Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ**

**ДЛЯ ОБУЧАЮЩИХСЯ**

**по дисциплине «**Фармакология**»**

**для специальности** 31.05.01 – Лечебное дело (очная форма обучения)

**К ПРАКТИЧЕСКОМУ ЗАНЯТИЮ № 31**

**ТЕМА:** **«Противовирусные средства.**

**Противотуберкулезные средства»**

Утверждены на кафедральном заседании конференции

протокол № 2 от «15» сентября 2019 г.

Заведующий кафедрой

к.м.н., доцент \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ О.Ф. Веселова

Составители:

к.м.н., доцент \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ И.В. Гацких

к.м.н., доцент \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Т.В. Потупчик

ст. преподаватель \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Т.П. Шалда

Красноярск

2020

1. **Занятие № 31**

**Тема: «Противовирусные средства. Противотуберкулезные средства».**

**2. Форма организации занятия:** практическое занятие.

Разновидность занятия: комбинированное.

Метод обучения: объяснительно-иллюстративный.

**3. Значение темы**

Значительный раздел частной фармакологии посвящен вопросам противомикробной терапии. Данные вещества часто используются в практической медицине для лечения бактериальных, протозойных и паразитарных инфекции.

**Цели обучения:**

Развить способностью к абстрактному мышлению, анализу, синтезу (ОК-1); готовность к саморазвитию, самореализации, самообразованию, использованию творческого потенциала (ОК-5); готовность решать стандартные задачи профессиональной деятельности с использованием информационных, библиографических ресурсов, медико-биологической терминологии, информационно-коммуникационных технологий и учетом основных требований информационной безопасности (ОПК-1); способность и готовность реализовать этические и деонтологические принципы в профессиональной деятельности (ОПК-4); готовность к ведению медицинской документации (ОПК-6); готовность к медицинскому применению лекарственных препаратов и иных веществ и их комбинаций при решении профессиональных задач (ОПК-8).

**Знать** – основные виды и формы учетно-отчетной медицинской документации, а также принципы их ведения в медицинских организациях; приказы, регламентирующие правила выписывания лекарственных препаратов; моральные и правовые нормы, правила врачебной этики; принципы и технологии аналитики и синтеза информационных потоков в области фармакологии; интернет ресурсы зарубежные и отечественные, медицинские журналы ВАК, информирующие о научных исследованиях по изучению и применению ЛС; базы данных и другие источники получения профессиональной информации; классификацию и клинико-фармакологическую характеристику основных групп лекарственных препаратов; принципы планирования личного времени, способы и методы саморазвития и самообразования;

**Уметь** – использовать учебную, научную, нормативную и справочную литературу; определять оптимальный режим дозирования: выбирать лекарственную форму препарата, дозу, путь, кратность и длительность введения ЛС в конкретной клинической ситуации;

анализировать эффекты, развивающиеся при совместном применении лекарственных средств разных групп; оценивать и определять свои потребности, необходимые для продолжения обучения; оформлять рецепты на лекарственные препараты в рецептурных бланках; собирать, хранить, совершать поиск и переработку информации в медицинских системах; реализовать основы деонтологии и этики при назначении лекарственных средств;

**Владеть** - правилами прописи лекарственных средств в твердых, мягких, жидких лекарственных формах и лекарственных формах для инъекций; основными принципами и понятиями доказательной медицины; правилами врачебной этики, понятием «врачебная тайна»; готовностью к формированию системного подхода к анализу медицинской информации; навыками самостоятельной работы с литературой на бумажных и электронных носителях, познавательной деятельностью; навыками применения информации, получаемой при чтении инструкции к лекарственным средствам для составления рекомендаций пациентам по применению лекарственных препаратов; навыком выбора лекарственных средств для проведения фармакотерапии основных клинических синдромов с учетом их фармакодинамики, фармакокинетики, возможных побочных эффектов, наличий показаний и противопоказаний.

**4. Место проведения практического занятия** учебная комната

**5. Оснащение занятия** Альбомы по теме занятия, видеопроектор, доска ученическая, комплект раздаточных материалов по теме, стенд «лекарственные растения», стенды «группы лекарственных средств», экран.

1. **Анно****тация (краткое содержание) темы**

**ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

Классификация

* антибиотики (стрептомицин, канамицин, рифампицин, циклосерин)
* синтетические препараты разного химического строения (изониазид, этамбутол, натрия парааминосалицилат, этионамид, протионамид, пиразинамид).

**ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

Основные препараты (I ряда):

* изониазид (фтивазид)
* рифампицин
* пиразинамид
* этамбутол
* стрептомицин

Резервные препараты (II ряда):

* канамицин (амикацин)
* этионамид (протионамид)
* капреомицин
* рифабутин
* циклосерин
* ПАСК
* Фторхинолоны

**ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ I РЯДА**

Препараты гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК) применяются в клинической практике с 1952 г. Известны следующие производные ГИНК: изониазид (Isoniazidum (синоним; ГИНК - гидразид изоникотиновой кислоты), фтивазид (Phthivazidum).

**ИЗОНИАЗИД**

*Механизм действия*

* Механизм действия связан с угнетением синтеза миколевой кислоты в клеточной стенке М. tuberculosis.
* Изониазид оказывает бактерицидное действие на микобактерии в стадии размножения и бактериостатическое - в стадии покоя.
* При монотерапии изониазидом к нему быстро (в 70% случаев) развивается устойчивость.

*Спектр активности*

* Изониазид - самый эффективный из препаратов ГИНК при любой форме и локализации активного туберкулеза как у взрослых, так и у детей.
* Активность препарата в отношении атипичных микобактерий (в частности микобактерий лепры) - ниже.

*Фармакокинетика*

* Является кислотоустойчивым препаратом и хорошо всасывается в ЖКТ, пиковые концентрации в крови достигаются через 1-3 ч после приема внутрь.
* Проходит через тканевые барьеры, ГЭБ, проникая в клетки и все физиологические жидкости организма, в том числе в плевральную, СМЖ, асцитическую.
* Метаболизируется в печени, причем скорость инактивации генетически детерминирована системой цитохрома Р-450. Среди людей различаются «быстрые инактиваторы», у которых период полувыведения препарата около 1 ч, и «медленные инактиваторы», с Т ½ около 3 ч.
* Выводится преимущественно почками.

*Нежелательные реакции*

1. Печень: гепатотоксичность, вплоть до изониазид - ассоциированного гепатита. Факторы риска: «медлен­ные инактиваторы», прием алкоголя во время лечения, сочетание с рифампицином. Меры профилактики: контроль активности трансаминаз (2 раза в течение первого месяца, а затем ежемесячно).
2. Нервная система: периферические полинейропатии, неврит или атрофия зрительного нерва, мышечные подергивания и генерализованные судороги, наруше­ния чувствительности, энцефалопатия, бессонница, интоксикационный психоз. Блокирует образование ГАМК, неизбирательно ингибирует МАО. Меры профилактики: обязательный прием пиридоксина в суточной дозе 60-100 мг
3. *Эндокринная система:* дисменорея, меноррагия (от греч. *теп* - месяц, rhagos - прорванный - обильные маточные кровотечения) у женщин; у мужчин - гинекомастия (от греч. дупe- женщина, mastos - грудь - увеличение молочных желез у мужчин), «кушингоид», гипергликемия.
4. *Аллергические реакции:* сыпь, лихорадка.
5. ЖКТ: дискомфорт в животе.
6. Сердечно-сосудистая система: артериальная гипертензия, усиление ишемии миокарда у людей пожилого возраста.
7. Местные реакции: флебит при в/в введении.
8. Другие: острая передозировка - тошнота, рвота, нарушение зрения и слуха, невнятная речь, угнетение дыхания, ступор, кома, судороги. Меры помощи: промывание желудка, ИВЛ, в/в барбитураты короткого действия, пиридоксин, осмотические диуретики, бикарбонат натрия при развитии метаболического ацидоза.

*Показания*

Профилактика и лечение активного туберкулеза любой локализации (основной препарат) - только в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами.

*Противопоказания*

1. Индивидуальная непереносимость препарата.
2. Эпилепсия.
3. Тяжелые психозы.
4. Склонность к судорожным припадкам.
5. Полиомиелит в анамнезе.
6. Токсический гепатит в анамнезе вследствие приема препаратов ГИНК.
7. Острая печеночная и почечная недостаточность.

*Способы применения и дозы*

Внутрь по 0,3-0,6 г в сутки в 1, 2 или 3 приема. Внутривенно (медленно!), внутримышечно, путем интратрахеальных вливаний или ингаляционно по 3—6 мл 10% раствора.

*Формы выпуска****:*** порошок; таблетки по 0,1 и 0,3 г; ампулы по 5 мл 10% раствора.

Rp.: Sol. Isoniazidi 10%- 5 ml

D.t.d. N.10 in amp.

S. Внутримышечно 2 раза в день

Rp.: Tabl. Isoniazidi 0,3 N.100

D.S. Внутрь по 1 таблетке

2 раза в день

РИФАМПИЦИН

*Механизм действия*

Обладает бактерицидным эффектом, блокируя ДНК- зависимую РНК- полимеразу, является специфическим ингибитором синтеза РНК.

*Спектр активности*

Антибиотик широкого спектра действия с наиболее выраженной активностью в отношении

* Микобактерий туберкулеза, атипичных микобактерий (в частности, лепры),
* Грамположительных кокков: Staphylococcus spp. (в том числе метициллинрезистентных),

*Streptococcus pneumoniae,* грамотрицательных кокков - *Neisseria gonorrhoecae, Neisseria meningitidis,* грам-отрицательных палочек - *Bordetella pertussis, Haemophilus influenzae, Legionella spp.,* и некоторых других,

* А также внутриклеточных паразитов семейства Rickettsiaceae,
* Активен в отношении грамположительных анаэробов.
* Устойчивость развивается быстро.

*Фармакокинетика*

Хорошо всасывается при приеме внутрь. Пища понижает биодоступность. Пик концентрации в плазме крови отмечается через 2 ч.

Создает эффективные концентрации в мокроте, слюне, назальном секрете, легких, плевральном и перитонеальном экссудатах, почках, печени. Хорошо проникает внутрь клеток.

При туберкулезном менингите обнаруживается в СМЖ в эффективных концентрациях.

Проходит через ГЭБ, плаценту и проникает в грудное молоко.

Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита.

Выводится из организма с желчью и с мочой, причем с увеличением дозы доля почечной экскреции возрастает. Т ½ -1- 4 ч.

*Нежелательные реакции*

1. ЖКТ: понижение аппетита, тошнота, рвота, диарея (как правило, временные). Дисбактериоз.
2. Печень: повышение активности трансаминаз и уровня билирубина в крови; редко - лекарственный гепатит. Факторы риска: алкоголизм, заболевания печени, сочетание с другими гепатотоксичными препаратами.
3. Аллергические реакции: сыпь, эозинофилия, отек Квинке; кожный синдром (в начале лечения), проявляющийся покраснением, зудом кожи лица и головы, слезотечением.
4. Гриппоподобный синдром: головная боль, лихорадка, боль в костях (чаще развиваются при нерегулярном приеме).
5. Гематологические реакции: тромбоцитопеническая пурпура (иногда с кровотечением при интермиттирующей терапии); нейтропения (чаще у пациентов, получающих рифампицин в комбинации с пиразинамидом и изониазидом).
6. Почки: обратимая почечная недостаточность.

*Показания*

* Лечение туберкулеза (основной препарат, применять только в сочетании с другими ПТП в связи с быстрым развитием устойчивости).
* Профилактика и лечение атипичных микобактериозов у ВИЧ-инфицированных пациентов (в сочетании с азитромицином, ципрофлоксацином и др.).
* Лепра (в сочетании с клофазимином, дапсоном, этионамидом и др.).
* Тяжелые формы стафилококковой инфекции, вызванные MRSA (в сочетании с фузидиевой к-той, ванкомицином и др.).
* Легионеллез (в сочетании с макролидами).
* Профилактика менингита у носителей менингококка, а также профилактика инфекций, вызванных Н. influenzae типа В.
* Несмотря на широкие терапевтические возможности рифампицина, в каждом случае следует оценивать потенциальную пользу его назначения конкретному пациенту и риск распространения устойчивости и потери значения рифампицина в качестве основного ПТП, которому в настоящее время нет альтернативы.

*Противопоказания*

* Индивидуальная непереносимость препарата.
* Тяжелые заболевания печени.

Беременность. С осторожностью применять при беременности в связи с установленными на животных тератогенными свойствами препарата.

Кормление грудью. Проникает в грудное молоко в небольших количествах. Применять с большой осторожностью, только при отсутствии более безопасных альтернатив.

*Способы применения и дозы*

Внутрь по 0,45—0,6 г 1 раз в день за 30—60 мин до завтрака. Внутривенно капельно по 0,45—0,6 г.

Внутрь рифампицин следует принимать за 1 ч до еды (или через 2 ч после еды).

Окрашивание мочи (иногда слезной жидкости и мокроты) в красноватый цвет при приеме препарата не является препятствием к продолжению лечения.

*Формы выпуска*

В капсулах по 0,05 (для детей) и 0,15; лиофилизат для приготовления раствора для инфузий во флаконах по 0,15 и 0,6.

Rp.: Rifampicini 0,15

D.t.d. N.10.

S. Внутривенно капельно 1 раз в сутки,

предварительно растворить в 2,5 мл воды

для инъекций, добавить в 125 мл 5% раствора декстрозы

Rp.: Сaps. Rifampicini 0,15

D.t.d. N.10.

S. Внутрь по 3 капсулы

1 раз в сутки натощак

**ПИРАЗИНАМИД**

Синтетический противотуберкулезный препарат. Амид пиразинкарбоновой кислоты, синтетический аналог никотинамида синтезирован в 1950 г. (Mac Kaness, Smith).

*Механизм действия*

1. Является пролекарством, которое в МБТ активируется пиразинамидазой, после чего превращается в пиразиноевую кислоту, обладающую бактерицидным действием.
2. Оказывает бактерицидное действие в отношении вне- и внутриклеточно расположенных МБТ.
3. Активен только в кислой среде.

*Спектр активности*

*Активен в отношении М. tuberculosis.*

*Фармакокинетика*

1. Хорошо всасывается в ЖКТ. Максимальный уровень в плазме крови достигается через 2- 3 ч.
2. Быстро проникает во все ткани и биологические жидкости организма.
3. Метаболизируется преимущественно в печени. Большая часть продуктов метаболизма (70 %) выводится с мочой.
4. Т ½ - 9-12 ч, при почечной недостаточности увеличивается. Удаляется при гемодиализе.

*Нежелательные реакции*

1. ЖКТ: наиболее часто - тошнота и рвота.
2. Нарушения обмена веществ: гиперурикемия, проявляющаяся артралгией и миалгией (в отличие от подагры поражаются как крупные, так и мелкие суставы); порфирия.
3. Печень: повышение активности трансаминаз, дозозависимая гепатотоксичность.
4. Гематологические реакции: тромбоцитопения, сидеробластная анемия с эритроидной гиперплазией.
5. Другие: лекарственная лихорадка, дизурия.

*Показания*

комбинированная терапия туберкулеза.

*Противопоказания*

* Индивидуальная непереносимость препарата.
* Тяжелые заболевания почек и печени.
* Подагра.
* Тяжелые нарушения функции ЖКТ.
* Гипотиреоз.
* Эпилепсия.
* Психозы.

*Способы применения и дозы:* внутрь по 0,5 г 3-4 раза в день после еды.

*Формы выпуска****:*** таблетки по 500 мг.

Rp.: Tabl. Pyrazinamidi 0,5 N.100

D.S. Внутрь по 3 таблетки

1 раз в сутки утром после еды

**ЭТАМБУТОЛ**

Синтетический противотуберкулезный препарат. Препарат был получен в 1961 г. (Thomas и Wilkinson) при изучении случайно выбранных химических соединений на противотуберкулезную активность.

*Механизм действия*

* Механизм действия связан с быстрым проникновением внутрь клетки, где нарушается липидный обмен, синтез РНК; связываются ионы магния и меди, и нарушается структура рибосом и синтез белка.
* Активен в отношении размножающихся МБТ, расположенных вне- и внутриклеточно, оказывает бактериостатическое действие, тормозит развитие устойчивости к другим препаратам.

*Спектр активности*

* активен в отношении *М.* tuberculosis, а также ряда атипичных микобактерий (М. kansasii, М. avium, М. xenopi).
* Подавляет рост и размножение микобактерий туберкулеза, устойчивых к стрептомицину, изониазиду, ПАСК, этионамиду, канамицину.
* Устойчивость развивается медленно

*Фармакокинетика*

1. Хорошо всасывается в ЖКТ, максимальные концентрации в плазме крови создаются через 2- 4 дня.
2. Проникает в большинство тканей и биологических жидкостей организма, включая СМЖ, ГЭБ. Внутриклеточная концентрация в 2 раза превышает внеклеточную. Долго циркулирует в крови за счет депонирования в эритроцитах.
3. Выводится в основном почками как в неизмененном виде (около 50%), так и в виде метаболитов (8-15%). Часть этамбутола выводится ЖКТ в неизмененном виде.
4. Т ½ - 3-4 ч, может увеличиваться при почечной недостаточности.

*Нежелательные реакции*

1. Нервная система: головокружение, ретробульбарный неврит, периферические полинейропатии, парестезии, депрессия, снижение остроты зрения и сужение полей зрения, особенно на зеленый и красный цвета.
2. ЖКТ: тошнота, рвота.
3. *Аллергические реакции:* сыпь и др.
4. Другие: усиление кашля с увеличением количества мокроты, может провоцировать приступы эпилепсии.

*Показания*

Комплексная химиотерапия туберкулеза. Препарат особенно показан при предполагаемой первичной резистентности к другим ПТП.

*Противопоказания*

* Индивидуальная непереносимость препарата.
* Неврит зрительного нерва любой этиологии.
* Катаракта, глаукома.
* Диабетическая ретинопатия.
* Воспалительные заболевания глаз.
* Возраст до 2 лет.
* Эпилепсия.
* При беременности и кормлении использовать с осторожностью

*Способы применения и дозы:* внутрь из расчета 20—25 мг на 1 кг массы тела 1 раз в сутки (после завтрака). Курс лечения 2 месяца. Затем препарат назначают в поддерживающих дозах.

*Формы выпуска:* таблетки по 0,1; 0,2 и 0,4.

Rp.: Tabl. Aethambutoli 0,4 N.50

D.S. По 1 таблетке 3 раза

в день после еды

**ЦИКЛОСЕРИН**

Один из первых природных антимикробных препаратов.

Антибиотик широкого спектра действия, образующийся в процессе жизнедеятельности Streptomyces orchidaceus, выделен в 1955 г. (Hernd и Кrорр) и в том же году получен синтетическим путем *(*Stammtr et al.)

В настоящее время его получают синтетическим путем.

*Механизм действия*

Угнетает синтез компонентов клеточной стенки МБТ и ингибирует активность двух ферментов, участвующих в синтезе клеточной стенки: L-аланинрацемазы и D- аланин-D- аланинсинтетазы, слабо действует на неделящиеся МБТ.

В зависимости от концентрации может проявлять как бактериостатический, так и бактерицидный эффект.

Устойчивость развивается медленно и редко, после шести месяцев химиотерапии выделяется до 20-30% устойчивых штаммов.

*Спектр активности - широкий*

* Активен в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, спирохет, риккетсий.
* Однако практическое значение имеет лишь чувствительность к циклосерину М. tuberculosisи некоторых атипичных микобактерий.
* Устойчивость М. tuberculosis к циклосерину развивается относительно редко, даже при длительном лечении.

*Фармакокинетика*

1. Практически полностью всасывается при приеме внутрь, создавая достаточно высокие дозозависимые концентрации в крови. При повторных приемах возможна кумуляция.
2. Хорошо проникает в ткани и жидкости организма. Терапевтические уровни отмечаются в мокроте, слизистой оболочке бронхиального дерева, легочной ткани, плевральной и брюшной полостях, лимфатических узлах. Проходит через ГЭБ, плаценту и проникает в грудное молоко.
3. Частично метаболизируется в печени.
4. Выводится из организма почками путем клубочковой фильтрации, преимущественно в активной форме.

*Нежелательные реакции*

1. ЦНС (нейротоксические реакции составляют до 75% всех нежелательных реакций при лечении циклосерином и могут отмечаться у 30% пациентов): головная боль, головокружение, дезориентация, сонливость, раздражительность; в тяжелых случаях - нарушение зрения, депрессия, психоз, эпилептические судороги. Меры профилактики: применение в суточной дозе не более 1,0 г, контроль концентрации препарата в крови (не более 25-30 мг/л), применение пиридоксина. Меры помощи: назначение седативных и противосудорожных препаратов.
2. ЖКТ: тошнота, потеря аппетита, диарея, запор. Дисбактериоз.
3. Реакция бактериолиза: гипертермия, увеличение количества мокроты, повышение СОЭ, лейкоцитоз.
4. *Аллергические реакции:* редко - сыпь и др.

*Показания*

* Туберкулез (легочный и внелегочный) - на всех стадиях и при всех формах заболевания.
* Хронические формы туберкулеза, вызываемые микобактериями, устойчивыми к другим противотуберкулезным препаратам.

*Противопоказания*

* Беременность.
* Кормление грудью.
* Почечная недостаточность.
* Индивидуальная непереносимость препарата.
* Психозы.
* Эпилепсия.
* Алкоголизм, наркомания.
* Тяжелая гипертоническая болезнь.

*Способы применения и дозы**:* внутрь по 0,25 2-3 раза в день.

*Формы выпуска:* таблетки по 0,25

Rp.: Сaps. Cycloserini 0,25

D.t.d. N.100

S. Внутрь по 2 капсулы

1. 2 раза в день

**ЭТИОНАМИД**

**ТН: Миобид 250, Этид, Этомид**

Близкие по структуре синтетические препараты, являются производными изоникотиновой кислоты. Применяются с 1962 г.

Протионамид несколько лучше переносится.

Устойчивость развивается быстро.

*Механизм действия*

1. Блокируют синтез миколевых кислот, являющихся важнейшим структурным компонентом клеточной стенки микобактерий туберкулеза, обладает свойствами антагониста никотиновой кислоты.
2. В высокой концентрации нарушают синтез белка микробной клетки.
3. Оказывает бактериостатическое действие в основном на размножающиеся микобактерии туберкулеза (включая атипичные), на вне- и внутриклеточно расположенные микроорганизмы.

Спектр активности

1. Действуют на М. tuberculosis, в более высоких концентрациях - на М. leprae и некоторые атипичные микобактерии.
2. Между протионамидом и этионамидом существует полная перекрестная резистентность.
3. Эффективен в отношении как внеклеточных,так ивнутриклеточных популяций размножающихсямикобактерий.
4. Помимо этого этионамид способен проникать в полости и инкапсулированные образования, поэтому его относят к так называемым «проникающим» лекарством.
5. Этионамид является кислотоустойчивым лекарственным средством и хорошо всасывается в ЖКТ.
6. Препарат более активен в кислой среде. Применяют его в виде таблеток, покрытых оболочкой.

*Фармакокинетика*

1. Распределяются во все ткани и жидкости организма, включая СМЖ и ГЭБ.
2. Метаболизируются в печени, выводятся из организма почками.
3. Т ½ - 2-3 ч.

*Нежелательные реакции*

1. ЖКТ: анорексия, тошнота, неприятный вкус во рту, отрыжка с тухлым запахом, саливация, рвота.
2. ЦНС: сонливость, галлюцинации, депрессия.
3. Печень: гепатотоксические реакции вплоть до развития гепатита.
4. Другие: гинекомастия, меноррагия.

*Показания*

Лечение туберкулеза (только при неэффективности других препаратов или их непереносимость больным).

*Противопоказания*

* Острый гастрит.
* Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
* Язвенный колит.
* Цирроз печени и другие заболевания печени в фазе обострения.
* Беременность.
* Индивидуальная непереносимость препарата.
* Возраст до 14 лет.

*Способы применения и дозы*

Протионамид - Внутрь по 0,25 г2-3 раза в день или по 0,5 г 2 раза в день после еды.

Этионамид - Внутрь по 0,25 г 2-3 раза в день после еды.

*Формы выпуска*

Протионамид - Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,25.

Этионамид - Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,25.

Rp.: Tabl. Aethionamidi 0,25 N.50

D.S. Внутрь по 1 таблетке

2 раза в сутки

**АМИНОСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА**

**(ТН: ПАСК, Аквапаск, Миктобин)**

Применяется в клинике с 40-х годов в виде натриевой или кальциевой соли.

Предложена в качестве противотуберкулезного препарата в 1941 г. *(*Bernheim) и в 1946 г. (Lehmann).

*Механизм действия*

Механизм действия до сих пор остается мало изученным.

Предполагается, что ПАСК может ингибировать синтез фолиевой кислоты или же блокировать захват и утилизацию салициловой кислоты и перенос железа, а также блокировать синтез микобактина.

ПАСК действует на микобактерии, находящиеся в состоянии активного размножения, и практически не действует на микобактерии в стадии покоя. Слабо влияет на возбудителя, располагающегося внутриклеточно.

Устойчивость развивается медленно.

Тормозит развитие устойчивости к изониазиду, рифампицину и стрептомицину, а также к другим ПТП.

*Спектр активности*

ПАСК активна только в отношении М. tuberculosis. Не действует на другие микобактерии.

*Фармакокинетика*

* Хорошо всасывается при приеме внутрь, но раздражает слизистую оболочку ЖКТ. Незначительно проникает через ГЭБ.
* Метаболизируется в печени и частично в желудке.
* Экскретируется с мочой. Т ½ - 30 мин.

*Нежелательные реакции*

1. ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, боль в животе.
2. *Аллергические реакции:* сыпь и др.
3. Печень: повышение активности трансаминаз, нарушение синтеза протромбина.
4. Другие: гипокалиемия, агранулоцитоз, гипотиреоз, кристаллурия.

*Показания*

ПАСК используют в случае непереносимости других ПТП или множественной устойчивости микобактерий. Для лечения туберкулеза используют как энтеральные, так и парентеральные пути введения препарата.

*Противопоказания*

* Тяжелые заболевания почек и печени.
* Амилоидоз.
* Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
* Неконтролируемая сердечная недостаточность.
* Индивидуальная непереносимость препарата.
* Беременность.
* Кормление грудью.

*Способы применения и дозы*

1. Внутрь по 2-3 г 3-4 раза в день после еды.
2. Внутривенно капельно по 300-400 мл 3% раствора препарата 5-6 раз в неделю.

*Формы выпуска:* таблетки по 0,5 г и гранулы (1 чайная ложка гранул содержит 2 г натрия парааминосалицилата); порошок для приготовления раствора.

Rp.: Tabl. Ac. aminosalicyliсi 1,0 N.100

D.S. Внутрь по 2 таблетке

4 раза в сутки

Rp.: Gpan. Ac. aminosalicyliсi 4,0 N.10

D.S. Внутрь по 2 пакетика

4 раза в сутки

Rp.: Sol. Ac. aminosalicyliсi 3%-200 ml

D.S. Внутривенно капельно по 200 мл 5 раз в неделю

**ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

Классификация противовирусных препаратов

Противогриппозные препараты:

* Арбидол, римантадин, озельтамивир

Противогерпетические препараты:

* Ацикловир, валцикповир, фамцикловир, идоксуридин

Противоцитомегаловирусные препараты:

* Ганцикловир

Антиретровирусные препараты:

* Зидовудин, саквинавир

Препараты расширенного спектра действия:

* Рибавирин

**ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

1. Интерфероны
2. Индукторы интерферонов
3. Иммуномодуляторы

**ИНТЕРФЕРОНЫ**

(механизм действия)

Усиление экспрессии поверхностных антигенов (увеличение активности фагоцитов)

Индукция лимфоцитов и макрофагов (повышение активности)

Активация гуморального иммунитета

Индукция синтеза ИЛ-1, ИЛ-2 (иммуномодуляторов)

*Препараты интерферона*

1. Сывороточный интерферон
2. Гриппферон
3. Лейкинферон
4. Реаферон
5. Виферон
6. 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

*Индукторы интерферона при ОРВИ*

1. **Амиксин**
2. **Неовир (циклоферон)**
3. **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

*Этиотропная терапия*

Специфическая (вакцины)

Неспецифическая (достигается с помощью интерферонов или иммуномодуляторов)

Химическая (химиопрепараты, подавляющие репродукцию вирусов)

*Механизм действия противовирусных препаратов*

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

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.

**ПРОТИВОГРИППОЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

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

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

**БЛОКАТОРЫ М2-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%.

*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%.

*Механизм действия*

Противовирусный эффект реализуется путем блокирования особых ионных каналов (М2) 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.

*Фармакокинетика*

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%.

Концентрации римантадина в носовой слизи на 50% выше, чем в плазме. Проходят через ГЭБ, плаценту. Амантадин проникает в грудное молоко.

Римантадин примерно на 75 % метаболизируется в печени, выводится почками преимущественно в виде неактивных метаболитов. Амантадин почти не метаболизируется, выводится почками в активной форме.

Период полувыведения амантадина -11-15 ч, у пожилых людей может увеличиваться до 24-29 ч.

Период полувыведения римантадина -1-1,5 сут, при тяжелой почечной недостаточности может увеличиваться до 2-2,5 сут.

*Нежелательные реакции*

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

**Блокаторы М2-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 эпидемии у лиц, относящихся к группам высокого риска по тяжелой форме гриппа:

* пожилым старше 65 л
* взрослым и детям с хронической бронхолегочной, сердечно-сосудистой или почечной патологией,
* сахарным диабетом,
* иммуносупрессией,
* гемоглобинопатиями;
* детям от 6 месяцев до 18 лет, длительно получающим ацетилсалициловую кислоту (высокий риск развития синдрома Рея)
* медицинского персонала.

*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;

***Профилактика гриппа*** взрослым - 50 мг 1 раз в сутки, в течение 6 недель.

**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 появления вирусной инфекции (лихорадка и др.).

*Спектр активности*

Вирусы гриппа А и В.

Частота резистентности клинических штаммов составляет 2%.

*Фармакокинетика*

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.

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%.

*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.

*Показания к применению*

* Лечение гриппа типа А и В у взрослых и детей в возрасте старше 1 года.
* 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).

**УМИФЕНОВИР**

**ТН: 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.

*Спектр противовирусной активности*

Вирусы гриппа А и В.

*Фармакокинетика*

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

*Противопоказания*

Гиперчувствительность, детский возраст (до 2 лет).

*Лечение:*

Грипп, ОРВИ без осложнений: взрослым - 200 мг 4 раза в сутки (каждые 6 ч) - 5 суток;

Грипп, ОРВИ с развитием осложнений (бронхит, пневмония и другие): дети старше 12 лет и взрослым - 200 мг З раза в сутки - 5 суток, затем разовую дозу 1 раз в неделю - 3-4 нед.

Комплексное лечение хронического бронхита, герпетической инфекции 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.

*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.

Rp.: Tabl. Umifenoviri 0,1 N.10

D.S. Внутрь по 2 таблетке

до еды 4 раза в сутки 5 дней

**ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

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

*Механизм действия*

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.

*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.

Для перорального применения используются три препарата: ацикловир, валацикловир и фамцикловир, а в/в вводится только ацикловир.

*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 натощак - 70-80%. В ЖКТ превращается в пенцикловир, который затем фосфорилируется в клетках, пораженных вирусом.

*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 неизмененном 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*

Жжение при нанесении на слизистые оболочки, особенно при вагинальном применении;

флебит при в/в введении.

*Системные*

ЖКТ: боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.

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.

***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.

***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

*Показания*

*Инфекции, вызванные ВПГ 1 и 2 типа:*

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

*Инфекции, вызванные вирусом varicella-zoster:*

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

*Местная терапия*

* Инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванные ВПГ.

***Форма выпуска:***

1. Таблетки 0,2; 0,4 и 0,8. Капсулы 0,2.
2. Суспензия 0,2г/5мл.
3. Порошок для инъекций 0,25; 0,5 и 1,0 в ампулах.
4. Крем 5%; мазь 5%; глазная мазь 3%.
5. ***Взрослые:***
6. 0,2г5 раз в сутки или 0,4 каждые 8 часов в течение 5 дней.

Rp.: Tabl. Acycloviri 0,4 N.10

D.S. Внутрь по 1/2 таблетке

4 раза в сутки

**ПРОТИВОЦИТОМЕГАЛОВИРУСНЫЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ**

**ГАНЦИКЛОВИР**

***Механизм действия***

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

***Спектр активности***

Главное клиническое значение заключается в действии на ЦМВ.

*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.

*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-макрофагапьного 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.

***Показания***

ЦМВ ретинит у пациентов с иммунодефицитом, включая СПИД.

Профилактика ЦМВ инфекции после трансплантации внутренних органов (в/в и внутрь).

Rp.: Gancycloviri 0,5

D.S. Внутривенно капельно,

предварительно растворив

в 10 мл воды для инъекций

добавить к 200 мл 5% декстрозы,

1 раз в день

**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.

***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.

***Спектр активности***

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).

***Фармакокинетика***

1. Биодоступность при приеме внутрь - 45%,
2. При ингаляционном применении высокие концентрации отмечаются в секретах ДП и значительно более низкие - в плазме.
3. Не связывается с белками плазмы крови.
4. Проникает через ГЭБ.
5. *Метаболизируется путем фосфорилирования* в печени, экскретируется преимущественно с мочой.
6. *Период полувыведения* при приеме внутрь однократной дозы - 27-36 ч, при достижении стабильной концентрации - 6 сут.
7. После ингаляционного введения 30-55% выводится с мочой в виде метаболита в течение 72-80 ч.
8. ***Нежелательные реакции***
9. *Гематологические реакции:* анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения, тромбоцитопения. Методы контроля: клинический анализ крови каждые 2 нед.
10. *ЦНС:* астенический синдром, головная боль, бессонница, ощущение усталости, раздражительность.
11. *Местные реакции:* сыпь, раздражение кожи, конъюнктивит (при ингаляционном применении вследствие длительного контакта с препаратом, как у пациентов, так и у медперсонала).
12. *Легкие:* пневмоторакс, диспноэ, бронхоспазм, отек легких, синдром гиповентиляции, апноэ (при ингаляционном введении), ателектаз легкого.
13. *Сердце:* понижение АД, брадикардия, асистолия. Требуется соответствующий клинический и инструментальный контроль.
14. *ЖКТ:* анорексия, тошнота, металлический привкус во рту, боль в животе, метеоризм.
15. *Печень:* гипербилирубинемия.

***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.

***Противопоказания***

*Абсолютные*

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

Rp.: Caps. Ribavirini 0,2

D.t.d. N.10

S. Внутрь по 2 капсулы

2 раза в день

**ЛАМИВУДИН**

Ламивудин является синтетическим аналогом нуклеозида дезоксицитидина.

Был создан как антиретровирусный препарат.

Впоследствии оказалось, что он обладает активностью и в отношении некоторых других вирусов.

***Механизм действия***

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

***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.

***Фармакокинетика***

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

***Нежелательные реакции***

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

***Показания***

Хронический гепатит В.

Лечение и профилактика ВИЧ - инфекции.

***Противопоказания***

Гиперчувствительность к ламивудину.

Беременность.

Кормление грудью.

Rp.: Tabl. Lamivudini 0,15 N.30

D.S. Внутрь по 1 таблетке

2 раза в день

**ИНТЕРФЕРОНЫ**

Группа биологически активных белков, синтезируемых клеткой в процессе защитной реакции.

Интерферон секретируется во внеклеточную жидкость и через рецепторы действует на другие клетки, повышая устойчивость к внутриклеточным микроорганизмам, в первую очередь - вирусам.

Интерфероны не обладают специфичностью и подавляют репликацию различных вирусов.

Основной механизм противовирусного действия интерферона заключается в подавлении синтеза вирусных белков.

Эффекты интерферона - а

* Противовирусный эффект:
* подавление репликации вирусов
* предотвращение инфицирования гепатоцитов
* передача противовирусной активности клеткам
* повышение чувствительности клеток-мишеней к ИФ – а
* Иммуномодулирующий эффект:
* повышение экспрессии HLA I класса
* повышение активности NK-клеток
* стимуляция продукции ИФ - а Т-лимфоцитами
* снижение продукции антител
* ингибиция цитохрома Р450
* Противоопухолевый эффект:
* ингибирование роста опухолевых клеток
* ингибирование онкогенов
* ингибирование ангиогенеза
* Антипролиферативная активность.

***Нежелательные реакции***

*Ранние* (чаще на первой неделе лечения).

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).

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

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

**АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ**

АРП являются основой этиотропной терапии ВИЧ - инфекции.

В настоящее время для терапии ВИЧ-инфекции в России применяют 4 класса АРП:

1. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ *(****НИОТ****):* зидовудин (ZDV), ставудин (D4T), диданозин (DDL), абакавир (ABC), ламивудин (ЗТС), фосфазид (ФАЗТ), тенофовир.
2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ *(****ННИОТ****):* невирапин (NVP), эфавиренц (EFP), делавердин.
3. Ингибиторы протеазы ВИЧ *(****ИП****):* саквинавир (INV, FTV), индинавир (IDV), ритонавир (RTV), нелфинавир (NFV), ампренавир (APV), лопинавир (LPV).
4. Ингибиторы слияния *(****ИС****):* энфувиртид (ENF, Т-20).

**Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ *(НИОТ)***

**Аналоги тимидина**

* зидовудин (ZDV), ставудин (D4T), фосфазид (ФАЗТ)

**Аналог аденина**

* диданозин (DDL)

**Аналог цитидина**

* ламивудин (ЗТС)

**Аналог гуанина**

* абакавир (ABC)

**Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ *(НИОТ)***

**Механизм действия**

* В основе структуры всех НИОТ лежит один из аналогов природного нуклеозида (тимидин, аденин, цитидин или гуанин).
* Под действием соответствующих ферментов препараты метаболизируются с образованием трифосфатов, которые и проявляют фармакологическую активность.
* Зидовудин превращаясь в зидовудина трифосфат имеет сходную структуру с тимидином, в результате происходит ошибочное соединение зидовудина трифосфата с обратной транскриптазой ВИЧ, происходит ингибирование последней. Нарушается в лимфоцитах репликация вирусной ДНК на матрице вирусной РНК.
* НИОТ активны в инфицированных ВИЧ T-клетках и макрофагах, ингибируют ранние стадии жизненного цикла вируса.

**Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ *(ННИОТ):***

**Механизм действия**

ННИОТ подавляет активность ферментов вируса, препятствуют транскрипции вирусной РНК на комплементарной цепочке ДНК и встраиванию последней в геном человека.

ННИОТ в терапевтических концентрациях не ингибируют клеточные ДНК-полимеразы человека.

ННИОТ могут ингибировать ранние стадии жизненного цикла вируса, поэтому активны в отношении остро инфицированных клеток.

**Ингибиторы протеазы ВИЧ *(ИП)***

**Механизм действия**

ИП блокируют активный центр протеазы ВИЧ и нарушают образование белков вирусного капсида.

Препараты этой группы подавляют репликацию ВИЧ, в том числе при резистентности к ингибиторам обратной транскриптазы.

В результате угнетения активности ВИЧ - протеазы формируются незрелые вирусные частицы, неспособные к инфицированию других клеток.

**10. Рекомендуемая литература по теме**

**Основная литература**

1.Фармакология: учебник / Д. А. Харкевич. - 10- изд., испр., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с. : ил. - ISBN 5-9704156-8-5: 450.00

2.Фармакология [Электронный ресурс]: учебник / Д. А. Харкевич. - 11- изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.

**Дополнительная литература**

3. Фармакология : учеб. для вузов / ред. Р. Н. Аляутдин. - 4-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 826 с : ил. + CD.: 1250.00

4. Регистр лекарственных средств России : Энциклопедия лекарств : ежегод. сб. Вып. 22. 2014 / гл. ред. Г. Л. Вышковский. - М. : ВЕДАНТА, 2013. - 1428 с. - (РЛС). - ISBN 4650059080728 : 1000.00

5. Энциклопедия взаимодействий лекарственных препаратов / ред. Г. Л. Вышковский, Е. Г. Лобанова. - М. : ВЕДАНТА, 2013. - 1360 с. - (РЛС). - ISBN 9785990457737: 1200.00

6. Фармакология с общей рецептурой [Электронный ресурс] : учеб. пособие / В. В. Майский, Р. Н. Аляутдин. - 3-е изд., доп. и перераб. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 240 с. : ил.

7. Фармакология [Электронный ресурс]: учебник / Д. А. Харкевич. - 11- изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.

8. Фармакология. Курс лекций [Электронный ресурс] : учеб. пособие / А. И. Венгеровский. - 4-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.

9. Фармакология. Тестовые задания [Электронный ресурс] : учеб. пособие / ред. Д. А. Харкевич. - 3-е изд., испр. и перераб. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.

10. Фармакология. Руководство к лабораторным занятиям [Электронный ресурс] : учеб. пособие / ред. Д. А. Харкевич. - 5-е изд. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012.

11. Основы фармакологии [Электронный ресурс] : учеб. для вузов / Д. А. Харкевич. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.

12. Фармакология [Электронный ресурс] : учеб. пособие / В. С. Чабанова. - 4-е изд., испр. и доп. - Минск : Выш. шк., 2013.

**Электронные ресурсы:**

1. Инструкции к лекарственным препаратам (http://www.grls.rosminzdrav.ru);

2. Стандарты медицинской помощи (ttps://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/stranitsa-983);

3. Методические рекомендации Фармакотерапия хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной медицинской помощи в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях (https://www.rosminzdrav.ru/voprosy-obezbolivaniya);

4. Книги, практические рекомендации, методические пособия по применению противомикробных лекарственных средств (http://www.antibiotic.ru/library.php);

5. Основные сведения по фармакогенетике (https://www.pharmgkb.org/);

6. Информационная база о лекарственных препаратах (http://www.drugs.com).