3 генотипа: Европейский, Урало-Сибирский, Дальневосточный.
- Ø Переносчики – иксодовые клещи.

- Ø Вакцины – из вируса штамма «17Д» (Дакар), инактивированного формалином:
- Ø Вакцина клещевая энцефалитная культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая

- Ø Для профилактики начиная с возраста 3 года:
- Ø Вводят 2 раза по 0,5 мл. в/мышечно с интервалом 1-7 мес. (лучше 5-7 мес.).
- Ø Ревакцинация – той же дозой, через 1 год, затем каждые 3 года.

- Ø Для вакцинации доноров: вводят 2 раза по 0,5 мл. в/мышечно с интервалом 5-7 мес., или 3 раза в дозе 0,5 мл 0,5 мл для первой и по 1,0 мл для 2-й и 3-й инъекции с интервалом 3-5 нед. Ревакцинация – 1 раз той же дозой, через 6-12 мес. Первый забор крови у доноров – через 14-30 сут после курса вакцинации.
- Ø ЭнцеВир (0,5 мл/доза, с 3 лет),
- Ø ФСМЕ-ИММУН (штамм «Нейдорфл», с 16 лет),
- Ø ФСМЕ-ИММУН-Джуниор (штамм «Нейдорфл», 0,25 мл/доза, с 18 мес.),
- Ø Энцепур детский (штамм K23, 0,25 мл/доза, с 1 года),
- Ø Энцепур взрослый (штамм K23, 0,5 мл/доза, с 12 лет).

Коклюш, дифтерия, столбняк

Ø 14. Коклюш, дифтерия, столбняк

- Ø **Коклюш** – острая инфекция с приступами кашля.
- Ø Возбудитель - *B.pertussis*. Иммуитет после вакцинации – 3-5 лет.
- Ø Поствакцинальные осложнения (ПВО) – обычно на 1-2 сутки после прививки: лихорадка, боль, отек. Редко (1:100) – эпизоды пронзительного крика (на несколько часов после прививки – реакция на боль), шок, судороги (4-6:10000), энцефалопатия (1:100000).
- Ø **Дифтерия** – острая инфекция с отеком, крупозным или дифтеритическим воспалением дыхательных путей, поражением миокарда, почек и нервов (действие экзотоксина). Возбудитель – *Corynebacterium diphtheriae* (палочка Леффлера).
- Ø **Столбняк** – острая инфекция с судорожными сокращениями мышц.
- Ø Летальность – 30-50% (у новорожденных – 95%).
- Ø Возбудитель – *Clostridium tetani*.

Коклюш, дифтерия, столбняк

- ∅ Анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный жидкий (АДС-анатоксин)
- ∅ Анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигенов жидкий (АДС-М-анатоксин)
- ∅ Анатоксин дифтерийный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигена жидкий (АД-М-анатоксин)
- ∅ Анатоксин столбнячный очищенный адсорбированный жидкий (АС-анатоксин)

- ∅ Вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная жидкая (АКДС-вакцина)
- ∅ Вакцина против коклюша, дифтерии, столбняка и гепатита В адсорбированная жидкая (Вакцина АКДС – Геп В)
- ∅ Бубо-Кок (коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина)
- ∅ Бубо-М
- ∅ Инфанрикс
- ∅ Тетраксим (+ от полиомиелита)
- ∅ Пентаксим (+ от полиомиелита)

Вакцины

15. Корь, паротит эпидемический, краснуха

- ∅ Вакцина коревая культуральная живая
- ∅ Вакцина против кори живая аттенуированная
- ∅ Вакцина паротитная культуральная живая
- ∅ Вакцина паротитно-коревая культуральная живая
- ∅ Вакцина против краснухи культуральная живая аттенуированная
- ∅ Вакцина против краснухи живая аттенуированная
- ∅ Вакцина против кори, паротита и краснухи живая аттенуированная
- ∅ Приорикс

16. Ку-лихорадка

- ∅ Вакцина Ку-лихорадки М-44 живая сухая

17. Лептоспироз

- ∅ Вакцина лептоспирозная концентрированная инактивированная жидкая

18. Менингококковая инфекция

- ∅ Вакцина менингококковая группа А полисахаридная жидкая
- ∅ Менцевакс ACWY
- ∅ Полисахаридная менингококковая вакцина А + С

19. Натуральная оспа

- ∅ Вакцина оспенная живая
- ∅ «ОспаВир» (Вакцина оспенная инактивированная)

Вакцины

20. Папилломавирусная инфекция

- Ø Гардасил
- Ø Церварикс

21. Пневмококковая инфекция

- Ø Пневмо 23
- Ø Превенар

22. Полиомиелит

- Ø Вакцина полиомиелитная пероральная 1, 2, 3 типов
- Ø ИМОВАКС ПОЛИО
- Ø ПОЛИОРИКС

23. Сап

- Ø Вакцина сапная

24. Сибирская язва

- Ø Вакцина сибиреязвенная живая
- Ø Вакцина сибиреязвенная комбинированная

25. Сыпной тиф

- Ø Вакцина Е сыпнотифозная комбинированная живая (ЖКСВ-Е)

Вакцины

26. Туберкулез

- ∅ Вакцина туберкулезная (БЦЖ)
- ∅ Вакцина туберкулезная для щадящей первичной иммунизации (БЦЖ-М)

27. Туляремия

- ∅ Вакцина туляремийная живая сухая

28. Холера

- ∅ Вакцина холерная бивалентная химическая

29. Чума

- ∅ Вакцина чумная живая (таблетки)
- ∅ Вакцина чумная живая (лиофилизат)

30. Лечебные вакцины и иммуностимуляторы микробного происхождения

- ∅ Бронхо-Ваксом взрослый, Бронхо-Ваксом детский, Бронхо-Мунал, Бронхо-Мунал П, Вакцина гонококковая инактивированная (гоновакцина), Вакцина стафилококковая лечебная, Имудон, Имурон-Вак, ИРС-19, Пирогенал, Постеризан, Рибомунил, Солкотриховак, Томицид, Уро-Ваксом.

Иммуноглобулины человека

2. Иммуноглобулины человека

2.1. Иммуноглобулины человека для внутримышечного введения

- Ø Иммуноглобулин человека нормальный
- Ø Иммуноглобулин человека противоаллергический
- Ø Иммуноглобулин человека противооспенный
- Ø Иммуноглобулин антирабический из сыворотки крови человека
- Ø Антигеп - Иммуноглобулин человека против гепатита В
- Ø Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита
- Ø Иммуноглобулин человека антистафилококковый
- Ø Иммуноглобулин человека противостолбнячный
- Ø Иммуноглобулин противостолбнячный из сыворотки крови человека

2.2. ... для внутривенного и энтерального введения

- Ø Иммуноглобулин человека нормальный
- Ø Иммуновенин, иммуноглобулин человека нормальный
- Ø Гамунокс, иммуноглобулин человека нормальный, очищенный хроматографически
- Ø Иммуноглобулиновый комплексный препарат для энтерального применения (КИП)
- Ø Интраглобин, иммуноглобулин человека нормальный
- Ø Интратект, иммуноглобулин человека нормальный
- Ø Неогепатект
- Ø НеоЦитотект
- Ø Пентаглобин
- Ø Цитотект

Этиотропная терапия

∅ **Специфическая** (вакцины)

∅ **Неспецифическая** (достигается с помощью интерферонов или иммуномодуляторов)

∅ **Химическая** (химиопрепараты, подавляющие репродукцию вирусов)



ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

∅ Интерфероны

∅ Индукторы интерферонов

∅ Иммуномодуляторы

ИНТЕРФЕРОНЫ

(природные)

инф- α

инф- β

инф- γ

(ЛЕЙКОЦИТАРНЫЙ)

(ФИБРОБЛАСТНЫЙ)

(ИММУННЫЙ)

Свойства инф:

- ∅ **Антивирусное**
- ∅ **Антимикробное**
- ∅ **Антипролиферативное** (противоопухолевое)
- ∅ **Иммуномодулирующее**
- ∅ Полипептид, который образуется в организме человека и животных при заражении различными вирусами.
- ∅
- ∅ Интерферон в естественных условиях участвует в процессах выздоровления при инфекционных болезнях, обусловленных как РНК-, так и ДНК-содержащими вирусами.

Препараты на основе интерферонов

- ❌ Виферон (Интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2), Гиаферон, Интераль-П, Кипферон, Интерферон человеческий лейкоцитарный (Интерферон альфа), Авонекс, Альтевир (Интерферон альфа-2b), Генферон, Генферон лайт, Герпеферон, Гриппферон (Интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2), Инфагель (Интерферон альфа), Инферон (Интерферон человеческий лейкоцитарный сухой), Лайфферон (Интерферон альфа), Лайфферон (Интерферон альфа-2b), Реаферон-ЕС (Интерферон альфа-2b), Реаферон-ЕС-Липинт (Интерферон альфа), Локферон (Интерферон лейкоцитарный человеческий очищенный концентрированный сухой), Офтальмоферон, Пегасис, Интрон, Ребиф, Роферон-А, Интерферон лейкоцитарный человеческий жидкий, Интерферон лейкоцитарный человеческий сухой, Эберон Альфа Р, Интерферон альфа 2b человеческий рекомбинантный, Интерферон человеческий лейкоцитарный (Интерферон альфа), Пегинтрон.

ИНТЕРФЕРОНЫ

(механизм действия)

- Ø Усиление экспрессии поверхностных антигенов (увеличение активности фагоцитов)
- Ø Индукция лимфоцитов и макрофагов (повышение активности)
- Ø Активация гуморального иммунитета
- Ø Индукция синтеза ИЛ-1, ИЛ-2 (иммуномодуляторов)

Препараты интерферона

∅ Сывороточный
интерферон

∅ Гриппферон

∅ Лейкинферон

∅ Реаферон

∅ Виферон

∅ Реколин

∅ Раннее лечение
тяжелых и
осложненных
форм гриппа и
ОРВИ

– Эффективная доза
200-500 тыс. ед.

Применение больших доз интерферона может служить развитию НПР:
гриппоподобный синдром, тромбоцитопения, лейкопения,
аутоиммунные реакции

Препараты интерферона

∅ Интерферон гамма – применяется в составе комплексной терапии при первых признаках заболевания детям от 0 до 18 лет по 2 капли в каждый носовой ход, 5 раз в день в течение 5-7 дней;

Препараты интерферона

- ∅ Интерферон альфа 2b - применяется в составе комплексной терапии при первых признаках заболевания:
- ∅ новорожденным и детям до 1 года - по 1 капле 5 раз в день (разовая доза 1000 МЕ, суточная доза 5000 МЕ) в течение 5 дней;
- ∅ детям от 1 года до 3-х лет - по 2 капли 3-4 раза в день (разовая доза 2000 МЕ, суточная доза 6000 – 8000 МЕ) в течение 5 дней;
- ∅ детям от 3-х до 14 лет - по 2 капли 4-5 раз в день (разовая доза 2000 МЕ, суточная доза 8000 – 10000 МЕ) в течение 5 дней

Препараты интерферона

- ❌ **Интерферон альфа-2b** (ректальные суппозитории) (применяется в составе комплексной терапии):
- ❌ новорожденным детям - недоношенным с гестационным возрастом менее 34 недель - суточная доза 450000 МЕ (по 150000 МЕ 3 раза в сутки через 8 часов) в течение 5 дней, после перерыва в 5 дней повторяется та же схема (по показаниям);
- ❌ новорожденным детям, в том числе недоношенным с гестационным возрастом более 34 недель - суточная доза 300000 МЕ (по 150000 МЕ 2 раза в сутки через 12 часов) в течение 5 дней, после перерыва в 5 дней повторяется та же схема (по показаниям);
- ❌ детям в возрасте с 1 месяца до 3 лет - суточная доза 300000 (по 150000 МЕ 2 раза в сутки через 12 часов) в течение 7 дней, после перерыва в 5 дней повторяется та же схема (по показаниям количество курсов может быть увеличено до трех);
- ❌ детям в возрасте от 3-х лет до 7 лет - суточная доза 1000000 МЕ (по 500000 МЕ 2 раза в сутки через 12 часов) в течение 7 дней, после перерыва в 5 дней повторяется та же схема (по показаниям количество курсов может быть увеличено до трех);
- ❌ детям в возрасте от 7 лет до 18 лет - суточная доза 1000000 (по 500000 МЕ 2 раза в сутки через 12 часов) в течение – 10 дней, после перерыва в 5 дней повторяется та же схема (по показаниям количество курсов может быть увеличено до трех).

Иммуномодуляторы

∅ Диуцифон - стимуляция ИЛ-2

∅ Левамизол - норм. ф-ции Т-лимф.

∅ Тактивин - норм. ф-ции Т-лимф.

∅ Тимозин - норм. ф-ции Т-лимф.

Индукторы интерферона при ОРВИ

∅ Амиксин

∅ Неовир
(циклоферон)

∅ Арбидол

- ∅ Стимулируют выработку эндогенного интерферона, который уничтожает вирус
 - Курс профилактики – 2-4 нед.
 - Лечение – 5-7 дней (по схеме)

Все препараты хорошо переносятся, но лицам, страдающим заболеваниями печени и почек, следует воздержаться от их применения

Цитовир-3

∅ Биорегулирующая терапия

– Иммуномодуляторы:

- тимоген
- дибазол

– Антиоксидант

- аскорбиновая кислота

∅ ↑ выработку эндогенного интерферона, который уничтожает вирус

∅ активируют систему неспецифической защиты от вирусных и бактериальных инфекций

- Курс профилактики и лечения – по 1 капсуле 3 раза в день 4 дня
- Повторный курс через 3-4 недели

Применение Цитовира-3 во время эпидемии ОРВИ позволяет снизить заболеваемость до спорадической и в большинстве случаев предупреждать постинфекционные осложнения

Этиотропная терапия

∅ **Специфическая** (вакцины)

∅ **Неспецифическая** (достигается с помощью интерферонов или иммуномодуляторов)

∅ **Химическая** (химиопрепараты, подавляющие репродукцию вирусов)



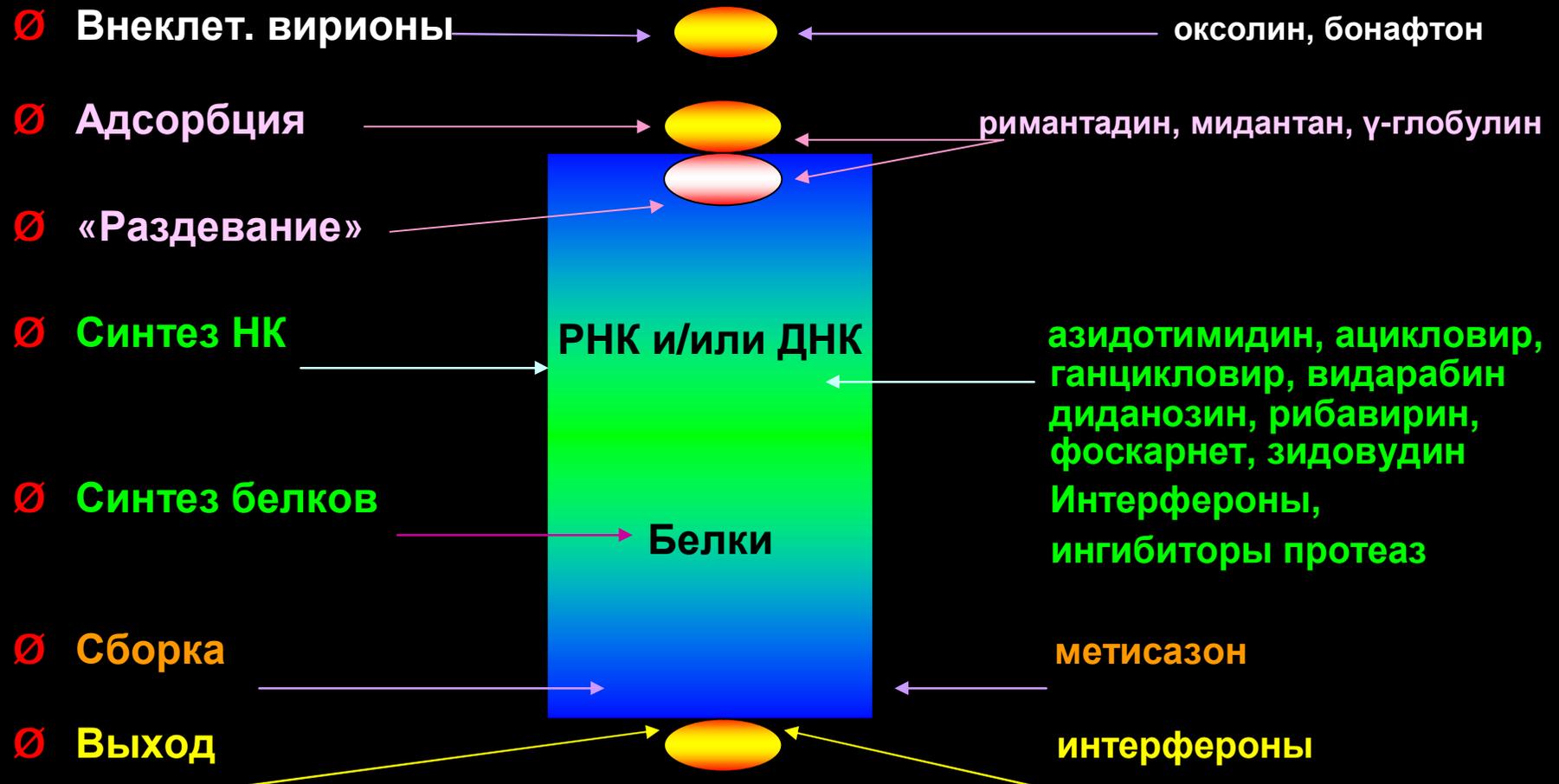
Механизм действия противовирусных препаратов

Ø Избирательное подавление отдельных звеньев репродукции вирусов без существенного нарушения жизнедеятельности клеток макроорганизма

Противовирусные препараты

- ∅ Воздействие на внеклеточные вирионы.
- ∅ Препятствуют инфицированию клеток.
- ∅ Селективно ингибируют отдельные этапы вирусной репродукции:
 - транскрипцию (синтез вирусных геномов)
 - синтез ДНК, РНК
 - синтез белков (трансляция)
- ∅ Препятствуют выходу вирусов из инфицированных клеток.

Действие противовирусных препаратов в зависимости от стадии репродукции вирусов



Классификация противовирусных препаратов

Противогриппозные препараты:

∅ Арбидол, римантадин, озельтамивир

Противогерпетические препараты:

∅ Ацикловир, валцикловир, фамцикловир,
идоксуридин

Противоцитомегаловирусные препараты:

∅ Ганцикловир

Антиретровирусные препараты:

∅ Зидовудин, саквинавир

Препараты расширенного спектра действия:

∅ Рибавирин

ОРЗ - простудные заболевания с
воспалительным поражением
преимущественно органов дыхания.

* простуда = переохлаждение + инфекция

Признаки ОРЗ (симптомы):

Ø **Общее недомогание (интоксикация),**

Ø **повышение температуры,**

Ø **кашель,**

Ø **катаральные явления**

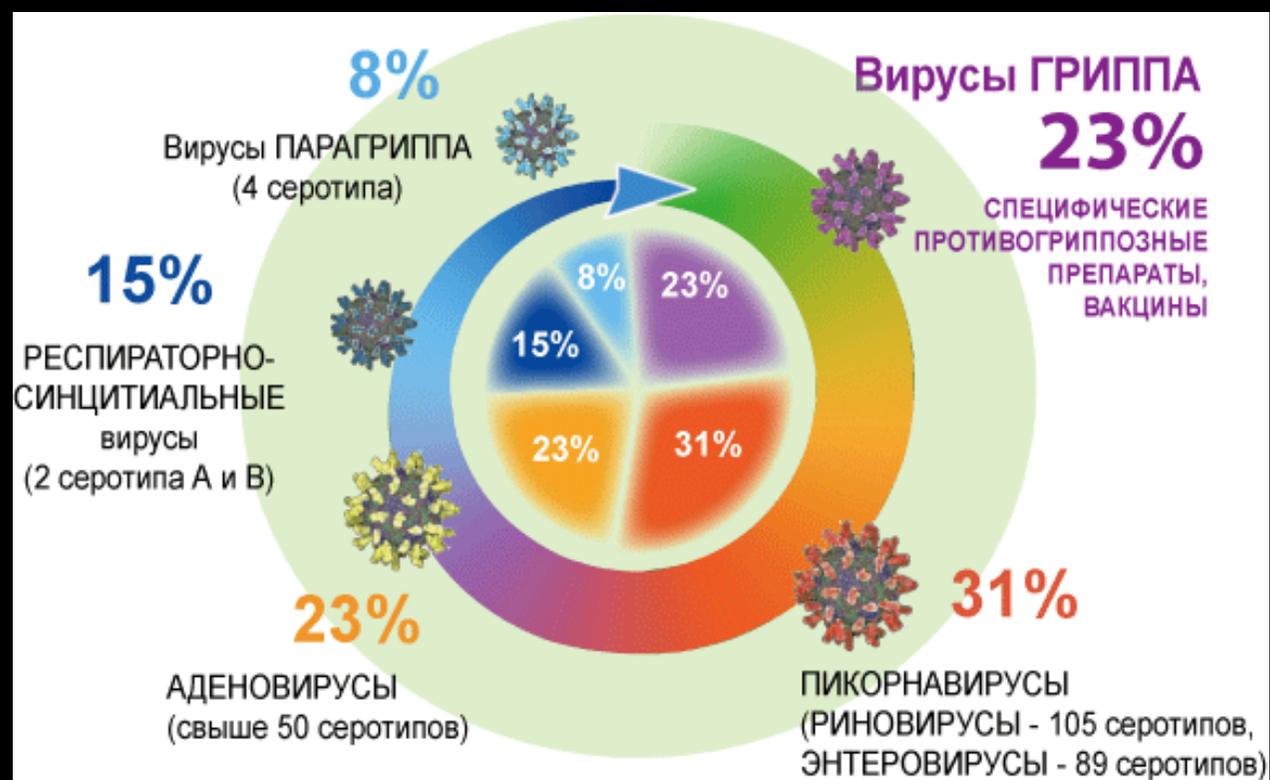
Особенно тяжело болеют дети и пожилые люди



КАКИЕ ВИРУСЫ ВЫЗЫВАЮТ ОРВИ

∅ Известно более 2000(!) серотипов вируса гриппа и более 200 видов других респираторных вирусов (каждый из них также может иметь сотни разновидностей). И любой из этих вирусов может стать причиной ОРВИ.

∅ Во время «эпидемии гриппа» собственно гриппом болеет от 10 до 25% инфицированных. Остальные 90-75% больных страдают от других респираторных заболеваний, против которых вакцинация и средства от гриппа не защищают. А последствия этих недугов, особенно для ослабленного организма, могут быть не менее губительными, чем при гриппе.



ОРВИ - это острое респираторное заболевание, вызываемые вирусами респираторной группы (6 классов).

ОРВИ	Клиника
ГРИПП: птичий, свиной...	Патогенез – капилляротоксикоз (гемагглютинин + нейраминидаза)
Парагрипп	Аналогично (легче), ларингит (круп)
Аденовирусы	Конъюнктивит , ринит, тонзиллит, аденоиды, лимфаденопатия , энтерит
Риновирусы	Ринит, у детей - фарингит, бронхит
Респират.-синтиц.	Эпителий нижних отделов - бронхиолит , пневмония
Микоплазма	Ринит, отит , фарингит, бронхит, бронхиолит , пневмония

ОРВИ	Клиника
Энтеровирусы: ЕСНО («эхо»)	«Летний грипп» - температура + поражение нервной системы
Энтеровирусы: группа Коксаки	Конъюнктивит, фарингит, поражение нервной системы, сердца (миокардит)
РЕО-вирусы (птицы, растения)	Ринит (без конъюнктивита), фарингит, энтерит
Коронавирусы	Ринит, фарингит, редко бронхит, бронхиолит, пневмония
Герпес: I и II тип, цитомегаловирус, Эпштейн-Барр	Хронические инфекции - стоматит, простуда на губах, фарингит, инфекционный мононуклеоз

У детей до 3 лет ЛЮБОЙ вирус может вызвать СТЕНОЗ ГОРТАНИ (круп) или БРОНХООБСТРУКТИВНЫЙ СИНДРОМ, что может привести к смерти.

Бактерии респираторной группы

Бактериальн. ОРЗ

Клиника

Стрептококк

Тонзиллит, синусит, отит, нефрит, скарлатина, рожа, ревматизм

Пневмококк

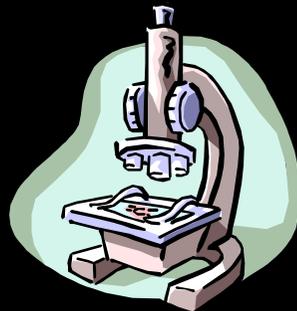
Самая частая «типичная пневмония»

Гемофильная палочка (Hib)

Ранее считалась возбудителем гриппа (инфлюэнца), также - пневмония, отит

Патогенный стафилококк

«Госпитальные инфекции» - пневмония, сепсис



Бактериальн. ОРЗ	Клиника
Микоплазма (без клеточ.стенки)	Врожденная патология плода, у детей - фарингит, синусит, альвеолит
Хламидия	Фарингит, бронхит, пневмония
Легионелла	Бронхит, атипичная пневмония
Моракселла	Фарингит, отит, синусит

Условно-патогенная флора:

Клебсиелла, протей, энтерококки	У курильщиков и ослабленных - фарингит, пневмония, сепсис
--	--

Атипичная пневмония - это пневмония с преимущественным поражением не альвеол (как при типичной бактериальной), а соединительнотканной, сосудистой и нервной тканей легких.

Возбудители - микоплазма, легионелла, моракселла, хламидии.

Как определить причину заболевания ?

Вопрос	Вирусное ОРЗ	Бактериальн. ОРЗ
Как началось ОРЗ	Остро	Постепенно
Какая температура	38-39 ⁰	37,5-38 ⁰
Как самочувствие	Очень плохое	Терпимое
Есть ли аппетит	Нет	Да
Что болит	Голова, глаза, мышцы спины, рук и ног.	Боль при глотании
Когда стало лучше	Через 4-5 дней	Спустя неделю и >

Человек не может иметь защиту от всех возбудителей ОРЗ (> 200) из-за огромного числа вирусов и микробов, способных стать причиной болезни. Тем более – защиту специфическую!

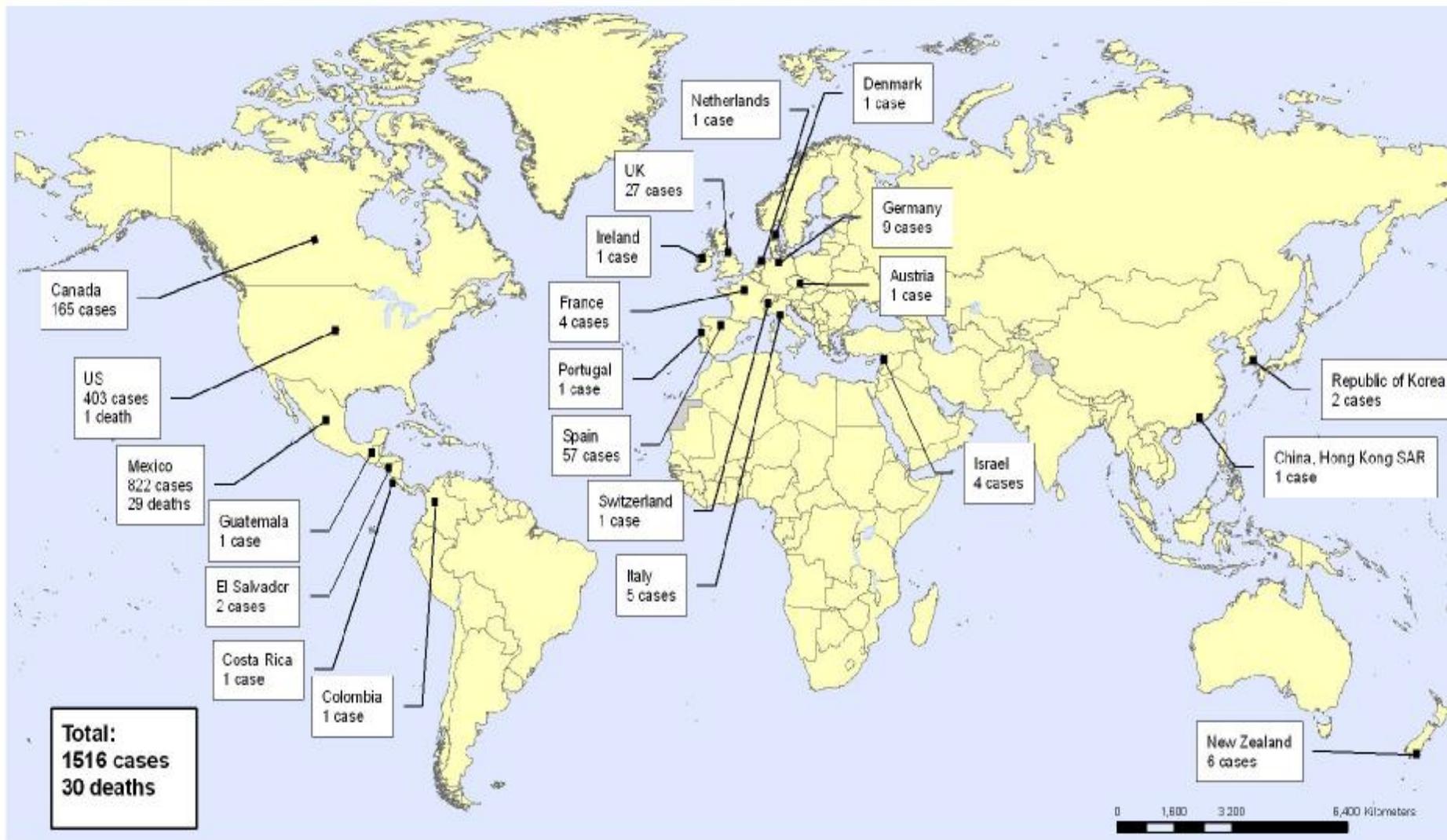
Немного истории. Грипп

- ❌ Первое упоминание о гриппе было сделано много веков назад еще Гиппократом. Первая документально зафиксированная пандемия (глобальная эпидемия) гриппа, унесшая много жизней, случилась в 1580г.
- ❌ Печально известная «Испанка» произошла в 1918 — 1920 гг. Эта самая сильная из известных пандемий унесла более 20 млн. жизней, от нее пострадало 20 - 40% населения земного шара. Смерть наступала быстро. Человек мог быть еще абсолютно здоров утром, к полудню он заболел и умирал к ночи. Те же, кто не умер в первые дни, нередко умирали от осложнений, вызванных гриппом.
- ❌ В феврале 1957 года на Дальнем Востоке началась и быстро распространилась по всему миру пандемия, которая получила название «азиатский грипп». Только в США во время этой пандемии скончались более 70000 человек.
- ❌ В 1968 — 1969 гг. произошел средний по тяжести «Гонконгский грипп». Больше всего от вируса пострадали пожилые люди старше 65 лет. Всего число погибших от этой пандемии составило 33800 человек.
- ❌ В 1977 — 1978 гг. произошла относительно легкая по степени тяжести пандемия, названная «русским» гриппом. Вирус гриппа, спровоцировавший эту пандемию, уже вызывал эпидемию в 50-х гг. Поэтому в первую очередь пострадали лица, родившиеся после 1950 г.



**New Influenza A (H1N1),
Number of laboratory confirmed cases and deaths as reported to WHO**

*Status as of 6 May 2009
06:00 GMT*



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Public Health Information
and Geographic Information Systems (GIS)
World Health Organization

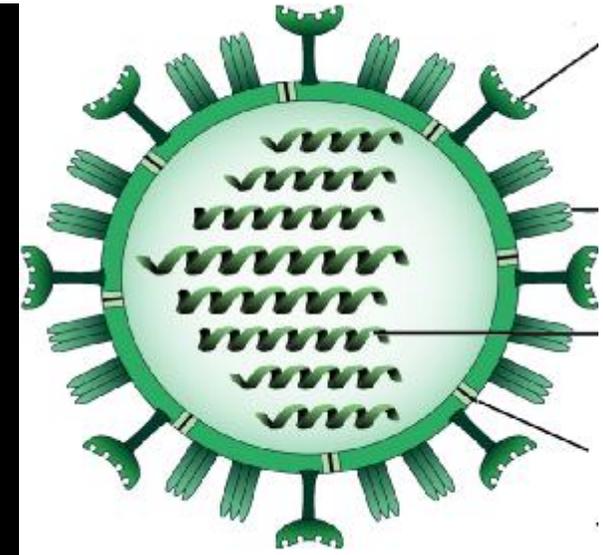


© WHO 2009. All rights reserved

Map produced: 6 May 2009 06:24 GMT

Грипп

- Ø Первый штамм вируса гриппа A/WSN/33/HONI/ был изолирован в 1933 г. W. Smith, C. Andrewes и P. Leidlow от больного человека, положив тем самым начало изучению гриппа – одной из самых распространенных в мире инфекций.
- Ø В 1940 г. в США T. Francis изолировал штамм вируса гриппа, значительно отличающийся от ранее выделенных, который получил название B/lee/40, в 1947 г. R. Taylor выделил прототипный штамм вируса C/1233/47.

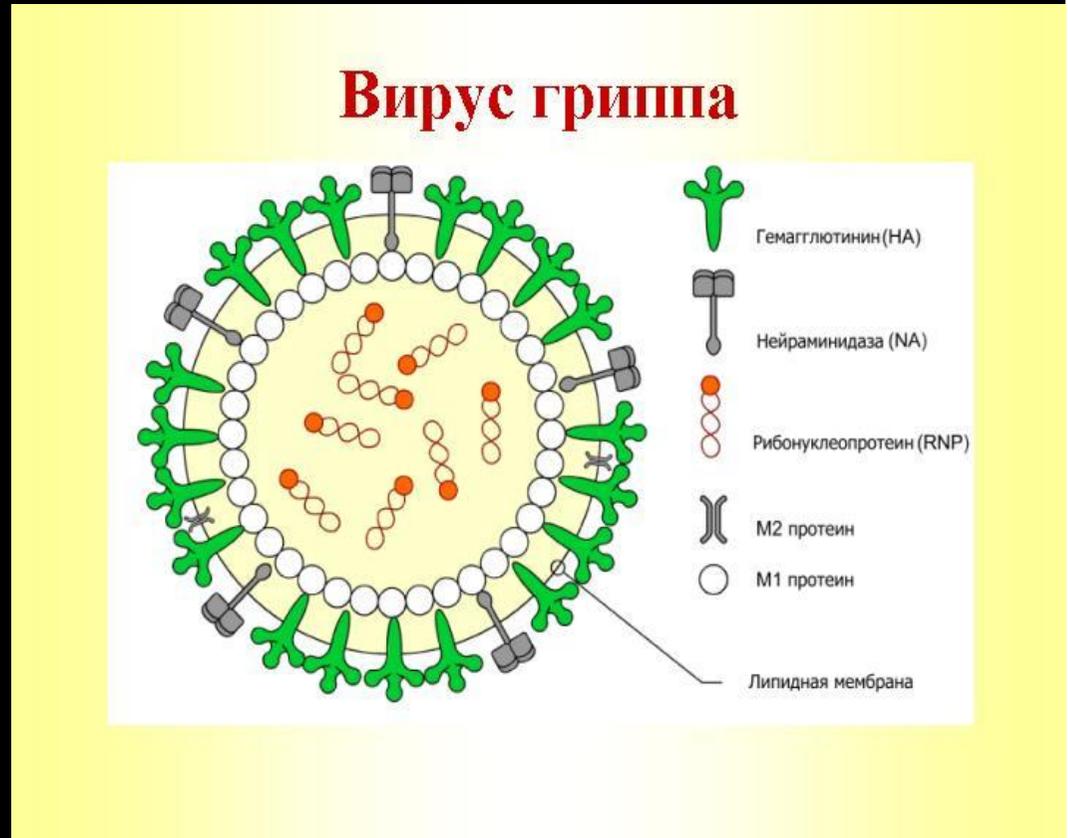


Вирус гриппа

- ∅ Вирусы гриппа относятся к семейству Orthomyxoviridae, содержат РНК, белки, углеводы и липиды.
- ∅ Вирион состоит из внутренней части и внешней оболочки.
- ∅ Внутренняя часть – нуклеокапсид – представляет собой однонитчатую, фрагментарную РНК, завернутую в виде двойной спирали, содержит белки полимеразного комплекса (Р1, Р3) и транспортный белок Р2.

Вирус гриппа

- ∅ В трехслойную оболочку, включающую белковую мембрану и двойной слой липидов, погружены гликопротеидные субъединицы – гемагглютинин (HA) и нейраминидаза (NA), которые являются основными специфическими антигенами вируса, определяющими его подтип.
- ∅ Вирус гриппа А имеет 15 различных подтипов гемагглютинина (HA) и 10 подтипов нейраминидазы (NA), циркулирующих среди позвоночных.



Вирус гриппа

- Ø **ГЕМАГГЛЮТИНИН** - главный белок наружной оболочки.
- Ø Это основной белок, который отвечает за проникновение вируса в клетку и за образование антител. То есть за иммунитет к вирусу.
- Ø Второй белок, - это **НЕЙРАМИНИДАЗА**. Она тоже является наружным белком и тоже определенную роль играет в иммунитете против гриппа.

Вирус гриппа

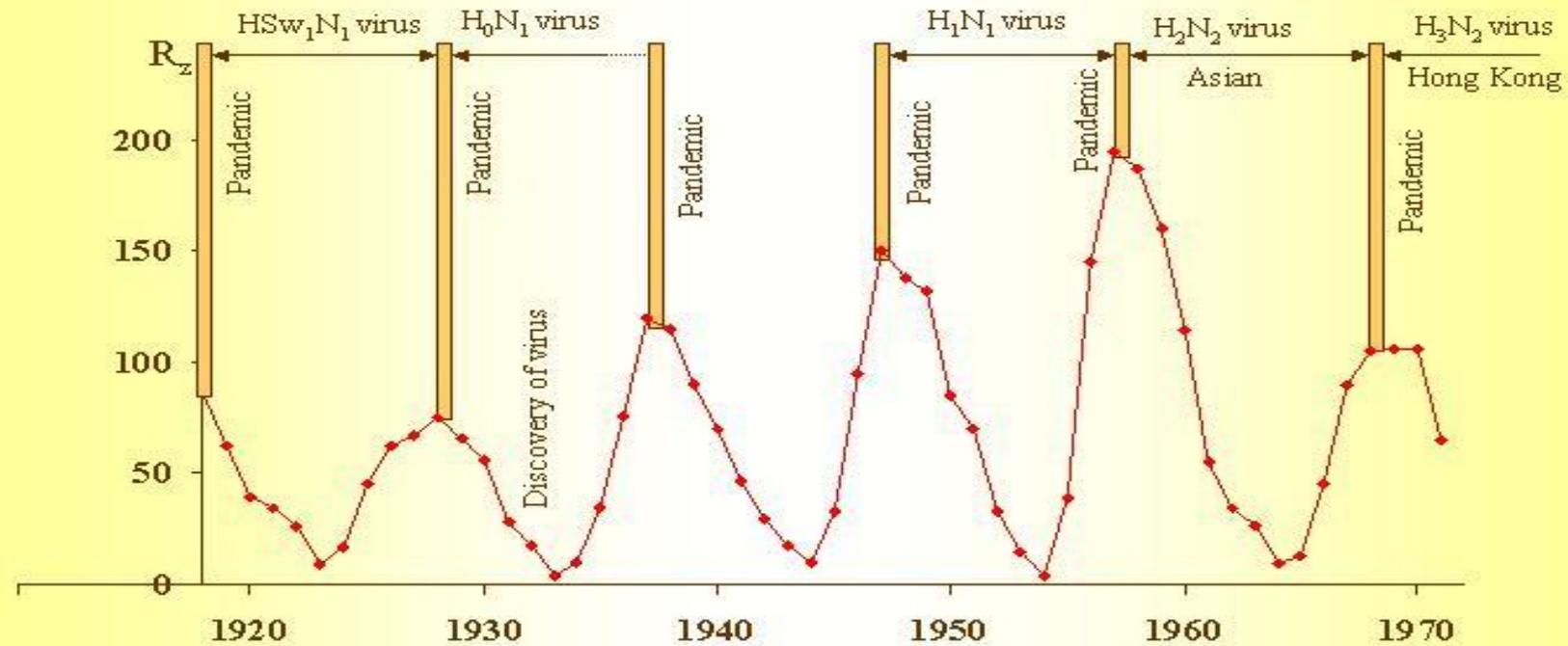
Два момента проблемы гриппозной инфекции.

- ∅ Прежде всего - это уникальная способность вирусов гриппа А к изменению антигенной структуры поверхностных белков гемагглютинаина (H) и нейраминидазы (N).
- ∅ Эти изменения могут быть точечными (дрейфовыми) либо кардинально меняющими антигенную структуру гемагглютинаина или нейраминидазы (шифтовыми).
- ∅ В результате первого варианта изменений человечество практически каждые 2-3 года сталкивается с измененным вариантом вируса гриппа А, в результате второго - появляется новый антигенный вариант вируса с интервалом в полтора-два десятилетия, и тогда на планете возникает пандемия гриппа.

Вирус гриппа

Sunspot cycles and major variants of influenza A virus. Changes of major variant occurred abruptly with disappearance of predecessor variant.

R_z : Zurich yearly means of daily Relative Sunspot Numbers



Вирус гриппа

Ø Вирусы гриппа А;

Ø Вирус гриппа В;

Ø Вирус гриппа С.

Вирус гриппа

- ∅ Вирусы гриппа А широко распространены в природе и поражают как людей, так и некоторых млекопитающих и птиц.
- ∅ Вирусы гриппа В выделяются только у человека, типа С - у людей и свиней (в Китае).
- ∅ Возбудители гриппа А и В ответственны за ежегодные эпидемии.
- ∅ Вирус гриппа С, несмотря на сведения о достаточно широкой циркуляции среди населения, не вызывает крупных эпидемий, хотя может быть причиной локальных вспышек и спорадических случаев заболевания в основном только у детей.



Вирус гриппа

- Ø Резервуаром вирусов гриппа в природе являются птицы водного и околоводного комплекса.
- Ø От них изолированы все гены вирусов, вызвавшие пандемии и эпизоотии.
- Ø В процессе циркуляции в природных биоценозах (независимо друг от друга) в организме животного или человека происходит реассортация вновь возникших генов и возникает вариант с новым гемагглютинином.

Вирус гриппа

- Ø Основной источник инфекции – больной гриппом человек.
- Ø Быстрое распространение заболевания в короткие сроки обусловлено небольшим инкубационным периодом, воздушно-капельным механизмом передачи, высокой восприимчивостью людей к гриппу, отсутствием иммунитета у населения к новым антигенным вариантам вируса.
- Ø Наиболее значимыми, с эпидемиологической точки зрения, являются многочисленные больные гриппом с легкими и стертыми клиническими формами.

Вирус гриппа

Иммунитет

- ∅ После перенесенного гриппа человек приобретает прочный иммунитет, который высокоспецифичен и может быть преодолен только вирусом с новыми антигенными свойствами.
- ∅ Продолжительность противогриппозного иммунитета к определенному антигенному варианту составляет около 20 лет.



СИМПТОМЫ ГРИППА

ОСТОРОЖНО!
ГРИПП!



❌ Вирус гриппа, попадая на слизистую оболочку верхних дыхательных путей, внедряется в их эпителиальные клетки. Оттуда он проходит в кровь и вызывает явления интоксикации. В слизистой оболочке вирус вызывает гибель клеток. Это создает условия для активизации различных болезнетворных бактерий, локализующиеся в верхних дыхательных путях, а также для проникновения других микроорганизмов, вызывающих вторичную инфекцию - пневмонию, бронхит. Вирус гриппа активизирует хронические заболевания, например, туберкулез.

❌ **Легкая форма:** температура тела остается нормальной или повышается не выше 38°C, симптомы инфекционного токсикоза слабо выражены или отсутствуют.

❌ **Среднетяжелая форма:** температура повышается до 38,5 — 39,5° С, к которой присоединяются обильное потоотделение, слабость, суставные и мышечные боли, головная боль, поражение гортани и трахеи, болезненный кашель, боли за грудиной, насморк, гиперемия, сухость слизистой оболочки полости носа и глотки.

❌ **Тяжелая форма:** температура тела поднимается до 40 — 40,5°C. В дополнение к симптомам, характерным для среднетяжелой формы гриппа, появляются судорожные припадки, галлюцинации, носовые кровотечения, рвота.

❌ Если грипп протекает без осложнений, лихорадочный период продолжается 2-4 дня и болезнь заканчивается в течение 5-10 дней. После перенесенного гриппа в течение 2 - 3 недель сохраняются: слабость, головная боль, раздражительность, бессонница.

Температура 65° С губит вирус гриппа через 5-10 мин. В кислотной и щелочной средах, под влиянием эфира и дезинфицирующих растворов он погибает быстро. Вирус очень чувствителен к действию ультрафиолетовых лучей и ультразвуку, в глицерине может сохраняться несколько месяцев.



7 ОПАСНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ГРИППА

Не так страшен сам грипп, как его осложнения. Они могут быть смертельно опасными. Наступают неприятности в течение 1-2 недель после нормализации температуры, и их возникновение связано с тем, что человек начинает подвергать свой ослабленный организм прежним нагрузкам. К примеру, выходит на работу и сразу входит в режим "штурма". Но после гриппа его силы очень истощены. Иммунная система восстанавливается 2-3 недели. И поэтому в этот период она легко может пропустить еще одну заразу

Гайморит - это воспаление воздухоносных пазух верхней челюсти. Симптомы - затруднённое носовое дыхание, гнойные выделения из носа, боль между скулами и носом. Температура может повышаться, может и нет.

Отит - в ухе начинает "стрелять". В легких случаях Т не выше 37,7°C, в тяжелых - выше.

Ангина - боли в горле и при глотании, покраснение миндалин, нередко - гнойный налет или желтые точки.

Пневмония - появление одышки, стеснения и боли в грудной клетке, кашель с выделением обильной мокроты, ощущения хрипов в легких. Т до 38° и выше (у ослабленных больных может быть понижена).

Миокардит - воспаление мышечной оболочки сердца начинается на 10 день после начала гриппа. Признаки - внезапные вялость, слабость, одышка, учащенное сердцебиение, аритмия и боль в сердце и возвращение повышенной температуры.

Менингоэнцефалит - признаки - сильная головная боль, головокружение, рвота и выраженная слабость.



Вакцинация против гриппа



Рекомендуется вакцинироваться следующим лицам:

- Ø Лицам старше 65 лет
- Ø Лицам любого возраста из групп риска (сердечные, легочные заболевания, диабет, дисфункция почек, заболевания крови, иммунодефицит)
- Ø Лицам, живущие совместно с лицами из групп риска
- Ø Взрослым в семьях, где имеются дети первого года жизни
- Ø Медицинским и социальным работникам
- Ø Беременным женщинам во 2 и 3 триместрах беременности, а с повышенным риском осложнений при гриппе должны быть вакцинированы независимо от срока беременности до начала гриппозного сезона
- Ø Любой человек, который не хочет болеть гриппом
- Ø Путешественники

**ВАКЦИНАЦИЯ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ВСЕМ, КТО ХОЧЕТ
ЗАЩИТИТЬ СЕБЯ ОТ ГРИППА**



Профилактика лекарственными препаратами показана в следующих случаях:

- ∅ Как дополнение к поздней вакцинации лиц из групп риска в первые 2 недели после вакцинации (на период выработки антител);
- ∅ Для лиц с иммунодефицитом, которые на вакцинацию могут дать недостаточный иммунный ответ. В этом случае больным показана вакцинация, плюс дополнительный прием таких препаратов, как римантадин (амантадин) или ингибиторы нейраминидазы;
- ∅ Для лиц, которым вакцинация против гриппа противопоказана (наиболее часто вакцинация противопоказана лицам с аллергией на куриные яйца). Однако, необходимо иметь ввиду, что такие противопоказания случаются крайне редко (менее, чем 1 на 10000 человек);
- ∅ Для пожилых лиц, для которых эффективность вакцинации снижается и достигает 50-70%, как дополнение к вакцинации;
- ∅ Для не вакцинированных лиц, находящихся в контакте с заболевшими родственниками и соседями;
- ∅ Когда имеется угроза пандемии (в этом случае показан прием ингибиторов нейраминидазы);
- ∅ В случае, если вакцинный штамм не совпал с эпидемическим;
- ∅ Для тех, кто по каким-либо причинам не был провакцинирован вовремя.

Противогриппозные препараты

При респираторных инфекциях в настоящее время используются две группы противогриппозных препаратов:

- Ø блокаторы М2-каналов (амантадин, римантадин);
- Ø ингибиторы нейраминидазы (занамивир, озельтамивир).

Блокаторы M2-каналов

- ∅ Первый препарат этой группы - амантадин - в нашей стране не используется.
- ∅ Более 20 лет назад в СССР на основе амантадина был создан римантадин, который обладает большей активностью и менее токсичен по сравнению со своим предшественником.
- ∅ Он нашел широкое применение во всем мире для профилактики и лечения гриппа, вызванного вирусом типа А.
- ∅ При профилактическом использовании эффективность римантадина составляет 70-90%.

Блокаторы M2-каналов

Спектр активности

- ∅ Амантадин и римантадин активны только в отношении вируса гриппа А.
- ∅ В процессе применения возможно развитие резистентности, частота которой к 5-му дню лечения может достигать 30%.

Блокаторы M2-каналов

- ∅ Противовирусный эффект реализуется путем блокирования особых ионных каналов (M2) вируса, что сопровождается нарушением его способности проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид. Тем самым ингибируется важнейшая стадия репликации вирусов.
- ∅ Амантадин оказывает дофаминергическое действие, благодаря которому может применяться при паркинсонизме.

Блокаторы M2-каналов

- Ø Оба препарата практически полностью, но относительно медленно, всасываются в ЖКТ. Пища не влияет на биодоступность. Максимальные концентрации в крови достигаются в среднем через 2–4 ч. Связывание с белками плазмы крови амантадина - 67%, римантадина - 40%.
- Ø Концентрации римантадина в носовой слизи на 50% выше, чем в плазме. Проходят через ГЭБ, плаценту. Амантадин проникает в грудное молоко.
- Ø Римантадин примерно на 75 % метаболизируется в печени, выводится почками преимущественно в виде неактивных метаболитов. Амантадин почти не метаболизируется, выводится почками в активной форме.
- Ø Период полувыведения амантадина - 11–15 ч, у пожилых людей может увеличиваться до 24–29 ч.
- Ø Период полувыведения римантадина - 1–1,5 сут, при тяжелой почечной недостаточности может увеличиваться до 2–2,5 сут. .

Блокаторы M2-каналов

Нежелательные реакции

- ∅ **ЖКТ:** боль в животе, нарушение аппетита, тошнота.
- ∅ **ЦНС:** при применении амантадина - у 14% пациентов, римантадина - у 3–6%: сонливость, бессонница, головная боль, головокружение, нарушения зрения, раздражительность, парестезии, тремор, судороги.
- ∅ При передозировке или повышенной чувствительности к препарату возможны тремор, судороги, кома, нарушения ритма сердца.
- ∅ Следует с осторожностью применять римантадин у пожилых, при тяжелых нарушениях функции печени, а также у лиц с повышенной судорожной готовностью (например, при эпилепсии).

Блокаторы M2-каналов

- ∅ Профилактическое применение римантадина показано членам семьи заболевшего гриппом (если эпидемия вызвана вирусом типа А) и всем тем, кто с ним тесно контактирует.
- ∅ Кроме того, профилактика должна проводиться во время пика эпидемий у лиц, относящихся к группам высокого риска по тяжелой форме гриппа:
 - ü пожилым старше 65 лет;
 - ü взрослым и детям с хронической бронхолегочной, сердечно-сосудистой или почечной патологией,
 - ü сахарным диабетом,
 - ü иммуносупрессией,
 - ü гемоглобинопатиями;
 - ü детям от 6 месяцев до 18 лет, длительно получающим ацетилсалициловую кислоту (высокий риск развития синдрома Рея)
 - ü медицинского персонала.

Блокаторы M2-каналов

- ∅ Профилактический прием римантадина необходим только тем лицам, которым не проводилась противогриппозная вакцинация или если с момента вакцинации прошло менее 2 недель.
- ∅ Профилактически римантадин необходимо принимать не менее 2 недель, причем прием должен продолжаться в течение 1 недели после окончания эпидемии.
- ∅ С лечебной целью препарат назначается не позднее 2 суток от появления первых симптомов заболевания. Длительность курса при этом не должна превышать 5 дней во избежание появления резистентных форм вируса.

Блокаторы M2-каналов

- ∅ Амантадин и римантадин проходят через плаценту.
- ∅ Адекватных исследований безопасности у беременных не проводилось.
- ∅ Описаны аномалии развития сердечно-сосудистой системы (тетрада Фалло и др.) у новорожденных, матери которых использовали амантадин во время беременности, а также эмбриотоксические эффекты у экспериментальных животных, получавших римантадин.
- ∅ Назначение препаратов беременным допускается только в случаях крайней необходимости. ???

Римантадин



Лечение гриппа:

- ∅ **взрослым – в 1-й день – 300 мг/сут за 1–3 приема; во 2-й и 3-й день – 100 мг 2 раза в сутки; в 4-й и 5-й день – 100 мг 1 раз в сутки;**
- ∅ **детям 7–10 лет. – 50 мг 2 раза в сутки,**
- ∅ **11– 14 лет – 50 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней.**

- ∅ ***Профилактика гриппа* (эффективность – у 23% отсутствие симптомов^A, 85%^B):**
взрослым – 50 мг 1 раз в сутки, в течение 6 недель.

Римантадин

<p>«Альгирем», содержит римантадин.</p>	<p>Сахарный сироп 0,2% во флаконах по 100 мл.</p>	<p><i>С целью профилактики</i> У детей 1 года до 3-х лет по 10мл-1 раз в день, с 3-7 лет по 15 мл-1 раз в день, ежедневно 10-15 дней.</p> <p><i>С целью лечения</i> С 1-3 лет в 1 день по 10мл-3 раза в день, во 2,3 день по 10мл-2 раза в день, в 4 день по 10мл-1 раза в день.</p> <p>С 3-7 лет в 1 день по 15мл-3 раза в день, во 2,3 день по 15мл-2 раза в день, в 4 день по 1мл-1 раза в день.</p>
--	--	--

Блокаторы M2-каналов

- ∅ **Амантадин и римантадин можно принимать независимо от приема пищи (до, во время или после еды), таблетки следует запивать достаточным количеством воды.**
- ∅ **Не употреблять алкогольные напитки в период приема амантадина или римантадина.**

Блокаторы M2-каналов

Ø Ремантадин эффективен для профилактики и лечения гриппа А, равноэффективен с амантадином, вызывает меньше побочных эффектов^А.

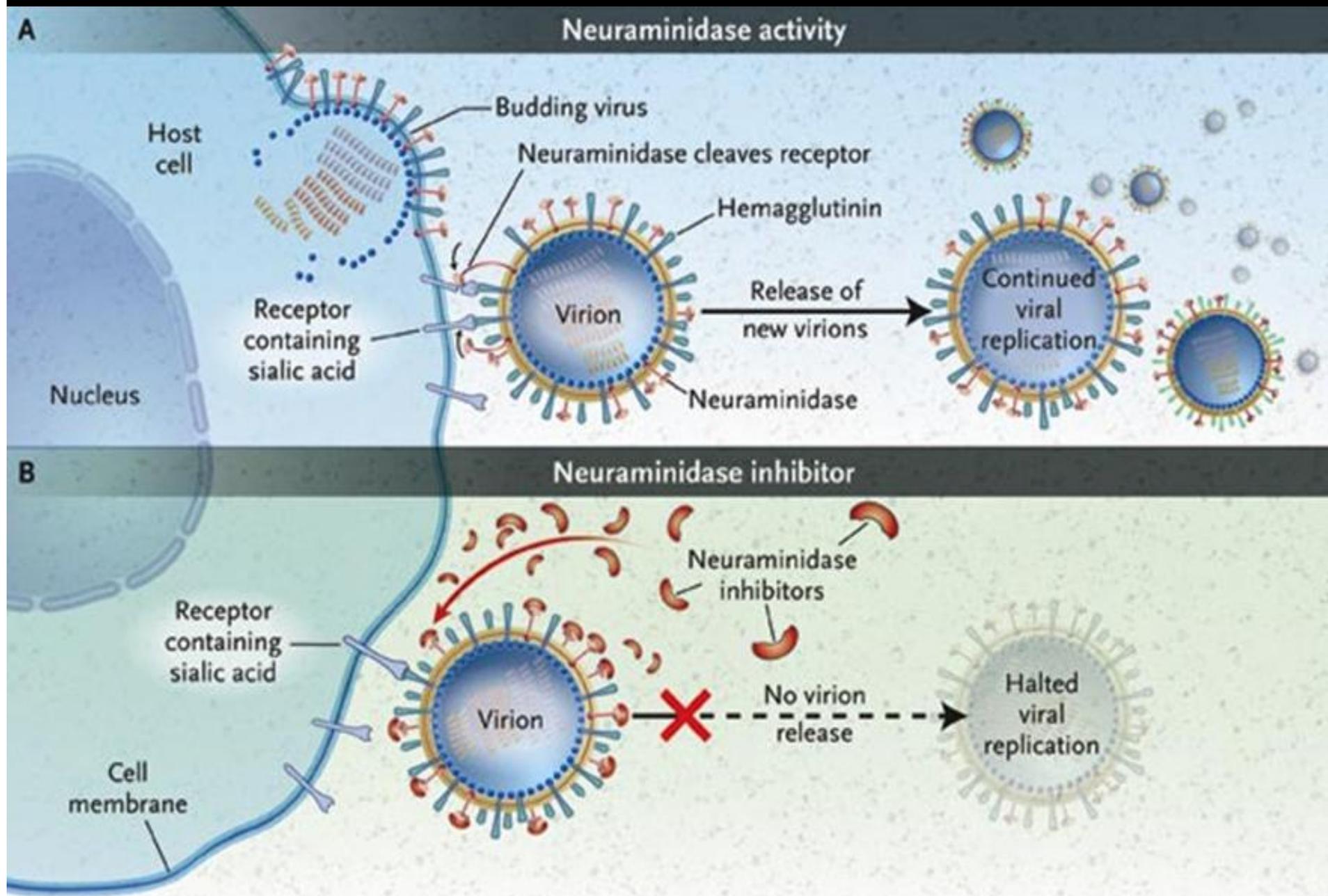
Ø 47 КИ с 1969 г.

Ингибиторы нейраминидазы

Механизм действия

- ∅ Нейраминидаза (сиалидаза) - один из ключевых ферментов, участвующих в репликации вирусов гриппа А и В.
- ∅ При ее ингибировании нарушается способность вирусов проникать в здоровые клетки, тормозится выход вирионов из инфицированной клетки и уменьшается их устойчивость к инактивирующему действию слизистого секрета дыхательных путей, вследствие чего тормозится дальнейшее распространение вируса в организме.
- ∅ Кроме того, ингибиторы нейраминидазы уменьшают продукцию некоторых цитокинов, препятствуя развитию местной воспалительной реакции и ослабляя системные проявления вирусной инфекции (лихорадка и др.).

Ингибиторы нейраминидазы



Ингибиторы нейраминидазы

Спектр активности

∅ Вирусы гриппа А и В.

∅ Частота резистентности клинических штаммов составляет 2%.

Ингибиторы нейраминидазы

- Ø **Озельтамивир** хорошо всасывается в ЖКТ. В процессе всасывания и при первом прохождении через печень превращается в активный метаболит (озельтамивира карбоксилат). Пища не влияет на биодоступность. Метаболит озельтамивира создает высокие концентрации в основных очагах гриппозной инфекции - в слизистой оболочке носа, среднем ухе, трахее, бронхах, легких.
- Ø **Занамивир** обладает низкой биодоступностью при приеме внутрь, поэтому используется *ингаляционно*. При этом 10–20% препарата проникает в трахеобронхиальное дерево и легкие. Связывание препаратов с белками плазмы низкое - 3–5%.

Ингибиторы нейраминидазы

Нежелательные реакции

Занамивир

- ∅ Бронхоспазм (у пациентов с бронхиальной астмой или обструктивным бронхитом).
- ∅ ЦНС: головная боль, головокружение.
- ∅ Другие: синусит.

Озельтамивир

- ∅ ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея.
- ∅ ЦНС: головная боль, головокружение, бессонница, общая слабость.
- ∅ Другие: заложенность носа, боль в горле, кашель.

Ø Безопасность противогриппозного препарата Tamiflu была дважды подвергнута сомнению в течение недели после сообщений о возможной связи этого препарата с 12 смертельными случаями у детей в Японии.

Перевод из E-DRUG:

US reviews risks of Tamiflu after 12 children die

<http://news.independent.co.uk/world/americas/article327743.ece>

<<http://news.independent.co.uk/world/americas/article327743.ece>>

By Jeremy Laurance, Health Editor

Published: 18 November 2005

- Ø Два японских мальчика, умерших в результате несчастных случаев, согласно сообщениям, проявляли "неадекватное" поведение после приема препарата.
- Ø 17-летний студент средней школы, будучи один дома, убежал из дому и выпрыгнул на рельсы грузового поезда в феврале 2004 года, вскоре после принятия лекарства.
- Ø Во втором случае, 14-летний подросток выпрыгнул с девятого этажа жилого дома в феврале 2005 года.

Перевод из E-DRUG:

US reviews risks of Tamiflu after 12 children die

<http://news.independent.co.uk/world/americas/article327743.ece>

<<http://news.independent.co.uk/world/americas/article327743.ece>>

By Jeremy Laurance, Health Editor

Published: 18 November 2005

**Ø Окончательный вердикт FDA гласит:
"не выявлена связь между нервно-
психическими побочными
действиями и Тамифлю".**

Перевод из E-DRUG:

US reviews risks of Tamiflu after 12 children die

<http://news.independent.co.uk/world/americas/article327743.ece>

<<http://news.independent.co.uk/world/americas/article327743.ece>>

By Jeremy Laurance, Health Editor

Published: 18 November 2005

Ингибиторы нейраминидазы

Клиническое применение.

- Ø **Озельтамивир.**
- Ø Лечение гриппа типа А и В у взрослых и детей в возрасте старше 1 года.
- Ø Профилактика гриппа у взрослых и подростков в возрасте старше 12 лет, находящихся в группах повышенного риска инфицирования вирусом (в воинских частях и больших производственных коллективах, у ослабленных больных).
- Ø Проведенные клинические исследования свидетельствуют, что препарат достоверно уменьшает продолжительность объективных и субъективных симптомов заболевания, тяжесть его течения, частоту осложнений.
- Ø При профилактическом назначении эффективность составляет около 75%.
- Ø **Занамивир** рекомендуется для лечения неосложненного гриппа у лиц старше 12 лет при сроке появления клинических симптомов не более 36 часов, причем начинать лечение следует как можно раньше.
- Ø В нескольких плацебо-контролируемых исследованиях показано, что при гриппе, вызванном как вирусом типа А, так и вирусом типа В, занамивир сокращает продолжительность заболевания, улучшает состояние больных, предупреждает развитие осложнений.
- Ø При профилактическом использовании занамивира его эффективность составляет 70-80%.

Ингибиторы нейраминидазы



- ∅ **Осельтамивир** производится компанией **F. Hoffmann-LaRoche** (Швейцария) под торговой маркой **Тамифлю (Tamiflu)** в капсулах по **75 мг**.
- ∅ Для лечения гриппа назначается по **75-150 мг** два раза в день в течение **5 дней**.
- ∅ Для профилактики - по **75 мг** один или два раза в день в течение **4-6 недель**.

Арбидол

Ø Рандомизированных исследований препарата не проводилось, есть только опыт клинического применения, который свидетельствует о его эффективности и хорошей переносимости.

Арбидол

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

- ∅ Интерферониндуцирующий, иммуномодулирующий: стимуляция гуморальных и клеточных реакций иммунитета, фагоцитоза, повышение устойчивости организма к вирусным инфекциям.
- ∅ Противовирусный: подавление слияния липидной оболочки вируса с клеточными мембранами при контакте вируса с клеткой.

Арбидол

СПЕКТР ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ

~~Ø~~ Вирусы гриппа А и В.

Арбидол

Фармакокинетика

- ∅ Арбидол довольно быстро всасывается в ЖКТ.
- ∅ Максимальная концентрация в крови отмечается через 1–1,5 ч.
- ∅ Частично метаболизируется в печени.
- ∅ Около 40% препарата выводится из организма в неизменном виде, преимущественно с калом.
- ∅ Период полувыведения - 17 ч.

Арбидол

Показания

**∅ Лечение и профилактика гриппа,
вызванного вирусами А и В.**

Арбидол

Нежелательные реакции

∅ Аллергические реакции: сыпь, крапивница и др.

Арбидол

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

∅ Гиперчувствительность, детский возраст (до 2 лет).

Арбидол

Беременность.

∅ Адекватных исследований безопасности у беременных не проводилось.

∅ Применение допускается только в случае крайней необходимости.

Арбидол

Лечение:

- Ø Грипп, ОРВИ без осложнений: детям 2–6 лет – 50 мг, 6–12 лет – 100 мг, старше 12 лет и взрослым – 200 мг 4 раза в сутки (каждые 6 ч) – 5 суток;
- Ø Грипп, ОРВИ с развитием осложнений (бронхит, пневмония и другие): детям 2–6 лет – 50 мг, 6–12 лет – 100 мг, старше 12 лет и взрослым – 200 мг 3 раза в сутки – 5 суток, затем разовую дозу 1 раз в неделю – 3–4 нед.
- Ø Комплексное лечение хронического бронхита, герпетической инфекции: детям 2–6 лет – 50 мг, 6–12 лет – 100 мг 1 раз в сутки или 1 раз в 3 дня, детям старше 12 лет и взрослым – 100 мг 3 раза в сутки – 3–4 нед;

Профилактика послеоперационных осложнений: взрослым – 200 мг за 2-е суток до операции, затем по 200 мг на 2-е и 5-е сутки после операции.

Арбидол

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ∅ Профилактика и лечение у взрослых и детей: грипп^С А и В, острые респираторные вирусные заболевания^С (в т.ч. осложненные бронхитом, пневмонией); вторичные иммунодефицитные состояния.
- ∅ Комплексная терапия хронического бронхита, пневмонии и рецидивирующей герпетической инфекции.
- ∅ Профилактика послеоперационных инфекционных осложнений и нормализация иммунного статуса у взрослых.

Арбидол

- ∅ Клиническая эффективность препарата недостаточно изучена (в Кокрановской базе данных – *1 нерандомизированное исследование*).
- ∅ Не представлен в Фармакопее США.
- ∅ Применение у детей от 2 до 6 лет должно проводиться с осторожностью, данные о безопасности отсутствуют.
- ∅ *1 КИ с 1998 г.*

∅ В настоящее время появилось огромное количество неспецифических препаратов: иммуностимуляторов, гомеопатических средств, витаминов, которые заставляют принимать чуть ли не 3 месяца, но для большинства из которых отсутствует доказанная клиническая эффективность.

Противогриппозные препараты

«Виферон-1» «Виферон-2» «Виферон-3» «Виферон-4»	суппозитории	У детей до 7 лет «Виферон-1», старше 7 лет – остальные препараты, по 1 суп.-2 раза в день ежедневно 5 дней.
«Гриппферон»	Флакон-капельница-10 мл раствора.	<i>С целью профилактики</i> По 2 капли в каждый носовой ход-2 раза в день, на протяжении всего контакта. <i>С целью лечения</i> У детей до 3-х лет по 2 кап.-3 раза в день, ежедневно 5 дней. Старше 3-х лет по 2 кап.-4 раза в день, ежедневно 5 дней.
«Кипферон»	суппозитории	<i>С целью лечения</i> У детей 1-го года по 1 суп.-1 раза в день, с1-3-х лет, по 1 суп. -2 раза в день, старше 3-х лет, по 1 суп. -3 раза в день, ежедневно 5 - 7 дней.

Краткая клинико-фармакологическая характеристика основных препаратов, применяемых для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа

Препараты	Характеристики
<i>Противовирусные средства</i>	
Римантадин (ремантадин)	Средство профилактики гриппа А. Нестойкость формирующейся защиты. Отсутствие эффекта в разгар заболевания и при ОРВИ. Потенциальная гепатотоксичность. Невозможность адекватного дозирования у детей.
<i>Бактериальные лизаты</i>	
ИРС19	Местная иммунотерапия. Лекарственная форма, (аэрозоль) позволяет осуществлять массовую иммунизацию.
Бронхо-мунал	Системная иммунотерапия. Профилактика ОРВИ. Могут возникать трудности при массовой иммунизации детей.
<i>Препараты тимического происхождения</i>	
Тималин, Т-активин, вилозен	Повышают функциональную активность Т-лимфоцитов. Оказывают действие в основном у больных ОРВИ со сниженным иммунным статусом, что требует предварительного тестирования. Профилактическое действие - недостаточное.
<i>Препараты различных групп</i>	
Афлубин, дибазол, пентоксил, диуцифон	Нет убедительных клинико-фармакологических доказательств наличия профилактического и лечебного эффектов.

Афлубин представляет собой гомеопатический препарат.

- ∅ Несмотря на развернутую рекламу и официально определенные профилактические показания при ОРВИ и гриппе, не имеет доказательств лечебного эффекта.**
- ∅ Более того, на съезде педиатров РФ (Москва, 2000 г.) были приведены результаты некоторых исследований афлубина, подчеркивающие отсутствие у него клинически значимого профилактического эффекта.**
- ∅ Афлубин имеет в своем составе этанол, что не позволяет считать его безопасным для детей и лиц с нарушенной функцией печени и повышенной чувствительностью к алкоголю, а также для лиц, работа которых связана с повышенной концентрацией внимания.**

Дибазол, пентоксил, метилурацил, диуцифон.

- ∅ Профилактическое действие этих препаратов продемонстрировано только *in vitro*.
- ∅ В доступной нам литературе, а также при осуществлении расширенного поиска в Интернете мы не нашли ни одного доказательного клинического исследования, свидетельствующего о клинической эффективности указанных средств.

Инфекции, вызванные герпесвирусами

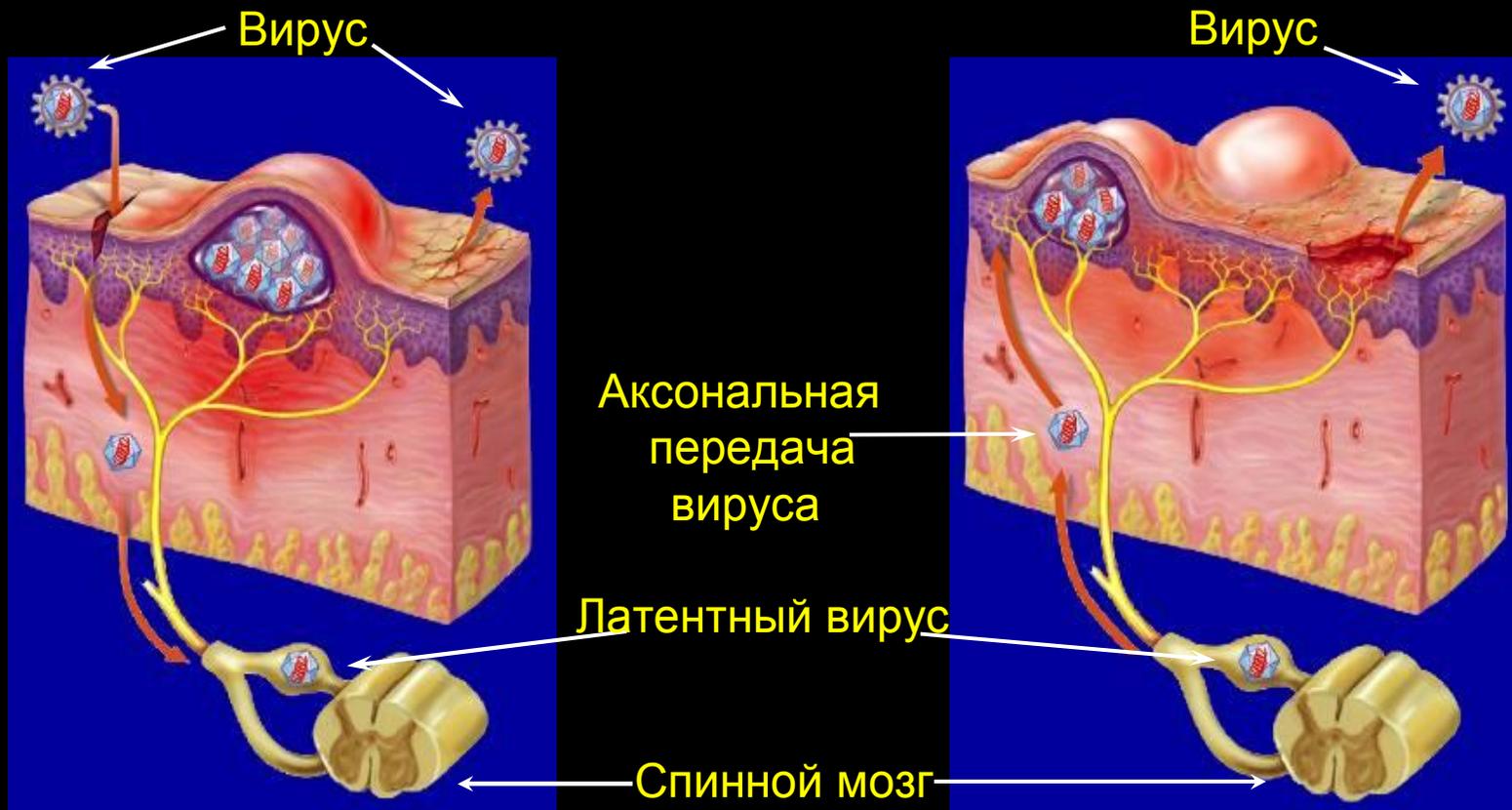
Установлено, что среди обширного семейства герпесов только 6 типов вызывают различные заболевания человека:

- ∅ вирус герпеса человека (вирус простого герпеса) 1 типа (ВПГ-1) – наиболее часто вызывает поражения слизистой полости рта, глаз и кожи (орофациальный герпес, его рецидивирующую форму – *herpes labialis*) и значительно реже поражение гениталий;
- ∅ вирус герпеса человека (вирус простого герпеса) 2 типа (ВПГ-2) – вызывает поражение гениталий;
- ∅ вирус герпеса человека 3 типа (ВГЧ-3) или вирус *varicella-zoster* (VZV) – вызывает ветрянку и опоясывающий лишай;
- ∅ вирус герпеса человека 4 типа (ВГЧ-4) или вирус Эпштейна-Барр – вызывает инфекционный мононуклеоз, лимфому Беркитта, ворсистую (волосатую) лейкоплакию языка;
- ∅ вирус герпеса человека 5 типа (ВГЧ-5) – вызывает цитомегаловирусную инфекцию;
- ∅ вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) – вызывает острые поражения кожи у детей раннего возраста (ложную краснуху) и синдром хронической усталости у взрослых.
- ∅ Этиологическая роль еще двух типов – ВГЧ-7 и ВГЧ-8 точно не установлена, хотя полагают, что ВГЧ-7 ассоциирован с лимфопролиферативными заболеваниями, а ВГЧ-8 – с саркомой Капоши.

Герпетическая инфекция

- ∅ **Передача ВПГ-1,2 происходит контактным путем. Возможен и трансплацентарный путь передачи инфекции, причем в этом случае развивается генерализованная форма инфекции с тяжелыми поражениями не только кожных покровов, но и внутренних органов: печени, селезенки, надпочечников, головного мозга. В большинстве случаев для инфицирования ВПГ необходимы тесные личные контакты.**
- ∅ **Уникальными биологическими свойствами всех герпесвирусов человека является способность к персистенции в организме инфицированного человека в нервных клетках регионарных ганглиев. После инфицирования герпесвирусы в латентном состоянии находятся в организме хозяина в течение всей его жизни и при реактивации вызывают рецидивы заболевания.**

Развитие инфекции



**Начальное
инфицирование**

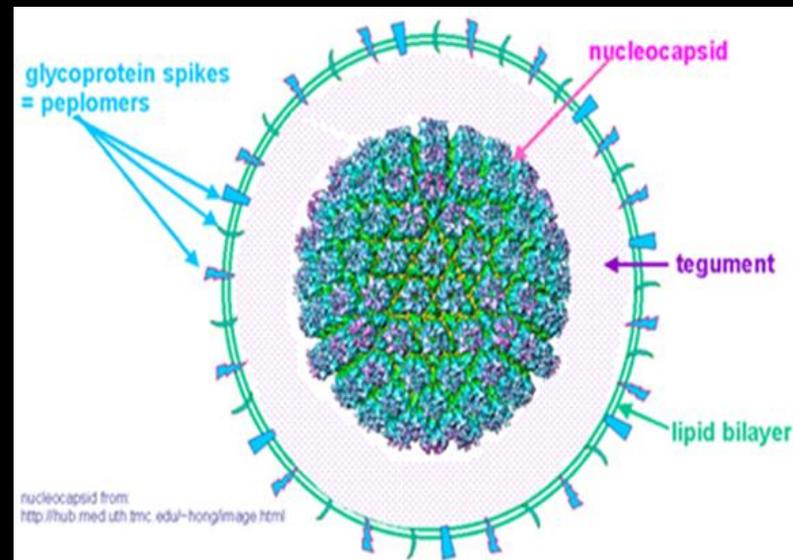
**Активизация
инфекции**

ВИРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

- ∅ Существует 2 типа ВПГ, основное отличие между которыми состоит в тропизме к нервным клеткам определенных ганглиев, в которых вирус размножается.
- ∅ Так для ВПГ 1 типа наиболее характерно поражение ганглиев тройничного нерва, однако распространение в другие области (например верхние и нижние шейные ганглии) также возможно.
- ∅ При ВПГ-2 чаще поражаются ганглии сакрального нерва S2-S5.

ВИРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

∅ Во время начальной фазы инфекции вирус реплицируется в ганглиях, а затем распространяется по нервным волокнам, вызывая появление на гиперемизированном фоне везикулёзных элементов на поверхности слизистых и/или кожи в зоне иннервации соответствующего нерва.



Вирус простого герпеса

ВИРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

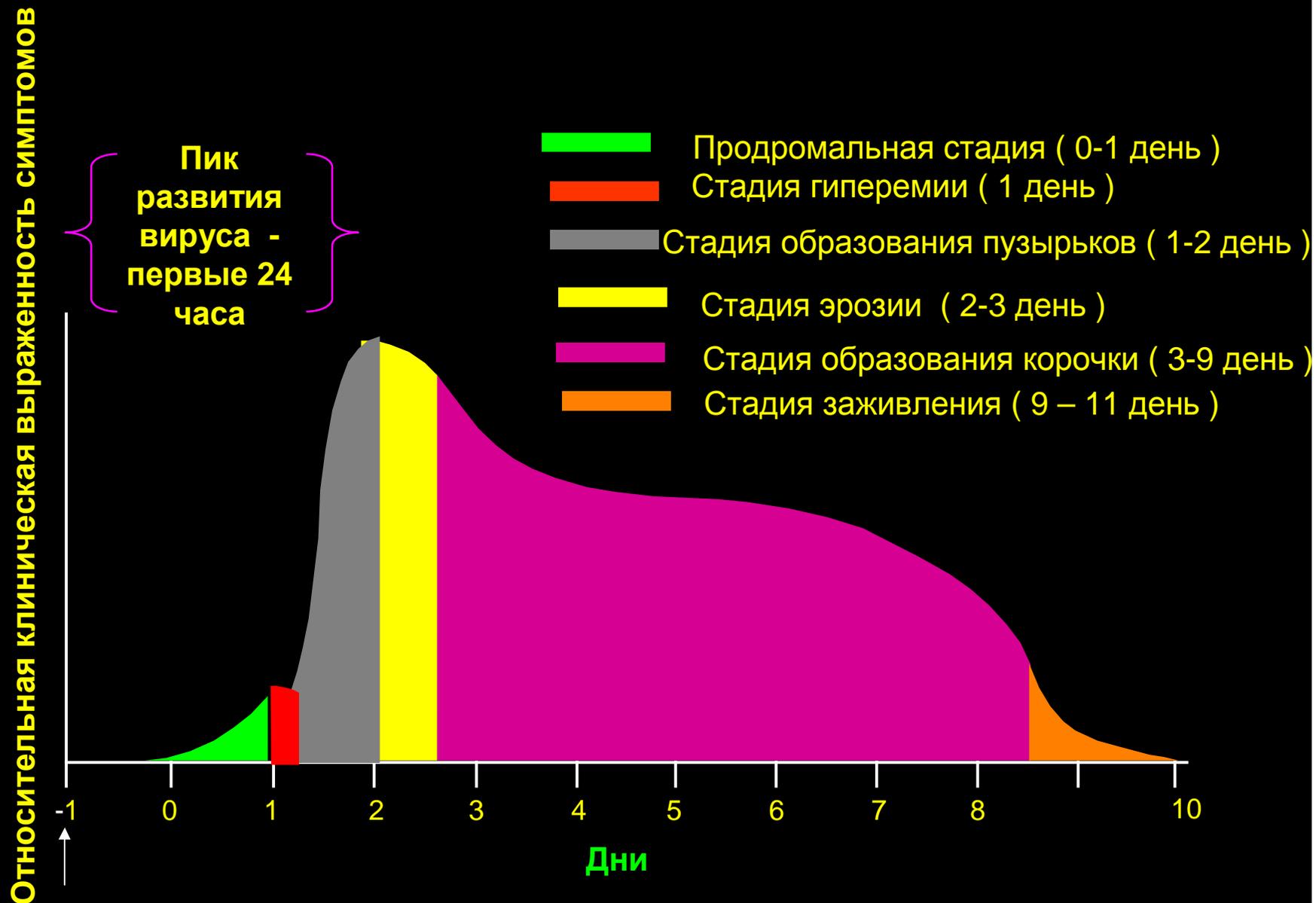
Ø Серо-эпидемиологические исследования показывают, что в настоящее время около 80% населения переносят первичную острую герпесвирусную инфекцию в возрасте до 13 лет, а к 50-летнему возрасту 90% населения имеет в анамнезе перенесенную герпесвирусную инфекцию.

ВИРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

∅ Рецидивирующим герпесом губ (лабиальный герпес) страдает до 30% населения, рецидивирующим генитальным герпесом - около 0,01% населения, рецидивирующим офтальмогерпесом – около 5% всех лиц, перенесших острую форму.



Развитие вируса герпеса во времени



Adapted by P. Hoyle from Spruance *et al.* *NEJM* 1977;297:69-75

Стадии герпеса

1. Стадия предвестников

Обычно начинается с ощущения покалывания, зуда и жжения на губах. Продолжительность от нескольких часов до 1 дня.



2. Стадия гиперемии

Буквально в тот же день, что и покалывание возникает отек и покраснение губы.

Состояние обычно сопровождается зудом и длится в среднем 1-2 дня.



3. Стадия пузырьков

Образуется группа из нескольких пузырьков, которые сливаются между собой в один болезненный наполненный лимфой пузырь.

Обычно это происходит на второй день и сопровождается очень болезненными ощущениями.



Стадии герпеса

4. Стадия образования эрозии

На 3 день пузырьки преобразуются в язвочки и гнойнички, которые затем формируют зону поражения. Обычно она серого цвета с ярко-красным кольцом вокруг. Жидкость, выделяющаяся из зоны поражения, содержит частички вируса в концентрации 1 млн. на 1 мл и является особо заразной.



5. Стадия образования корочки

С 4 по 9 день зона поражения подсыхает и образуется корочка.

При этом боль становится меньше, но появляется сильный зуд. Корочки отторгаются или механическое их удаление может сопровождаться кровоточивостью.



6. Стадия заживления

На 9-11 день происходит затягивание раны и заживление. Тем не менее покраснение может сохраняться еще дня два. В этот период вирус возвращается в дремлющее состояние, в котором может находиться, пока не будет снова активизирован под воздействием факторов риска.



**Герпес является наиболее заразным на стадии пузырьков.
Стадия корки уже незаразна**



Генитальный герпес

- ∅ Вызывается в основном ВПГ-2 (90% случаев), однако в последние годы увеличилась частота случаев ГГ, вызываемого ВПГ-1, что отражает возросшую популярность орально-генитального секса в различных группах населения.
- ∅ Около 30% первичных эпизодов заболевания ассоциированы с ВПГ-1, однако число рецидивов значительно больше при инфицировании ВПГ-2.
- ∅ Поэтому идентификация типов ВПГ имеет определенное значение для прогнозирования течения заболевания.

Генитальный герпес

- ∅ Проявления ГГ описаны еще в 1736 году французским врачом John Astruc.
- ∅ В клиническом течении заболевания выделяют *первичную герпетическую инфекцию*, которая может протекать либо бессимптомно, либо с клиническими проявлениями в месте внедрения ВПГ.
- ∅ В последнем случае говорят о *первичном эпизоде генитального герпеса*.

Генитальный герпес

- ∅ В дальнейшем вирус персистирует в вегетативных ганглиях и периодически по нейронам выходит на поверхность кожи, что может протекать как бессимптомно – *бессимптомное вирусовыделение*; так и с клиническими проявлениями – *обострение (рецидив) генитального герпеса*.
- ∅ Развитию рецидивов способствуют стресс, менструация, травмы, переохлаждения, инсоляция. К генитальной области в случае герпетической инфекции относят кожные покровы и слизистые оболочки от уровня пупка до подколенной ямки.

Генитальный герпес

К наиболее типичным клиническим проявлениям относятся:

- ∅ Продромальные симптомы (субфебрилитет или лихорадка, общее недомогание, дискомфорт в месте последующего появления герпетических элементов, артралгия)
- ∅ После продромы появляются макуло-папулезные высыпания, быстро прогрессирующие до везикул и эрозий
- ∅ В области высыпаний также отмечается зуд и болезненные ощущения разной степени выраженности



П-т КВЦ, 24 года, 5-й день болезни

Смоленский Областной кожно-венерологический диспансер

Урогенитальный герпес – эрозии
«Наследие АФРОДИТЫ»

ВИРУС ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ГЕРПЕСА

- ∅ *Вирус опоясывающего герпеса (VZV)* является причиной двух заболеваний: ветряной оспы (ВО), которую большинство людей переносят в детском возрасте, и опоясывающего герпеса (ОГ), клинические проявления которого наблюдаются у людей зрелого возраста.
- ∅ Если при ВО макуло-папулезные элементы и везикулы не имеют какой-либо определенной локализации, то преимущественная локализация везикулярных элементов при ОГ наблюдается в зоне иннервации шейных, грудных и поясничных сегментов спинного мозга, а также в области, иннервируемой тройничным нервом.

**Полиморфная макуло-папуло-везикулезная сыпь.
Ветряная оспа.**



**Ветряная оспа, высыпания
на кожи и слизистых**



Осложнения ветряной оспы



ВИРУС ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ГЕРПЕСА

- ∅ Возникает в результате реактивации вируса *Varicella zoster* в черепно-спинномозговых ганглиях. Обычно развивается одностороннее поражение нерва и иннервируемого им участка кожи – дерматома.
- ∅ Наиболее частой локализацией являются грудные и поясничные дерматомы.
- ∅ Обычно начало заболевания характеризуется болью по ходу дерматома, которая появляется за 48-72 часа до высыпаний.
- ∅ Далее эритематозные и макулопапулярные элементы быстро прогрессируют в везикулы, которые имеют склонность к слиянию в многокамерные пузыри.



Опоясывающий
лишай

ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ

Ø К основным противовирусным ЛП с эффективностью, доказанной в рандомизированных клинических исследованиях, относятся четыре близких по структуре препарата из группы аналогов нуклеозидов - *ацикловир, валацикловир, пенцикловир и фамцикловир.*

ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ

- ∅ При чем валацикловир и фамцикловир представляют собой исходно неактивные соединения, которые в организме человека превращаются в ацикловир и пенцикловир, соответственно.
- ∅ Для местного применения используются ацикловир, пенцикловир, идоксуридин, фоскарнет и тромантадин.

Механизм действия

- ∅ **Ацикловир является родоначальником противогерпетических препаратов – блокаторов синтеза вирусной ДНК.**
- ∅ **Ацикловир под действием тимидинкиназ вирусов герпеса метаболизируется до ациклогуанозинмонофосфата, который затем последовательно фосфорилируется ферментами клеток хозяина, пораженных вирусом герпеса - в ацикловира трифосфат, который ингибирует вирусную ДНК-полимеразу, в результате блокирует синтез вирусной ДНК.**
- ∅ **Препарат обладает очень низкой токсичностью, так как не действует на ДНК-полимеразу клеток человека и неактивен в здоровых клетках.**

Механизм действия

- ∅ Пенцикловир в пораженных вирусом клетках человека активируется, превращаясь в пенцикловира трифосфат, который нарушает синтез вирусной ДНК.
- ∅ Пенцикловир имеет длительный внутриклеточный период полувыведения (7–20 ч), что значительно выше, чем у ацикловира (менее 1 ч).
- ∅ Но он обладает меньшим сродством к вирусной ДНК-полимеразе, чем фосфорилированный ацикловир.

Механизм действия

∅ В целом, все три препарата (ацикловир, валацикловир и фамцикловир) при приеме внутрь имеют сравнимую клиническую эффективность.

Спектр активности

- ∅ Наиболее чувствительны к ацикловиру ВПГ 1 и 2 типа.
- ∅ Вирус *varicella-zoster* более чем в 20 раз, а ЦМВ в 470 раз менее чувствителен к ацикловиру, чем ВПГ 1 типа.
- ∅ Пенцикловир очень близок к ацикловиру по активности в отношении к ВПГ 1 и 2 типа и вируса *varicella-zoster*.

Спектр активности

- ∅ Резистентность к противогерпетическим препаратам является редким явлением, особенно у пациентов с нормальным иммунитетом.
- ∅ Ацикловиррезистентные штаммы при умеренном иммунодефиците могут встречаться у 6–8% пациентов, а у пациентов, длительно получавших иммуносупрессивную терапию, и при СПИДе резистентность возрастает до 17%.
- ∅ Ацикловиррезистентные штаммы также устойчивы к валацикловиру и фамцикловиру.

Фармакокинетика

- ∅ Для перорального применения используются три препарата: ацикловир, валацикловир и фамцикловир, а в/в вводится только ацикловир.
- ∅ Пенцикловир применяют только наружно, так как при приеме внутрь он имеет очень низкую биодоступность (5%).

Фармакокинетика

- ∅ Наиболее низкую биодоступность при приеме внутрь имеет ацикловир (15–20%), но даже суточная доза 0,8–1,0 г достаточна для подавления ВПГ.
- ∅ Валацикловир является валиновым эфиром ацикловира, предназначенным для приема внутрь, и имеет значительно более высокую биодоступность (54%).
- ∅ В процессе всасывания в ЖКТ и в печени он превращается в ацикловир.
- ∅ Биодоступность фамцикловира при приеме внутрь натошак - 70–80%. В ЖКТ превращается в пенцикловир, который затем фосфорилируется в клетках, пораженных вирусом.

Фармакокинетика

Распределение в организме

- ∅ Ацикловир хорошо распределяется в организме. Проникает в слюну, внутриглазную жидкость, вагинальный секрет, жидкость герпетических пузырьков.
- ∅ Проходит через ГЭБ.
- ∅ При местном применении незначительно всасывается через кожу и слизистые оболочки.
- ∅ Ацикловир экскретируются преимущественно почками, на 60–90% в неизменном виде.
- ∅ Ацикловир выводится путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции.
- ∅ Ацикловир имеет период полувыведения – 2–3 ч, у детей младшего возраста - до 4 ч.

Нежелательные реакции

Ацикловир, как правило, хорошо переносится пациентами, НПР развиваются редко.

Местные

- Ø **Жжение** при нанесении на слизистые оболочки, особенно при вагинальном применении;
- Ø **флебит** при в/в введении.

Системные

- Ø **ЖКТ**: боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.
- Ø **ЦНС**: у 1–4% пациентов при в/в введении ацикловира отмечаются заторможенность, тремор, судороги, галлюцинации, бред, экстрапирамидные расстройства. Симптомы обычно появляются в первые 3 сут лечения, связаны с высоким уровнем ацикловира в сыворотке крови (более 25 мкг/мл) и постепенно исчезают по мере его понижения.

Нежелательные реакции

Системные

∅ Почки: вследствие кристаллизации препарата в почечных канальцах у 5% пациентов при в/в введении развивается обструктивная нефропатия, проявляющаяся тошнотой, рвотой, болью в пояснице, азотемией.

Нежелательные реакции

- ∅ *Валацикловир* по переносимости близок к ацикловиру для перорального приема.
- ∅ Особенностью являются редкие случаи развития тромботической микроангиопатии у пациентов с иммуносупрессией (больные СПИДом, онкологические пациенты), получающих множественную фармакотерапию.
- ∅ По профилю безопасности у взрослых *фамцикловир* близок к ацикловиру. Наиболее частыми НР являются головная боль и тошнота.

Показания

Инфекции, вызванные ВПГ 1 и 2 типа:

- Ø инфекции кожи и слизистых оболочек;
- Ø офтальмогерпес (только ацикловир);
- Ø генитальный герпес;
- Ø герпетический энцефалит;
- Ø неонатальный герпес.

Инфекции, вызванные вирусом varicella-zoster:

- Ø опоясывающий лишай;
- Ø ветряная оспа;
- Ø пневмония;
- Ø энцефалит.
- Ø Профилактика ЦМВ инфекции после трансплантации почек (ацикловир, валацикловир).

Местная терапия

- Ø Инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванные ВПГ.



Противопоказания

∅ **Аллергические реакции.**

Предупреждения

∅ **Беременность.** Безопасность системной терапии у беременных полностью не доказана. Ацикловир может с осторожностью применяться у беременных.

∅ **Кормление грудью.** Ацикловир проникает в грудное молоко, поэтому ацикловир и валацикловир следует применять с осторожностью женщинам, кормящим грудью.

∅ **Педиатрия.** Основным препаратом является ацикловир.

Ацикловир

Форма выпуска:

∅ Таблетки 0,2; 0,4 и 0,8. Капсулы 0,2.

∅ Суспензия 0,2г/5мл.

∅ Порошок для инъекций 0,25г; 0,5г и 1,0
в ампулах.

∅ Крем 5%; мазь 5%; глазная мазь 3%.

Взрослые:

∅ 0,2г 5 раз в сутки или 0,4г каждые 8
часов в течение 5 дней.

Опоясывающий лишай и ветряная оспа

∅ У детей 2-16 лет применяют ацикловир внутрь 20 мг/кг (но не более 800 мг) каждые 6 часов в течение 5 дней.

У взрослых используют следующие режимы лечения:

- ∅ Ацикловир – по 0,8 г внутрь 5 раз в сутки в течение 7-10 дней; *или*
- ∅ Валацикловир – по 1 г внутрь каждые 8 часов в течение 7-10 дней; *или*
- ∅ Фамцикловир – по 0,25-0,5 г внутрь каждые 8 часов в течение 7-10 дней.
- ∅ При тяжелых формах заболевания ацикловир вводят в/в в дозе 5-10 мг/кг у пациентов старше 12 лет, 500 мг/м² – у детей от 3 мес до 12 лет и 10 мг/кг – у новорожденных, каждые 8 часов.

Лечение герпетической инфекции

Попытки одновременного назначения с противовирусными препаратами - иммуномодуляторов, индукторов интерферона, гормонов тимуса, адаптогенов и т.п. с целью активизации факторов иммунной защиты и повышения эффективности лечения, лишены серьезных оснований.

Нет ни одного исследования, выполненного в рамках доказательной медицины, свидетельствующего о положительном влиянии подобного рода «сопутствующей» терапии.

European Guideline for management of chlamydial infection, 2001

Рекомендации ВОЗ

Идоксуридин

Применение.

∅ В офтальмологии для лечения инфекций вызванных ВПГ: герпетический кератит; профилактика рецидивов герпетического кератита. Длительность терапии не более 3 недель.

Нежелательные реакции.

∅ Раздражение, боль, зуд, краснота, отек, помутнение роговицы, появление пятен или точечных дефектов на эпителии роговицы. Аллергические реакции – редко.

ПРОТИВОЦИТОМЕГАЛОВИРУСНЫЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ

Ганцикловир

Механизм действия

∅ В клетках, пораженных ЦМВ, ганцикловир превращается в активную форму - ганцикловира трифосфат, который ингибирует вирусную ДНК-полимеразу.

Ганцикловир

Спектр активности

**Ø Главное клиническое значение
заключается в действии на ЦМВ.**

Ганцикловир

Фармакокинетика

- ∅ Ганцикловир как правило вводится только в/в, реже применяется внутрь.
- ∅ Ганцикловир для перорального приема имеет более длительный период полувыведения (5 ч), низкую биодоступность (8–9%), поэтому применяется исключительно для поддерживающей (супрессивной) терапии.
- ∅ Ганцикловир практически не метаболизируется и выводится почками.

Ганцикловир

Нежелательные реакции

- ∅ **Гематологические реакции (до 40%):** нейтропения, анемия, тромбоцитопения. Отмечены случаи тяжелой персистирующей нейтропении, осложненной фатальной инфекцией. Меры профилактики: регулярный контроль картины крови, коррекция дозы в случае необходимости. Меры помощи: отмена препарата, применение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора.
- ∅ **ЖКТ:** диарея (44%), анорексия, рвота.
- ∅ **Нервная система:** нейропатия (9%).
- ∅ **Местные реакции:** флебит, катетер-ассоциированные инфекции. Меры профилактики: вводить медленно, не менее чем за 1 ч.
- ∅ **Общие реакции:** лихорадка (у 48% пациентов), озноб, потливость, зуд, вторичная бактериальная инфекция
- ∅ У животных описана **мутагенность, тератогенность, нарушения сперматогенеза** при приеме больших доз, вплоть до бесплодия.

Ганцикловир

Показания

- ∅ ЦМВ ретинит у пациентов с иммунодефицитом, включая СПИД.
- ∅ Профилактика ЦМВ инфекции после трансплантации внутренних органов (в/в и внутрь).

Ганцикловир

Предупреждения

- ∅ **Общие.** Эффективность и безопасность ганцикловира не установлена при лечении других форм ЦМВ инфекции (кроме ретинита). Ганцикловир также не применяется у пациентов без нарушения иммунитета.
- ∅ **Беременность.** Ганцикловир может применяться при беременности только в том случае, если польза от его применения превышает потенциальный риск.
- ∅ **Кормление грудью.** При применении ганцикловира следует прекратить кормление грудью.
- ∅ **Педиатрия.** Использование ганцикловира у детей возможно только в том случае, если польза от его применения превышает потенциальный риск.

Ганцикловир

Лекарственные взаимодействия

- ∅ **Повышение концентрации ганцикловира в сыворотке крови вызывают циклоспорин и амфотерицин В.**
- ∅ **Ганцикловир, в свою очередь, ведет к росту концентрации циклоспорина в крови.**
- ∅ **Не следует сочетать ганцикловир с имипенемом, ввиду повышения риска развития судорог.**

Валганцикловир

- ∅ Валганцикловир представляет собой пролекарство для перорального приема, которое в организме превращается в ганцикловир.
- ∅ В отличие от последнего имеет значительно более высокую биодоступность (60%).

Цидофовир

- Ø Цидофовир является производным цитозина, ингибирует вирусную ДНК-полимеразу.
- Ø Вводится в/в, обладает высокой нефротоксичностью.
- Ø Применяется при ЦМВ ретините у пациентов со СПИДом.

**ПРОТИВОВИРУСНЫЕ
ХИМИОПРЕПАРАТЫ
РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА**

Рибавирин

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

Рибавирин

Механизм действия

- ∅ Механизм противовирусного действия до конца не выяснен.
- ∅ Предполагается, что рибавирин вызывает уменьшение внутриклеточного пула гуанозина трифосфата и, таким образом, опосредовано понижает синтез нуклеиновых кислот вирусов.

Рибавирин

Спектр активности

Ø Клиническое значение имеет активность против РСВ, а также вирусов, вызывающих лихорадку Ласса, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом и гепатит С (в комбинации с альфа-ИФН).

Рибавирин

Фармакокинетика

- ∅ Биодоступность при приеме внутрь - 45%,
- ∅ При ингаляционном применении высокие концентрации отмечаются в секретах ДП и значительно более низкие - в плазме.
- ∅ Не связывается с белками плазмы крови.
- ∅ Проникает через ГЭБ.
- ∅ *Метаболизируется путем фосфорилирования в печени, экскретируется преимущественно с мочой.*
- ∅ *Период полувыведения 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.

Рибавирин

Нежелательные реакции

- ∅ **Гематологические реакции:** анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения, тромбоцитопения. Методы контроля: клинический анализ крови каждые 2 нед.
- ∅ **ЦНС:** астенический синдром, головная боль, бессонница, ощущение усталости, раздражительность.
- ∅ **Местные реакции:** сыпь, раздражение кожи, конъюнктивит (при ингаляционном применении вследствие длительного контакта с препаратом, как у пациентов, так и у медперсонала).
- ∅ **Легкие:** пневмоторакс, диспноэ, бронхо-спазм, отек легких, синдром гиповентиляции, апноэ (при ингаляционном введении), ателектаз легкого.
- ∅ **Сердце:** понижение АД, брадикардия, асистолия. Требуется соответствующий клинический и инструментальный контроль.
- ∅ **ЖКТ:** анорексия, тошнота, металлический привкус во рту, боль в животе, метеоризм.
- ∅ **Печень:** гипербилирубинемия.

Рибавирин

Показания

- ∅ Инфекции, вызванные РСВ (только серологически подтвержденные): тяжелый бронхиолит и пневмония у новорожденных и детей раннего возраста, относящихся к группе риска по летальному исходу (врожденный порок сердца, иммунодефицит, бронхолегочная дисплазия), на фоне тяжелого муковисцидоза или легочной гипертензии.
- ∅ Гепатит С (в сочетании с альфа-ИФН).
- ∅ Лихорадка Ласса.
- ∅ Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

Рибавирин

Противопоказания

Абсолютные

- ∅ Гиперчувствительность к рибавирину.
- ∅ Тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность.
- ∅ Анемия.
- ∅ Гемоглобинопатия.
- ∅ Тяжелая сердечная недостаточность.
- ∅ Беременность.
- ∅ Кормление грудью.

Рибавирин

Противопоказания

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.

Рибавирин

Предупреждения

- ❌ **Рибавирин для ингаляционного применения используется только в специализированных ОРИТ. Медицинскому персоналу, работающему с препаратом, следует учитывать его тератогенность.**
- ❌ **В целях защиты медперсонала ингаляционное введение рибавирина допускается только с использованием специального ингалятора (небулайзера).**
- ❌ ***Беременность.* Рибавирин оказывает тератогенное действие, поэтому противопоказан при беременности и представляет опасность в случае беременности у медперсонала.**

Рибавирин

Информация для пациентов

- ∅ Мужчины и женщины детородного возраста во время лечения рибавирином и в течение 7 мес после его окончания должны использовать эффективные контрацептивные средства.**
- ∅ Женщины должны каждые 4 мес проводить тест на беременность.**

Рибавирин

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.**

Рибавирин

Форма выпуска и дозировка.

- Ø Рибавирин производится компанией ICN Pharmaceuticals (США) под торговой маркой Виразол (Virazol) во флаконах по 6,0 г.
- Ø Применяется ингаляционно с помощью небулайзера, только в условиях стационара.
- Ø Перед процедурой содержимое флакона растворяется в 300 мл стерильной воды для инъекций (концентрация применяемого раствора - 20 мг/мл).
- Ø Ингаляции осуществляются в течение 12-18 часов ежедневно, курс лечения - 3-7 дней.

Ламивудин

- ∅ Ламивудин является синтетическим аналогом нуклеозида дезоксицитидина.
- ∅ Был создан как антиретровирусный препарат.
- ∅ Впоследствии оказалось, что он обладает активностью и в отношении некоторых других вирусов.

Ламивудин

Механизм действия

∅ В клетках, пораженных вирусом, активизируется, превращаясь в ламивудина трифосфат, который ингибирует ДНК-полимеразу вируса гепатита В и обратную транскриптазу ВИЧ.

Ламивудин

Спектр активности

- ∅ **Клиническое значение имеет активность против ретровирусов (ВИЧ) и вируса гепатита В.**
- ∅ **При монотерапии может довольно быстро развиваться резистентность к ламивудину как вируса гепатита В, так и ВИЧ.**

Ламивудин

Фармакокинетика

- ∅ Хорошо и быстро всасывается в ЖКТ.
- ∅ Пища существенно не влияет на биодоступность.
- ∅ Распределяется во многие ткани и секреты, проходит через ГЭБ, плаценту.
- ∅ Связывание с белками плазмы низкое - 36%.
- ∅ Частично метаболизируется, выводится преимущественно почками (около 70%) в неизмененном виде.
- ∅ Период полувыведения у взрослых - 2–11 ч, у детей - около 2 ч, при почечной недостаточности возрастает.

Ламивудин

Нежелательные реакции

- Ø **ЖКТ:** боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.
- Ø **Печень:** повышение активности АЛТ, гепатомегалия со стеатозом (возможно, связана с нарушением функции митохондрий - так называемая митохондриальная цитотоксичность).
- Ø **Нервная система:** утомляемость, головная боль, головокружение, слабость, бессонница, периферическая нейропатия, парестезии (чаще у детей).
- Ø **Кровь:** нейтропения, анемия.
- Ø **Легкие:** кашель, инфекции ДП.
- Ø **Аллергические реакции:** сыпь и др.
- Ø **Другие:** панкреатит, алопеция.

Ламивудин

Показания

Ø Хронический гепатит В.

Ø Лечение и профилактика ВИЧ-инфекции.

Ламивудин

Противопоказания

- Ø Гиперчувствительность к ламивудину.
- Ø Беременность.
- Ø Кормление грудью.

Ламивудин

Предостережения

- ∅ **Беременность.** Ламивудин проходит через плаценту. Адекватных исследований безопасности не проводилось. Применение у беременных не рекомендуется.
- ∅ **Кормление грудью.** Данных о проникновении ламивудина в грудное молоко нет. Информация о безопасности для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, отсутствует. Рекомендуется прекратить кормление грудью во время приема ламивудина.
- ∅ **Педиатрия.** В одном из исследований показана высокая частота развития панкреатита (13%) и парестезий (14%) у ВИЧ-инфицированных детей, получавших монотерапию ламивудином.

Ламивудин

Лекарственные взаимодействия

- ∅ Ламивудин увеличивает длительность действия зидовудина и повышает его концентрацию в крови.
- ∅ Ко-тримоксазол повышает концентрацию ламивудина в плазме крови на 44% за счет ингибирования его почечной экскреции.
- ∅ Применение ламивудина в сочетании с зидовудином замедляет появление зидовудиноустойчивых штаммов ВИЧ у пациентов, которые ранее не получали антиретровирусную терапию.
- ∅ При одновременном применении ламивудина с диданозином, зальцитабином, пентамидином, сульфаниламидами, этанолом повышается риск развития панкреатита.
- ∅ Дапсон, диданозин, изониазид, ставудин и зальцитабин повышают риск развития периферической нейропатии при сочетании с ламивудином.

Интерфероны

- Ø Группа биологически активных белков, синтезируемых клеткой в процессе защитной реакции.
- Ø Интерферон секретируется во внеклеточную жидкость и через рецепторы действует на другие клетки, повышая устойчивость к внутриклеточным микроорганизмам, в первую очередь - вирусам.
- Ø Интерфероны не обладают специфичностью и подавляют репликацию различных вирусов.
- Ø Основной механизм противовирусного действия интерферона заключается в подавлении синтеза вирусных белков.

Эффекты интерферона-α

∅ Противовирусный эффект:

- ÿ подавление репликации вирусов
- ÿ предотвращение инфицирования гепатоцитов
- ÿ передача противовирусной активности клеткам
- ÿ повышение чувствительности клеток-мишеней к ИФ-α

∅ Иммуномодулирующий эффект:

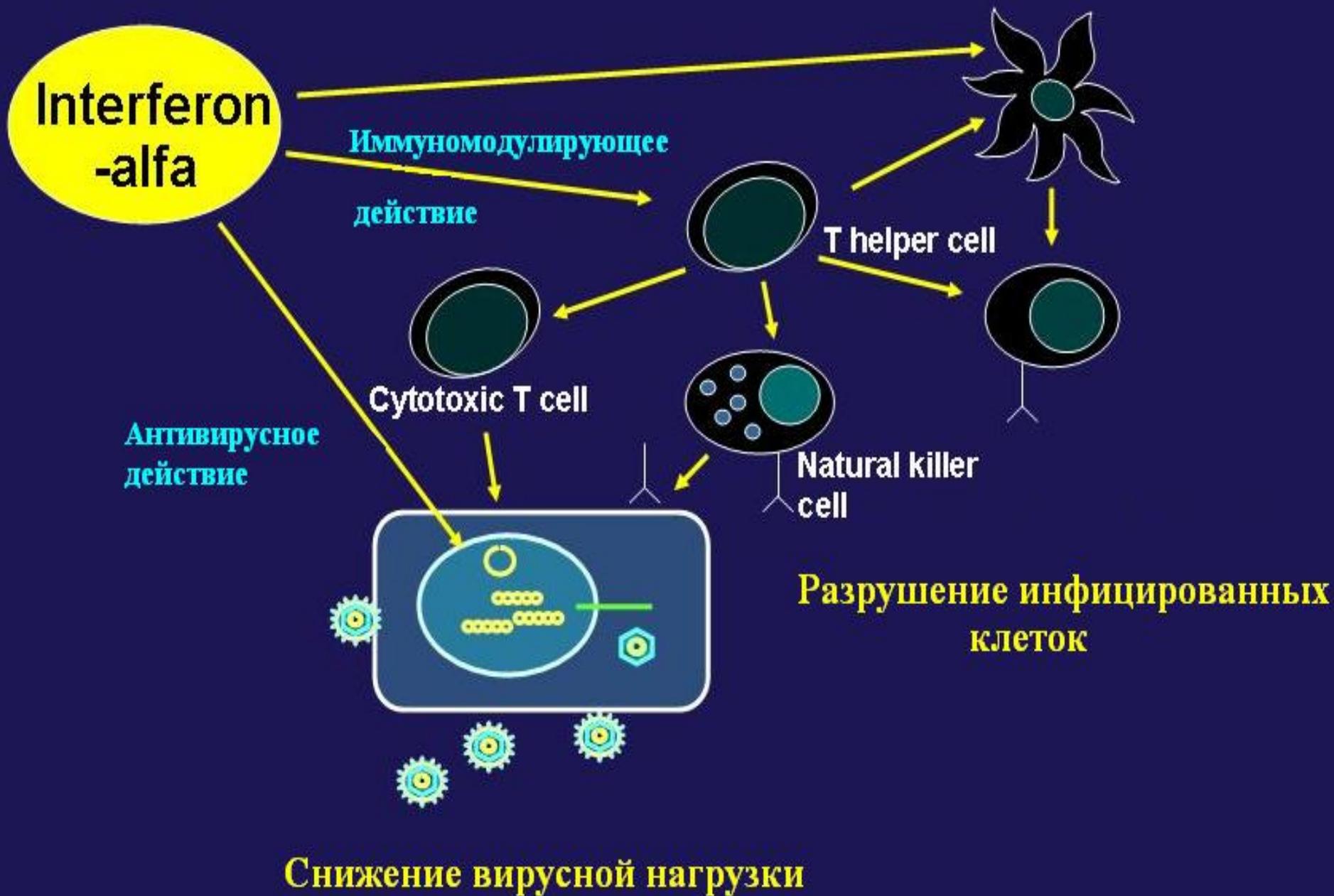
- ÿ повышение экспрессии HLA I класса
- ÿ повышение активности НК-клеток
- ÿ стимуляция продукции ИФ-α Т-лимфоцитами
- ÿ снижение продукции антител
- ÿ ингибция цитохрома P₄₅₀

∅ Противоопухолевый эффект:

- ÿ ингибирование роста опухолевых клеток
- ÿ ингибирование онкогенов
- ÿ ингибирование ангиогенеза

∅ Антипролиферативная активность

Интерфероны



Интерфероны

Нежелательные реакции

Ранние (чаще на первой неделе лечения).

- Ø Гриппоподобный синдром, проявляющийся лихорадкой, миалгией, болезненностью глазных яблок, как правило, исчезает после 4-5 инъекций и не требует снижения дозы или отмены препарата.

Меры профилактики: назначение парацетамола перед введением интерферона.

Поздние (на 2-6 неделе терапии, нередко бывают причиной отмены интерферона).

- Ø Гематотоксичность - анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз.
- Ø Нейротоксичность - сонливость, заторможенность, депрессия, реже судороги.
- Ø Кардиотоксичность - аритмии, транзиторная кардиомиопатия, артериальная гипотензия.
- Ø Аутоиммунный тиреоидит.
- Ø Гиперлипидемия.
- Ø Алопеция, кожные высыпания.

Меры контроля: контроль кроветворения, уровня печеночных ферментов, электролитов, ЭКГ.

Интерфероны

Показания

- Ø Хронический гепатит В (при наличии репликации вируса: HBV, ДНК, HBeAg, в сыворотке крови) и повышенного уровня трансаминаз.
- Ø Острый гепатит С.
- Ø Хронический гепатит С (HCV РНК в сыворотке крови), повышенный уровень трансаминаз.

Противопоказания

Абсолютные

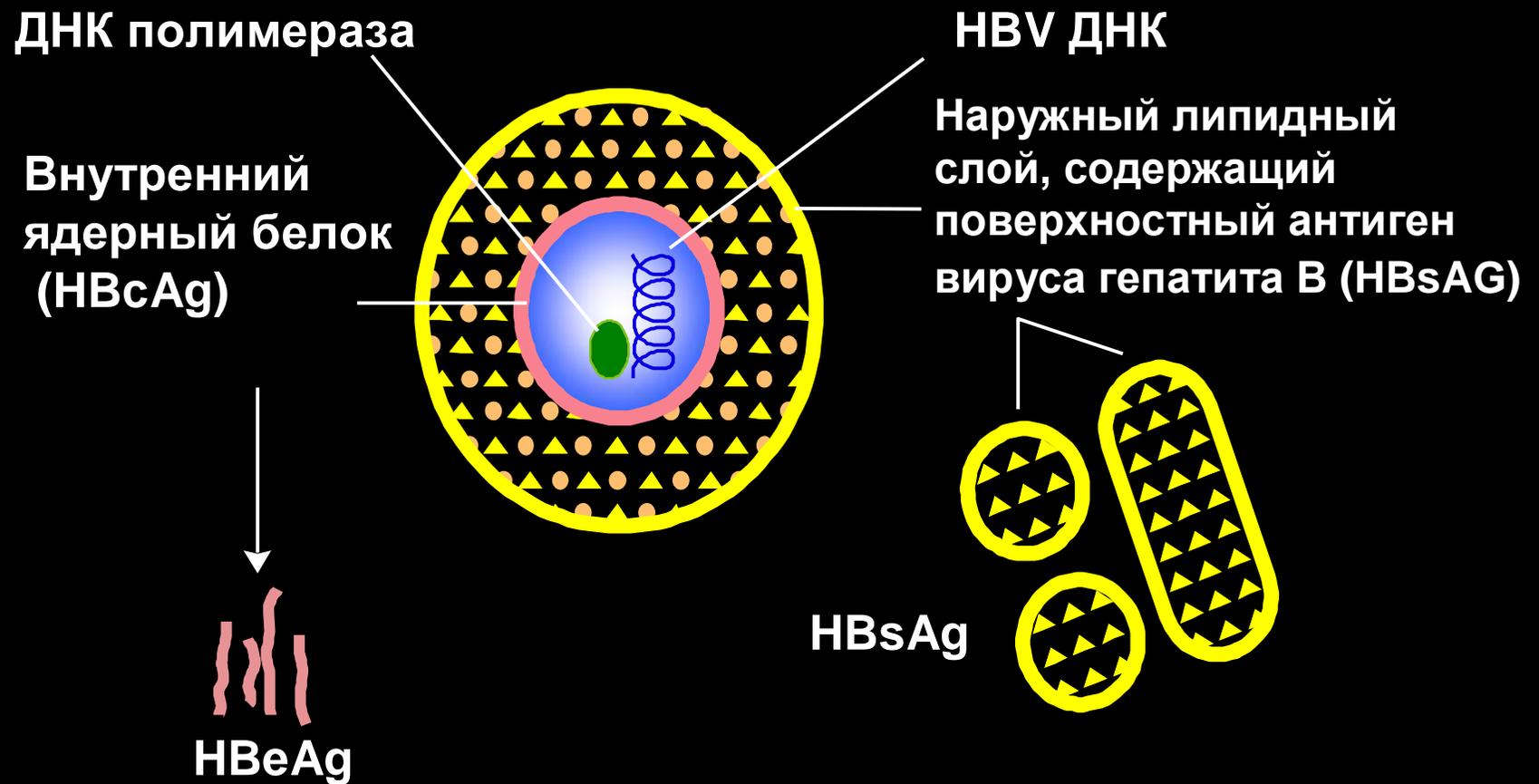
- Ø Психоз (на момент лечения или в анамнезе).
- Ø Тяжелая депрессия.
- Ø Нейтропения или тромбоцитопения.
- Ø Тяжелая патология сердца.
- Ø Декомпенсированный цирроз печени.
- Ø Неконтролируемые судороги.
- Ø Трансплантация органов (кроме печени).

Относительные

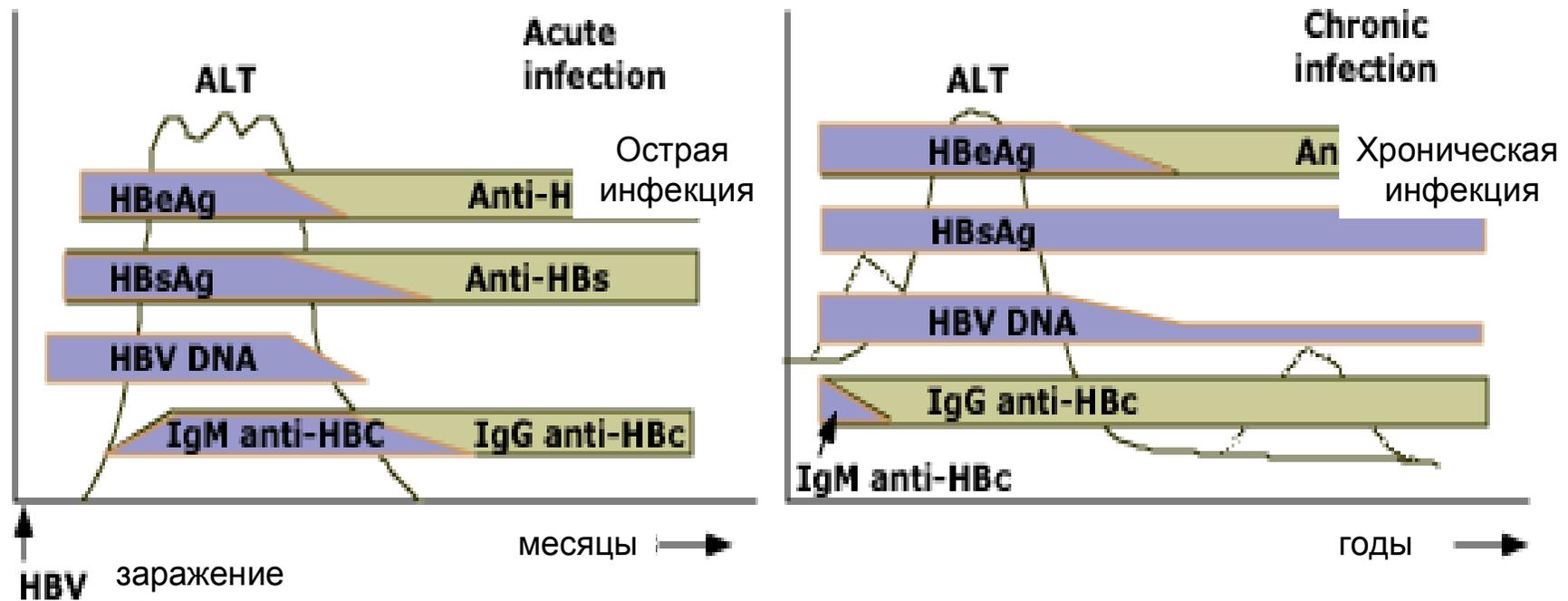
- Ø Аутоиммунные заболевания.
- Ø Неконтролируемый диабет.



Вирус гепатита В (HBV)



Серологический ответ на HBV инфекцию



Рекомендации по лечению ХГВ

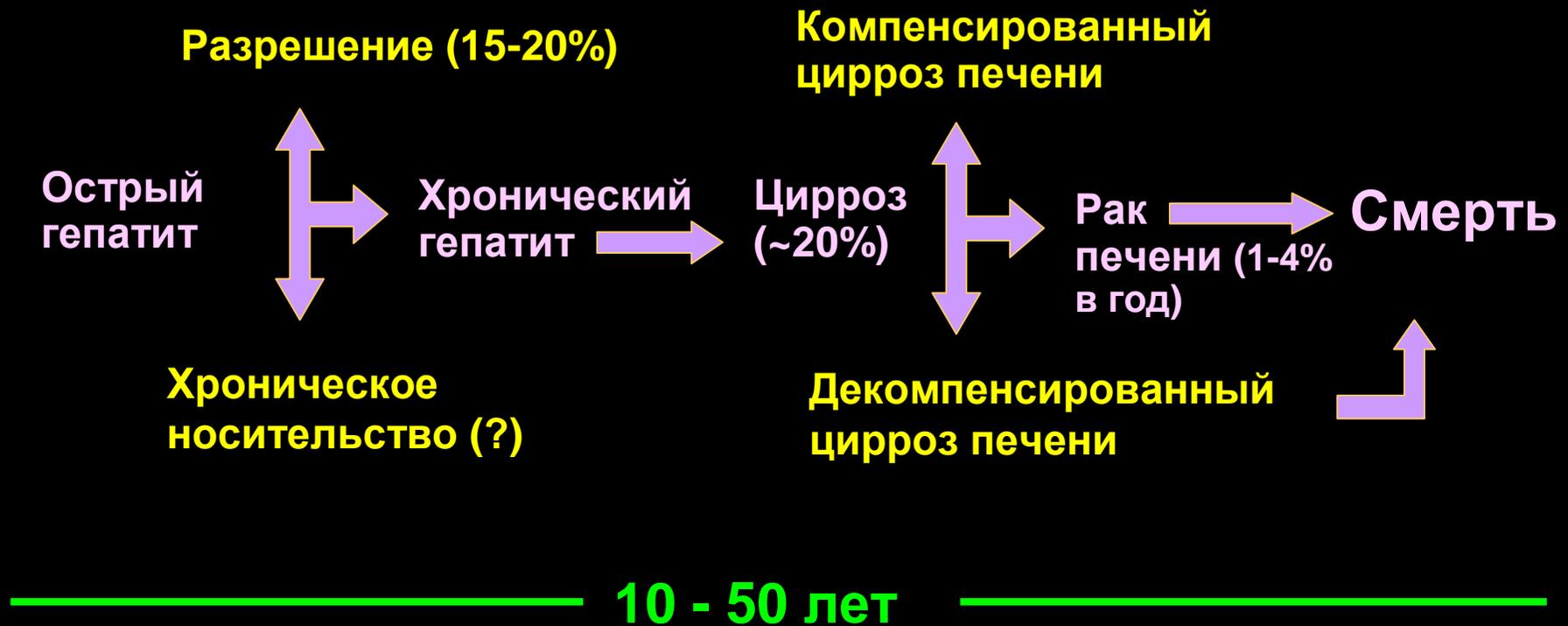
HBsAg	HBV ДНК*	АЛТ	Тактика лечения
+	+	< 2 верхних границ нормы	Динамическое наблюдение, учет данных гистологического исследования, при повышении АЛТ - проведение противовирусной терапии
+	+	> 2 верхних границ нормы	Альфа-ИФН, пег-ИФН-альфа2а. При отсутствии ответа и при наличии противопоказаний - ламивудин, энтекавир
-	+	> 2 верхних границ нормы	Ламивудин, энтекавир, пег-ИФН-альфа2а
-	-	-	Назначение противовирусных препаратов не показано
+/-	+	Цирроз печени	Ламивудин. Оптимальная длительность не определена.
+/-	"	Цирроз печени	Назначение противовирусных препаратов не показано, трансплантация печени при наличии показаний.

* Концентрация HBV ДНК $>10^5$ копий/мл при использовании ПЦР или положительный результат при использовании неамплификационных методов.

Режимы дозирования препаратов, применяемых для терапии хронического вирусного гепатита В

Препарат	Хронический гепатит В	Хронический гепатит В + D
Рекомбинантный альфа-ИФН	10 млн МЕ 3 раза в нед или 5 млн МЕ/сут. Суммарная доза ИФН - 30-35 млн МЕ/нед. Длительность терапии при HBeAg(+) ХГВ - 16-24 нед, HBeAg(-) ХГВ - 48 нед	5 млн МЕ/сут или 10 млн МЕ 3 раза в нед в течение 12 не;
Пег-ИФН альфа-2а	Пег-ИФН альфа-2а, 180 мкг п/к 1 раз в нед в течение 48 нед.	
Ламивудин	0,1 г/сут в течение не менее 48 нед, оптимальный курс не определен	Нет данных
Энтекавир	0,0005 г/сут (пациенты ранее не получавшие терапию нуклеозидами) 0,001 г/сут (ХГВ, вызванный ламивудинорезистентными штаммами HBV) не менее 48 нед, оптимальный курс не определен	

Естественное течение гепатита С



Показания к противовирусной терапии пациентов с ХГС

Обязательным условием является определение HCV РНК в сыворотке крови

Противовирусная терапия безусловно показана

- Лица старше 18 лет
- Повышенный уровень АЛТ
- Хронический гепатит с явлениями фиброза по данным гистологического исследования (Knodell > 2, Metavir > 2, Ishak > 3)
- Отсутствие печеночной недостаточности (билирубин < 25 мкмоль/л, МНО < 1.5, альбумин > 34 г/л, тромбоциты > 75000 в 1 мм³), асцита, печеночной энцефалопатии
- Приемлемый профиль лабораторных показателей (гемоглобин > **130** г/л для мужчин и > 12 г/л для женщин, нейтрофилы > 1500 в мм³, креатинин < **132** мкмоль)
- Пациенты, которые могут соблюдать режим терапии

Решение о необходимости противовирусной терапии принимается индивидуально

- Лица моложе 18 лет
- Нормальный уровень АЛТ
- Хронический гепатит с отсутствием или минимальными явлениями фиброз по данным гистологического исследования (Knodell < 2, Metavir < 2, Ishak < 3)
- Неэффективность предшествующей противовирусной терапии
- Острый гепатит С
- Ко-инфекция ВИЧ
- Декомпенсированный цирроз печени, печеночная недостаточность, асцит
- Почечная недостаточность, гемодиализ
- Пациенты, принимающие наркотики, злоупотребляющие алкоголем

Хронический гепатит С

Этапы пути к излечению хронического гепатита С при инфицировании 1 генотипом HCV



Режимы дозирования препаратов, применяемых для терапии ХГС

Препарат	Режим дозирования
Рекомбинантный альфа-ИФН	3 млн МЕ п/к 3 раза в нед в течение 48 нед
Комбинированная терапия альфа-ИФН + рибавирин	Альфа-ИФН - 3 млн МЕ п/к 3 раза в нед в течение 48 нед + рибавирин 1,0 г/сут (масса тела < 75 кг) и 1,2 г/сут (масса тела > 75 кг)
Пег-ИФН альфа-2а	180 мкг п/к 1 раз в нед в течение 48 нед
Пег-ИФН альфа-2β	1,0 мкг/кг п/к 1 раз в нед в течение 48 нед
Комбинированная терапия пег-ИФН альфа-2а + рибавирин	Генотип 1, 4, 5, 6, нетипируемый: 180 мкг п/к 1 раз в нед в течение 48 нед + рибавирин 1000 мг (масса < 75 кг) или 1200 мг (масса > 75 кг) в течение 48 нед Генотип 2, 3: 180 мкг п/к 1 раз в нед в течение 24 нед + рибавирин 800 мг в течение 24 нед
Комбинированная терапия пег-ИФН альфа- 2β + рибавирин	Генотип 1, 4, 5, 6, нетипируемый: 1,5 мкг/кг п/к 1 раз в нед в течение 48 нед + рибавирин 1000 мг (масса < 75 кг) или 1200 мг (масса > 75 кг) в течение 48 нед Генотип 2.3: 1,5 мкг/кг п/к 1 раз в нед в течение 24 нед + рибавирин 1000 мг (масса < 75 кг) или 1200 мг (масса > 75 кг) в течение 24 нед

Лечение хронического гепатита С

Правило дозирования рибавирина

∅ Не менее 15 мг/кг/сут при генотипе 1 и 4

∅ Не менее 13 мг/кг/сут при других генотипах

Особенности противовирусной терапии отдельных категорий пациентов с ХГС

Категория пациентов	Рекомендуемая терапия
Дети младше 3 лет	Противовирусная терапия противопоказана
Дети 3-17 лет	Альфа-ИФН 3 млн ЕД/м ² раза в неделю + рибавирин 15 мг/кг/сутки. Безопасность и эффективность пег-ИФН не изучена
Пациенты не ответившие на монотерапию альфа-ИФН	Комбинированная терапия пег-ИФН + рибавирин позволяет достичь СВО в 25-40% случаев
Пациенты не ответившие на комбинированную терапию альфа-ИФН + рибавирин	Эффективность комбинированной терапии пег-ИФН + рибавирин низкая - частота СВО < 10%
Рецидив после монотерапии альфа-ИФН или комбинированной альфа-ИФН + рибавирин	Комбинированная терапия пег-ИФН + рибавирин позволяет достичь СВО в 50% случаев. СВО более вероятен при 2 и 3 генотипе и низкой вирусологической нагрузке
Рецидив после комбинированной терапии пег-ИФН + рибавирин	Оптимальные режимы не установлены. Решение о проведении повторного курса решается индивидуально.
Ко-инфекция HCV + ВИЧ	Комбинированная терапия пег-ИФН + рибавирин в течение 48 нед.

Лечение хронического гепатита С

Виды ответа на ПВТ

- 1. Биохимический**
- 2. Гистологический**
- 3. Вирусологический: снижение концентрации HCV РНК ниже определяемого уровня**
 - а) быстрый (4 нед после начала ПВТ)**
 - б) ранний (12 нед после начала ПВТ)**
 - в) медленный (24 нед ПВТ)**
 - г) первичный (на момент окончания терапии)**
 - д) устойчивый (через 6 мес. после окончания ПВТ)**
 - е) долгосрочный (более 6 мес. после окончания ПВТ)**

Нежелательные эффекты терапии интерфероном - α (классификация по Dusheiko G, 1997)

- ∅ Частые (>20%) нетяжелые побочные эффекты, не требующие изменения терапии
- ∅ Относительно нечастые (<10%) побочные эффекты, которые могут потребовать снижения дозы и/или отмены лечения
- ∅ Редкие тяжелые (<1%) или опасные для жизни (<0,1%) побочные эффекты, требующие отмены лечения
- ∅ Необратимые побочные эффекты

Наиболее частые нежелательные явления ПВТ ХГС ИФН-а и РБВ и ПегИФН-а и РБВ

Нежелательные явления	Частота, %	
	ПегИФН-а + рибавирин	ИФН-а + рибавирин
Общая слабость	50-64	60
Головная боль	50-62	58
Гипертермия (лихорадка)	43-56	33
Миалгии	42-56	50
Ознобы	24-48	41
Алоpecia	28-36	32
Артралгии	27-35	28
Депрессия	21-34	34
Анорексия	14-32	27
Снижение массы тела	29	20
Дерматит	16-21	23
Анемия	12-22	13
Нейтропения	17-20	8
Тромбоцитопения	3-6	1

Коррекция нежелательных эффектов ПВТ ХГС

∅ Гриппоподобный синдром

- ü парацетамол
- ü НПВП

∅ Миалгии, артралгии

- ü НПВП

∅ Головная боль

- ü увеличение приема жидкости
- ü лечение анемии

∅ Кожный зуд и сыпь, раздражение в местах инъекций

- ü кортикостероидные мази
- ü местные НПВП-средства (Дипросалик[®])
- ü цинк-содержащие мази (Тридерм[®])
- ü смена места введения препарата

Коррекция нежелательных эффектов ПВТ ХГС

∅ Кашель

- ÿ гидратация организма (прием не менее 2 л жидкости в сутки)

- ÿ амброксол

∅ Выпадение волос, алопеция

- ÿ цинк- или миноксидил-содержащие средства для укрепления волос (Фридерм[®])

∅ Общая слабость (астенический синдром)

- ÿ физическая активность

- ÿ увеличение объёма принимаемой жидкости

∅ Бессонница

- ÿ трициклические антидепрессанты (флуоксетин)

Нежелательные эффекты рибавирина

- Ø Гемолитическая анемия
- Ø Тошнота
- Ø Кожная сыпь
- Ø Зуд
- Ø Диарея
- Ø Бессонница
- Ø Одышка
- Ø Кашель
- Ø Тератогенные и эмбриотоксические эффекты

Анемия при противовирусной терапии ХГС

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕЧЕНИЯ:

- ∅ Рибавирин-индуцированная анемия (дозозависимый гемолиз)
- ∅ Миелосупрессивное влияние Пег ИФН - α

Снижение уровня Hb ниже 100 г/л наблюдается в 10-30% случаев

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

- ∅ Усиление астении
- ∅ Появление или усугубление депрессии
- ∅ Появление или усиление дыхательной недостаточности
- ∅ Риск обострения сердечно-сосудистых заболеваний
- ∅ Ишемия головного мозга

УХУДШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Анемия при противовирусной терапии ХГС

Снижение уровня Hb < **100** г/л или на **20** г/л и более
в течение 4 недель – уменьшение
дозы рибавирина на 50%

При снижении уровня Hb ниже **85** г/л
– прекращение лечения

СНИЖЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

- ∅ **РЕКОМБИНАНТНЫЙ ЭРИТРОПОЭТИН**
10-20-40 тыс. МЕ / НЕДЕЛЮ
профилактика – лечение – режим «по требованию»
- ∅ **ГЕМОТРАНСФУЗИИ**
при наличии органной ишемии

Миелосупрессия при противовирусной терапии

Гематологические показатели	Уменьшение дозы ПегИФН – α на 50%	Прекращение лечения
Лейкоциты	< 1500/мкл	< 1000/мкл
Нейтрофилы	< 750/мкл	< 500/мкл
Тромбоциты	< 50.000/мкл	< 25.000/мкл

Нейтропения при противовирусной терапии интерфероном и пегинтерфероном-альфа

∅ Отсутствует связь между нейтропенией и развитием бактериальных или грибковых инфекций

Лечение

∅ Гранулоцитарный (G-CSF) колониестимулирующий фактор

- ü ленограстим (Граноцит) 300 мкг за 2 дня до ПегИФН
- ü филграстим (Нейпоген) 300 мкг за 2 дня до ПегИФН

Депрессия

- ∅ 24% пациентов с хроническим гепатитом С имеют признаки депрессии до начала терапии

Lee DH, Jamal H, et al. 1997

- ∅ У 37% больных развивается депрессия в ответ на терапию интерфероном-а

Otsubo T, Miyaoka H, et al. 1997

- ∅ 31% больных имеют депрессию на фоне применения пегилированного интерферона-а

Manns MP et al. 2001

- ∅ Присоединение рибавирина не увеличивает частоту депрессии на противовирусной терапии

McHutchison JG et al. 1998

ИНТЕРФЕРОН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ТИРЕОИДИТ

ПАТОГЕНЕЗ

АУТОИММУННЫЙ
ауто-АТ +

НЕАУТОИММУННЫЙ
ауто-АТ -

ГИПОТИРЕОЗ (тиреоидит Хашимото)
ГИПЕРТИРЕОЗ (болезнь Грейвса)
*анти - ТТГР (TSHR Ab) +
ТИРЕОИДНЫЕ АУТОАНТИТЕЛА

ТИРЕОТОКСИКОЗ
(«деструктивный» тиреоидит,
транзиторный гипертиреоз)
ГИПОТИРЕОЗ

Частота развития при ПВТ

15% - < суб > клинический тиреоидит (ауто-АТ +/-)

40% - появление тиреоидных аутоантител (ауто-АТ +)

* антитела к рецепторам ТТГ

Редкие нежелательные эффекты ПВТ

- Ø Саркоидоз
- Ø Ретинопатия
- Ø Сахарный диабет 1 типа
- Ø Волчаночноподобный синдром
- Ø Аутоиммунная гемолитическая анемия
- Ø Иммунная тромбоцитопения
- Ø Аутоиммунный гепатит
- Ø Периферическая нейропатия
- Ø Нейросенсорная тугоухость
- Ø Язвенный колит
- Ø Энцефалопатия Хашимото
- Ø Обострение псориаза

Интерферониндуцированная ретинопатия при ХГС

∅ Факторы риска

- ü Сахарный диабет
- ü Гипоальбуминемия
- ü Тромбоцитопения

∅ Клиника

- ü Потеря зрения
- ü Изменения глазного дна (отек, геморрагии, ишемия)

∅ Профилактика – мониторинг ПВТ

- ü Офтальмоскопия
- ü Электроретинограмма