

УДК 615.2/.3.03:37

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ДЛЯ ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ

Арльт А.В., Куянцева А.М., Сергиенко А.В., Лысенко Т.А., Савенко И.А.,
Зацепина Е.Е., Саркисян К.Х., Ивашев М.Н.

ГБОУ ВПО «Пятигорская ГФА» Минздравсоцразвития России, Пятигорск e-mail: ivashev@bk.ru

В настоящей статье представлен материал, который отражает классификацию антиретровирусных лекарственных средств, применяемых при синдроме приобретенного иммунодефицита и ВИЧ – ассоциированных заболеваниях. Дана классификация и краткая характеристика препаратов, которые назначают при кожных поражениях, вызванных различными микроорганизмами в условиях пониженного функционирования иммунологических реакций. Материал, представленный в статье, преподается на практических занятиях по клинической фармакологии для студентов Пятигорской государственной фармацевтической академии.

Ключевые слова: клиническая фармакология, образовательный процесс

CLINICAL PHARMACOLOGY OF MEDICINES, FOR THERAPY HIV INFECTION IN EDUCATIONAL PROCESS

Arlt A.V., Kuyantseva A.M., Sergienko A.V., Lysenko T.A., Savenko I.A.,
Zatsepina E.E., Sarkisyan K.H., Ivashev M.N.

Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy, Pyatigorsk, e-mail: ivashev@bk.ru

In the present article the material which reflects classification of the anti-retrovirus medicines applied at acquired immunodeficiency syndrome and HIV – the associated diseases is presented. Classifications and the short characteristic of preparations which appoint at the skin defeats caused by various microorganisms in the conditions of lowered functioning of immunological reactions are given. The material presented in article, is taught on a practical training on clinical pharmacology for students of Pyatigorsk state pharmaceutical academy.

Keywords: clinical pharmacology, educational process

В образовательном процессе студентов очного и заочного отделения Пятигорской государственной фармацевтической академии на кафедре клинической фармакологии уделяется должное внимание лекарственным средствам, которые применяются для подавления вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) при синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД) и ВИЧ-ассоциированных заболеваний. Различают два типа возбудителя ВИЧ-1 и ВИЧ-2, которые вызывают у человека одинаковые клинические проявления. Время между заражением и появлением клинической симптоматики СПИДа составляет в среднем 10 лет. Поражение иммунной системы приводит к нарушению функций большинства органов и систем человеческого организма, что показано в эксперименте и клинике [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

Средства для лечения СПИДа (также называемые антиретровирусные препараты) используются для того, чтобы контролировать репликацию ВИЧ и замедлять развитие ВИЧ-ассоциированных заболеваний. Большинство препаратов для лечения ВИЧ-инфекций по классификации АТХ относятся к группе – «Противовирусные препараты для системного применения».

Классификация антиретровирусных препаратов

1. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы: абакавир, диданозин, заль-

цитабин, зидовудин, имтрицитабин, ламивудин, ставудин, тенофовир.

2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы: делавирдин, невирапин, эфавиренз (ифавиренц).

3. Ингибиторы протеазы: ингибиторы протеазы блокируют фермент протеазу вируса, который расщепляет полипротеины Gag-Pol на отдельные белки. При её подавлении нарушается созревание вирусной мРНК, в результате чего образуются вирусные частицы, не способные заражать новые клетки: ампренавир, атазанавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, фосампренавир.

4. Ингибиторы проникновения: процесс проникновения ВИЧ в лимфоцит CD4, состоит из трёх основных этапов:

а) прикрепление ВИЧ к рецептору – молекуле CD4 (точка приложения для ингибиторов прикрепления);

б) взаимодействие ВИЧ с корецепторами (точка приложения для блокаторов корецепторов);

в) слияние ВИЧ с лимфоцитом (точка приложения для ингибиторов слияния).

Представитель этого класса – энфувиртид (инфувиртид).

Одним из грозных осложнений СПИДа является поражение главного защитного барьера организма – кожного покрова. Кожные заболевания у ВИЧ-инфицированных

до развития иммунодефицита протекают типично и не требуют специальных методов лечения. С развитием же иммунодефицита их клиника и течение изменяются, в связи, с чем возникают не только трудности в диагностике, но и в лечении дерматоза.

Себорейный дерматит является одним из наиболее частых проявлений СПИДа и обычно начинается до развития других симптомов. Процесс начинается с появления зудящих эритематозных пятен, покрытых жирными и гиперкератотическими чешуйками и корками серо-желтого цвета в области лица, волосистой части головы, паховых складок и разгибательных поверхностей верхних конечностей. При СПИДе процесс может принять генерализованный характер или распространиться на весь кожный покров в виде зудящих эритематозных фолликулярных бляшек. В большинстве случаев возбудителем являются грибы, которые в первую очередь поражают кожные покровы при снижении иммунологических реакций.

Противогрибковые средства можно классифицировать по следующим параметрам:

– По происхождению противогрибковых препаратов: природные или синтетические.

– По спектру и механизму действия.

– По противогрибковому эффекту: фунгицидные и фунгистатические.

– По показаниям к применению: для лечения местных или системных грибковых заболеваний.

– По способу приема: для приема внутрь, для парентерального введения, для наружного применения.

Классификация противогрибковых препаратов по химической структуре:

1. Противогрибковые препараты из группы полиеновых антибиотиков: амфотерицин В, леворин, микогефтин, натамицин, нистатин.

2. Противогрибковые препараты из группы производных имидазола: бифоназол, бутконазол, изоконазол, кетоконазол, клотримазол, миконазол, оксиконазол, эконазол.

3. Противогрибковые препараты из группы производных триазола: вориконазол, итраконазол, флуконазол.

4. Противогрибковые препараты из группы аллиламинов (производные N-метилнафталина): нафтифин, тербинафин.

5. Эхинокандины: каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин.

6. Препараты других групп: гризеофульвин, аморолфин, циклопирокс, флуцитозин, хлорнитрофенол, калия йодид.

Классификация противогрибковых препаратов по показаниям к применению:

1. Средства, применяемые при лечении заболеваний, вызванных патогенными грибами:

– При системных или глубоких микозах (кокцидиоидомикоз, паракокцидиоидомикоз, гистоплазмоз, криптококкоз, бластомикоз):

1) антибиотики – амфотерицин В, микогефтин;

2) производные имидазола – миконазол, кетоконазол (низорал);

3) производные триазола – итраконазол, флуконазол (дифлюкан);

– При эпидермомикозах (дерматомикозах):

1) производные N-метилнафталина – тербинафин (ламизил), нафтифин;

2) антибиотики – гризеофульвин;

3) производные триазола – итраконазол (орунгал);

4) производные нитрофенола – нитрофунгин;

5) препараты йода – раствор йода спиртовой, калия йодид;

6) производные имидазола – клотримазол, кетоконазол (низорал), изоконазол (травоген);

7) препараты других групп – мазь «Цинкудан», мазь «Ундецин», микосептин, хлорнитрофенол.

2. Средства, применяемые при лечении заболеваний, вызванных условно-патогенными грибами (кандидомикоз):

1) антибиотики – нистатин, леворин, амфотерицин В;

2) производные имидазола – миконазол, клотримазол;

3) бис-четверичные аммониевые соли – декамин;

4) производные триазола – флуконазол (дифлюкан);

5) производные N-метилнафталина – тербинафин (ламизил), нафтифин.

При лечении наиболее часто применяют местно кетоконазол. Фармакологическое действие – противогрибковое, фунгистатическое, фунгицидное, антиандрогенное. Препарат тормозит синтез эргостерола, триглицеридов и фосфолипидов, необходимых для синтеза клеточной стенки грибов (грибки теряют способность к образованию нитей и колоний), нарушает проницаемость клеточной стенки. Препарат активен в отношении дерматофитов, дрожжеподобных грибов рода *Candida* и плесневых грибов, возбудителей системных микозов. Фармакокинетика: при приеме внутрь хорошо всасывается (особенно в кислой среде желудка). Биодоступность находится в прямой зависимости от величины принятой дозы. Максимальная концентрация в крови достигается через 2 ч. Связывается с белками

ми, эритроцитами. Способен проникать в спинномозговую жидкость. Подвергается окислительному О-дезоксигированию, окислительной деградации и ароматическому гидроксигированию. Период полувыведения составляет 2–4 ч. Выделяется в неизменном виде и в виде неактивных метаболитов, за 4 суток выводится 70% принятого количества (57% – с фекалиями, 13% – с мочой). При наружном применении практически не всасывается. Применение: поражения кожи, волос и ногтей, вызванные дерматофитами и/или дрожжами (дерматофитоз, онихомироз, кандидозная паронихия, разноцветный лишай, фолликулит, трихофитии), микозы кишечника, микозы глаз, кожный лейшманиоз, себорейный дерматит, вызванный грибами, системные микозы (кандидоз, паракокцидиомикоз, гистоплазмоз, кокцидиомикоз, бластомикоз), грибковый сепсис, вагинальный кандидоз (острый и хронический рецидивирующий); микозы у больных с иммунодефицитом (профилактика). Противопоказания: гиперчувствительность, острые заболевания печени, беременность, кормление грудью.

Вирусные поражения кожных покровов встречаются при инфицировании ВИЧ часто, и активизируется, как правило, вирус герпеса. Герпесвирус может проявлять и усиливать субклиническую ВИЧ-инфекцию. Герпетическая инфекция может иметь атипичную клинику и персистирующее тяжелое течение. Сыпь часто имеет десиминированный характер и без лечения приводит к формированию хронических язв во рту, на лице, в области половых органов. Опоясывающий лишай может быть ранним симптомом СПИДа у лиц, принадлежащих к группе риска. Следует учитывать потенциальную воздушно-капельную передачу *varicella* и *herpes zoster*, особенно в помещениях, где большая часть больных иммуносупрессивна. При вирусных поражениях кожи у лиц, инфицированных ВИЧ, используют наиболее часто ацикловир. В классификации противовирусных средств ацикловир занимает определенное место, которое следует знать студентам для определения показаний к применению и механизма действия, особенно при комбинированном назначении лекарственных средств. Существует несколько классификаций противовирусных средств, некоторые приведены ниже.

Классификация противовирусных препаратов в зависимости от направленности эффекта:

ДНК-содержащие вирусы:

1. Вирус простого герпеса – ацикловир, видарабин, вилацикловир, трифлуридин, фоскарнет.

2. Цитомегаловирус – ганцикловир, фоскарнет.

3. Вирус опоясывающего лишая и ветряной оспы – ацикловир, фоскарнет.

4. Вирус натуральной оспы – метисазон.

5. Вирус гепатитов В и С – интерфероны.

РНК-содержащие вирусы:

1. Вирус иммунодефицита человека – зидовудин (классификация антиретровирусных средств представлена выше).

2. Вирус гриппа типа А – мидантан, ремантадин.

3. Вирус гриппа типов А и В – арбидол.

4. Респираторно-синцитиальный вирус – рибамидил.

Классификация противовирусных препаратов по происхождению:

1. Производные пурина и пиримидина – зидовудин, ацикловир, видарабин, ганцикловир, трифлуридин, идоксуридин.

2. Производные липидов – саквинавир.

3. Производные адамантана – адапромин, мидантан, ремантадин.

4. Производные ладолкарболовой кислоты – фоскарнет.

5. Производные тиосемикарбазона – метисазон.

6. Противовирусные препараты растительного происхождения – флакозид, алпизарин, хелепин, мегосин, госсипол.

7. Препараты, продуцируемые клетками макроорганизма – интерферон лейкоцитарный, интерферон альфа, интерферон бета.

8. Интерфероногены – криданомод, тилорон, полудан, арбидол, неовир.

9. Вакцины и сыворотки: **вакцины** содержат живые, ослабленные и убитые вирусы, которые способствуют образованию специфических антител (корь, грипп, оспа, полиомиелит и др.). Применяют для профилактики заболеваний в плановом порядке. **Сыворотки** содержат готовые антитела для борьбы с вирусом (получают иммунизацией животных и доноров). Применяют экстренно (профилактически и терапевтически) в случае опасности развития заболеваний при контакте с больным животным или человеком (бешенство, геморрагическая лихорадка, энцефалиты клещевые).

Ацикловир является синтетическим аналогом пуриновых нуклеозидов. После поступления в инфицированные клетки, содержащие вирусную тимидинкиназу, ацикловир фосфорилируется и превращается в ацикловира монофосфат, который под влиянием клеточной гуанилаткиназы преобразуется в дифосфат, и затем под действием нескольких клеточных ферментов – в трифосфат. Ацикловира трифосфат взаимодействует с вирусной ДНК-полимеразой, включается в цепочку вирусной ДНК, вызывает

обрыв цепи и блокирует дальнейшую репликацию вирусной ДНК без повреждения клеток хозяина. При длительном лечении или повторном применении ацикловира у больных с выраженным иммунодефицитом развивается устойчивость вирусов к ацикловиру. В большинстве клинических изолятов, полученных от ацикловир-резистентных больных, обнаруживается относительный дефицит вирусной тимидинкиназы, либо нарушение структуры вирусной тимидинкиназы или ДНК-полимеразы. При герпесе ацикловир предупреждает образование новых элементов сыпи, снижает вероятность кожной диссеминации и висцеральных осложнений, ускоряет образование корок, снижает боль в острой фазе опоясывающего герпеса. Оказывает иммуностимулирующее действие. При приеме внутрь ацикловир частично абсорбируется из кишечника, биодоступность – 20% (15–30%), не зависит от лекарственной формы, снижается с увеличением дозы; пища не оказывает значимого влияния на всасывание ацикловира. Связывание с белками низкое (9–33%). Проходит через гемато-энцефалический барьер, плацентарный барьер, обнаруживается в грудном молоке. Хорошо проникает в органы, ткани и жидкости организма, включая головной мозг, почки, печень, легкие, водянистую влагу, слезную жидкость, кишечник, мышцы, селезенку, матку, слизистую оболочку и секрет влагалища, сперму, спинно-мозговую жидкость, содержимое герпетических пузырьков. Наиболее высокие концентрации обнаруживаются в почках, печени и кишечнике. Концентрация в спинно-мозговой жидкости составляет 50% таковой в плазме крови. Ацикловир метаболизируется в печени под действием алкоголь- и альдегиддегидрогеназы и, в меньшей степени, альдегидоксидазы в неактивные метаболиты. Основной путь выведения через почки путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. При приеме внутрь в неизменном виде выводится примерно 14%, при внутривенном введении 45–79%. Основной метаболит, обнаруживаемый в моче – 9-карбокситоксиметилгуанин. Период полувыведения при приеме внутрь у взрослых – 2,5–3,3 часа. Период полувыведения при внутривенном введении: у взрослых – 2,9 ч, у детей и подростков от 1 года до 18 лет – 2,6 ч, у детей в возрасте до 3 месяцев – 3,8 ч (при введении внутривенно капельно 10 мг/кг в течение 1 ч 3 раза в сутки). Показания к применению: первичные и рецидивирующие инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванные вирусом простого герпеса (типа 1 и 2), включая генитальный герпес,

герпетические поражения у больных иммунодефицитом (лечение и профилактика); опоясывающий лишай, ветряная оспа. Так как, ацикловир часто применяется в клинической практике следует учитывать следующие побочные явления, возникающие при курсовом назначении: анорексия, тошнота и/или рвота, диарея, боль в животе; головокружение, признаки энцефалопатии (спутанность сознания, галлюцинации, судороги, тремор, кома), делирий, угнетенное состояние или психоз (неврологические нарушения обычно наблюдаются у пациентов с предрасполагающими состояниями); недомогание, головная боль, головокружение, агитация, сонливость; анемия, нейтропения/нейтрофилия, тромбоцитопения, тромбоцитоз, лейкоцитоз, гематурия, гемолиз, снижение давления: транзиторное повышение уровня азота мочевины в крови и уровня креатинина в сыворотке крови.

СПИД-ассоциированная саркома Капоши клинически проявляется широко распространенными элементами на коже и слизистой оболочке. Клиника представлена овальными синюшно-фиолетовыми инфильтратами, на туловище, голове и шее. Характерна генерализованная полилимфоденопатия. Наиболее часто применяют альфа-интерферон. Фармакологическое действие – противовирусное, иммуномодулирующее, противоопухолевое, антипролиферативное. Препятствует вирусному инфицированию клеток, изменяет свойства клеточной мембраны, предотвращает адгезию и проникновение вируса внутрь клетки. Иницирует синтез ряда специфических ферментов, нарушает синтез вирусной РНК и белков вируса в клетке. Изменяет цитоскелет мембраны клетки, метаболизм, предотвращая пролиферацию опухолевых клеток. Оказывает модулирующее влияние на синтез некоторых онкогенов, приводящее к нормализации неопластической трансформации клеток и ингибированию опухолевого роста. Стимулирует процесс презентации антигена иммунокомпетентным клеткам, модулирует активность киллеров, участвующих в противовирусном иммунитете. При внутримышечном введении скорость абсорбции из места введения неравномерна. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови составляет 4–8 ч. В системном кровотоке распространяется 70% введенной дозы. Период полувыведения – 4–12 ч (зависит от вариабельности абсорбции). Выводится в основном почками путем клубочковой фильтрации. Применение вещества интерферон альфа: волосатоклеточный лейкоз, хронический миелолейкоз, вирусный гепатит В, вирус-

ный активный гепатит С, первичный (эссенциальный) и вторичный тромбоцитоз, переходная форма хронического гранулоцитарного лейкоза и миелофиброза, множественная миелома, рак почки; связанная со СПИДом саркома Капоши. Противопоказания: гиперчувствительность, тяжелые заболевания сердца (в т.ч. в анамнезе), острый инфаркт миокарда, выраженные нарушения функции печени, почек или системы кроветворения, эпилепсия и/или другие нарушения функций нервной системы; хронический гепатит на фоне декомпенсированного цирроза печени; хронический гепатит у больных, получающих или незадолго до этого получавших терапию иммунодепрессантами. Побочные действия: вялость, лихорадка, озноб, потеря аппетита, мышечные боли, головная боль, боли в суставах, потливость, тошнота, рвота, изменение вкусовых ощущений, сухость во рту, потеря массы тела, диарея, боли в животе, запоры, метеоризм, повышенная перистальтика, изжога, нарушение функции печени, гепатит, головокружение, расстройства зрения, ишемическая ретинопатия, депрессия, сонливость, нарушение сознания, нервозность, нарушение сна, кожные аллергические реакции (сыпь, зуд).

Список литературы

1. Арльт А.В. Фармакологическая активность новых веществ и препаратов в эксперименте / А.В.Арльт [и др.] // *International Journal on Immunorehabilitation* (Международный журнал по иммунореабилитации). – 2009. – Т. 11. – №1. – С. 142–142.
2. Бондаренко Д.А. Моделирование патологических состояний кожи у крыс и мышей / Д.А. Бондаренко [и др.] // *Цитокины и воспаление*. – 2010. – Т.9. – № 4. – С. 28–31.
3. Дугин С.Ф. Исследование роли нейро – гуморальных систем в патогенезе экспериментальной хронической сердечной недостаточности / С.Ф. Дугин, Е.А. Городецкая, М.Н. Ивашев, А.Н. Крутиков // *Информационный бюллетень РФФИ*. – 1994. – Т.2. – №4. – С. 292.
4. Ивашев М.Н. Антигипоксический эффект производного фенотиазина МИКС-8 / М.Н. Ивашев, Г.В. Масликова, К.Х. Саркисян // *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики*. Серия: Естественные и технические науки. – 2012. – №2. – С. 74–76.
5. Ивашев М.Н. Особенности кардиогемодинамики при применении золетила у лабораторных животных / М.Н. Ивашев [и др.] // *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. – 2012. – №4(123). – Вып. 17/1. – С. 168–171.
6. Масликова Г.В. Роль селена и его соединений в терапии цереброваскулярных заболеваний / Г.В. Масликова, М.Н. Ивашев // *Биомедицина*. – 2010. – №3. – С. 94–96.
7. Савенко И.А. Фармакологическое исследование влияния когитума на моделированную патологию желудка крыс / И.А. Савенко, А.В. Крищенко, А.В. Сергиенко, М.Н. Ивашев // *Биомедицина*. – 2010. – № 5. – С. 123–125.
8. Саркисян К.Х. Фармакотерапия аритмий / К.Х. Саркисян, М.Н. Ивашев // *Новая аптека*. Аптечный ассортимент. – 2009. – № 8. – С. 43–45.
9. Сергиенко А.В. Фармакологическое изучение алфлутопа, как хондропротектора в эксперименте / А.В. Сергиенко, М.Н. Ивашев // *Научно-практическая ревматология*. – 2004. – №2. – С. 140.
10. Сергиенко А.В. Влияние метронидазола и ликопида на экспериментальное воспаление / А.В. Сергиенко, М.У. Алиева, К.Т. Сампиева, М.Н. Ивашев // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2009. – №8. – С. 68–74.