

РІЗНІ АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ АГЕНТИ

Фідаксоміцин – відносно новий препарат, який спочатку був відкритий в актиноміцетів. Він інгібує бактеріальну РНК-полімеразу. Препарат не використовують для лікування системних інфекцій, оскільки погано всмоктується з кишок, але можна призначати при лікуванні інфекцій *C. difficile*.

МЕТРОНІДАЗОЛ

Метронідазол був синтезований як протипро-тозойний засіб (див. розд. 55), але він також активний проти анаеробних бактерій, таких як *Bacteroides*, *Clostridia* spp. і деяких стрептококів. Метронідазол ефективний у терапії *псевдомембранозного коліту*, а також відіграє важливу роль при лікуванні серйозних анаеробних інфекцій (наприклад, сепсису, вторинного до захворювання кишок). Він справляє дію, подібну до дисульфіраму (див. розд. 50), тому пацієнти повинні уникати вживання алкоголю під час приймання метронідазолу.

НІТРОФУРАНТОЇН

Нітрофурантоїн – синтетична сполука, активна проти ряду грампозитивних та грамнегативних організмів. Розвиток резистентності в чутливих організмів відбувається рідко, і немає перехресної резистентності. Його механізм дії, ймовірно, пов'язаний з його здатністю пошкоджувати бактеріальну ДНК.

Метанамін має подібну з нітрофурантоїном клінічну цінність, а також схожі побічні ефекти. Препарат чинить свою дію після повільного перетворення (у кислій сечі) у формальдегід.

▼ **Фармакокінетичні аспекти.** Нітрофурантоїн вживають усередину, він швидко і повністю всмоктується з травного тракту і так само швидко виводиться нирками. Його застосування обмежується лікуванням інфекцій сечових шляхів.

Небажані ефекти. Порушення з боку травного тракту трапляються відносно часто, і можуть виникати реакції гіперчутливості з боку шкіри та кісткового мозку (наприклад лейкопенія). Також повідомлялося про гепатотоксичність та периферичну нейропатію.

АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНІ АГЕНТИ

Основними мікобактеріальними інфекціями в людини є туберкульоз та лепра (проказа), хронічні інфекції, спричинені відповідно *Mycobacterium tuberculosis* та *M. leprae*. Іншою мікобактеріальною інфекцією є *M. avium-intracellulare* (насправді два організми), яка може зумовити інфікування в деяких хворих на СНІД. Мікобактерії можуть виживати всередині макрофагів після фагоцитозу, якщо ці клітини не «активуються» цитокінами, виробленими Т-хелперними (Th) 1 лімфоцитами (див. розд. 7 та 19). Лікарські засоби в цьому па-

раграфі зазвичай розглядаються окремо, оскільки деякі з них є специфічними для мікобактерій або використовуються лише для лікування цих інфекцій з інших причин.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Протягом століть туберкульоз був серйозною смертельною хворобою, але застосування наприкінці 1940-х років **стрептоміцину**, а потім – **ізоніазиду**, а в 1960-х роках – **рифампіцину** та **етамбутолу** революціонізувало терапію, і туберкульоз став розглядатися як стан, який легко піддається лікуванню. На жаль, це більше не відповідає дійсності. У наш час поширені штами з підвищеною вірулентністю або проявом стійкості до багатьох препаратів (Bloom і Small, 1998), і туберкульоз спричиняє більшу смертність, ніж будь-який інший одиничний збудник, навіть якщо рівень інфекції повільно знижується. Було підраховано, що 1/3 населення світу (2 млрд осіб) є носіями туберкульозної палички, у 10 % з них виникне захворювання на певному етапі їхнього життя. За оцінками ВООЗ, у 2015 р. 10,4 млн осіб (зокрема 1 млн дітей) захворіли на цю хворобу, а близько 1,8 млн померли в результаті інфекції. Тривожно, що майже пів мільйона людей захворіли на туберкульоз, стійкий проти багатьох лікарських засобів. Країни Африки та Азії, що перебувають за межею бідності, несуть на собі основний тягар хвороби, частково через зловисну синергію між мікобактеріями (наприклад, *M. tuberculosis*, *M. avium-intracellulare*) та ВІЛ. Останні інфекції збільшують ризик захворіти на туберкульоз у 20–30 разів, а близько 1/4 ВІЛ-асоційованих смертей спричинені туберкульозом.

Лікування проводять препаратами першої лінії: **ізоніазидом**, **рифампіцином**, **рифабутинном**, **етамбутолом** та **піразинамідом**. До препаратів другої лінії належать **капреоміцин**, **циклосерин**, **стрептоміцин** (зараз рідко використовуються у Великій Британії), **кларитроміцин** та **ципрофлоксацин**. Їх призначають для лікування інфекцій, які, ймовірно, є стійкими до препаратів першої лінії, або коли від першої лінії доводиться відмовитися через побічні ефекти. Два новіші лікарські засоби – **бедаквілін** та **деламанід** – нещодавно були застосовані під час протитуберкульозної терапії інфекції з множинною лікарською резистентністю, зазвичай разом з іншими препаратами.

Щоб зменшити ймовірність появи стійких організмів, обов'язковою є комбінована медикаментозна терапія. Зазвичай вона включає:

- початкову фазу лікування (близько 2 міс.) комбінацією ізоніазиду, рифампіцину та піразинаміду (плюс етамбутол за підозри, що організм резистентний);
- другу, продовжувальну фазу (близько 4 міс.) терапії ізоніазидом та рифампіцином. Тривале

лікування необхідне пацієнтам з менінгітом, ураженням кісток/суглобів або інфекцією, стійкою до лікарських засобів.

ІЗОНІАЗІД

Антибактеріальна активність ізоніазиду обмежена мікобактеріями. Він зупиняє ріст мікроорганізмів (тобто є бактеріостатичним), але також може вбивати бактерії, що поділяються. Він вільно проникає в клітини ссавців і, отже, ефективний проти внутрішньоклітинних організмів. Ізоніазид є проліками, які активуються бактеріальними ферментами, перш ніж він зможе виявляти свою інгібувальну активність у синтезі міколевих кислот, важливих складових клітинної стінки, властивих мікобактеріям.

Можлива наявність резистентності до препарату, що є вторинною в разі зменшення проникнення в бактерію, але перехресної резистентності до інших туберкульозних препаратів не виникає.

▼ **Фармакокінетичні аспекти.** Ізоніазид легко всмоктується з травного тракту і широко розподіляється по тканинах та рідинах організму, включаючи спинномозкову рідину. Важливим моментом є те, що він добре проникає в «казеозні» туберкульозні ураження (тобто некротичні ураження з консистенцією, подібною до сиру). Метаболізм, який включає ацетилювання, залежить від генетичних факторів, які визначають, чи є людина повільним або швидким ацетилювателем препарату (див. розд. 12), при цьому повільні інактиватори мають кращу терапевтичну відповідь. Період напіввиведення у повільних інактиваторів становить 3 год, а у швидких інактиваторів – 1 год. Ізоніазид виводиться із сечею частково у незміненому вигляді, а частково – в ацетилюваній або по-іншому інактивованій формі.

Небажані ефекти залежать від дози і виникають у близько 5 % людей, найчастіше відзначаються алергійні висипи на шкірі. Повідомлялося про інші побічні реакції, зокрема гарячку, гепатотоксичність, гематологічні зміни, симптоми артриту та васкуліт. Побічні ефекти, що впливають на центральну або периферичну нервову систему, є переважно наслідками дефіциту піридоксину і часто виникають у пацієнтів з недостатнім харчуванням, яке не доповнюється додатковим вживанням цього вітаміну. Ізоніазид може спричинити гемолітичну анемію в осіб з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, а також зменшує метаболізм протиепілептичних засобів **фенітоїну**, **етосуксिमіду** та **карбамазепіну**, що призводить до збільшення плазмової концентрації та токсичності цих препаратів.

РИФАМПІЦИН

Рифампіцин (також його називають **рифампіном**) діє шляхом зв'язування та інгібування ДНК-залежної РНК-полімерази в прокаріотичних, але не в еукаріотичних клітинах (розд. 51). Це один з найактивніших відомих протитуберкульозних агентів, а також він ефективний проти прокази та більшості грампозитивних і грамнегативних бактерій. Він потрапляє у фагоцитарні клітини і знищує внутрішньоклітинні туберкульозні палички. Резистентність може швидко виникати в одноетапному процесі, при якому хромосомна

мутація змінює свою мішень на мікробній ДНК-залежній РНК-полімеразі (див. розд. 51).

▼ **Фармакокінетичні аспекти.** Рифампіцин вживають перорально, він широко розподіляється в тканинах та рідинах організму (включаючи спинномозкову рідину), зумовлюючи помаранчевий відтінок слини, мокротиння, сліз та поту. Частково виводиться із сечею, частково з жовчю, частина проходить enteroгепатичний цикл. Метаболіт зберігає антибактеріальну активність, але не так добре всмоктується із травного тракту. Період напіввиведення становить 1-5 год і менше під час лікування через індукцію печінкових мікросомальних ферментів.

Небажані ефекти виникають відносно рідко. Найчастіше відзначаються висипи на шкірі, гарячка та порушення функцій травного тракту. Повідомлялося про пошкодження печінки з жовтяницею, яке виявилось смертельним у дуже незначній частині пацієнтів, тому перед початком лікування слід оцінити функцію печінки. Рифампіцин індукує ферменти метаболізму печінки (розд. 11), посилює деградацію варфарину, глюкокортикоїдів, наркотичних анальгетиків, пероральних протидіабетичних препаратів, **дапсону** та естрогенів, останнє призводить до неефективності пероральної контрацепції.

ЕТАМБУТОЛ

Етамбутол не впливає на інші організми, крім мікобактерій. Він поглинається бактеріями і виявляє бактеріостатичний ефект через 24 год, ймовірно, пригнічуючи синтез клітинної стінки мікобактерій. Резистентність швидко виникає, якщо препарат застосовувати окремо.

▼ **Фармакокінетичні аспекти.** Етамбутол вживають всередину, він добре всмоктується. Препарат може досягати терапевтичних концентрацій у спинномозковій рідині при туберкульозному менінгіті. У крові він поглинається еритроцитами і повільно вивільняється. Етамбутол частково метаболізується і виводиться із сечею.

Небажані ефекти розвиваються рідко, найбільш значущим з них є неврит зорового нерва, який залежить від дози і частіше виникає при зниженні функції нирок. Це призводить до порушення зору, що спочатку виявляється нерозпізнанням червоно-зеленого кольору, що прогресує до зниження гостроти зору. Перед та під час тривалого лікування слід контролювати колірний зір.

ПІРАЗИНАМІД

Піразинамід неактивний при нейтральному рН, але туберкулостатичний при кислий рН. Він ефективний проти внутрішньоклітинних організмів у макрофагах, оскільки після фагоцитозу організми містяться у фаголізосомах, де рН низький. Препарат, ймовірно, пригнічує синтез бактеріальних жирних кислот. Резистентність виникає досить легко, але перехресна резистентність до ізоніазиду не відзначається.

▼ **Фармакокінетичні аспекти.** Препарат добре всмоктується після перорального вживання і широко розподіляється, проникаючи в мозкові оболони. Виводиться препарат через нирки переважно шляхом клубочкової фільтрації.

Небажані ефекти включають подагру, яка пов'язана з високими концентраціями уратів плазми. Також

повідомлялось про розлади функції травного тракту, нездужання та гарячку. Раніше було проблемою виникнення серйозних ушкоджень печінки внаслідок застосування високих доз, в наш час це менш імовірно внаслідок менших доз/коротших курсів лікування; проте перед початком лікування слід оцінити функцію печінки.

Протитуберкульозні препарати



Щоб уникнути появи резистентних організмів, застосовують комплексну терапію (спочатку три лікарських засоби, потім – режим з двома препаратами).

Препарати першої лінії

- **Ізоніазид** знищує активно зростаючі мікобактерії всередині клітин-хазяїнів. При пероральному застосуванні він проникає в некротичні ураження, а також у спинномозкову рідину. «Повільні ацетилятори» (генетично зумовлені) мають добру відповідь. Для ізоніазиду характерна мала токсичність. Дефіцит піридоксину збільшує ризик нейротоксичності. Відсутня перехресна резистентність до інших агентів.
- **Рифампіцин** – потужний перорально активний препарат, що пригнічує мікобактеріальну РНК-полімеразу. Він проникає в спинномозкову рідину. Побічні ефекти виникають рідко (але може бути серйозне ураження печінки). Він індукує печінкові ферменти, що метаболізують лікарські засоби. Резистентність може розвиватися швидко.
- **Етамбутол** пригнічує ріст мікобактерій. Препарат вживають перорально, може проникати в спинномозкову рідину. Побічні ефекти трапляються рідко, але може виникнути неврит зорового нерва. Резистентність може розвиватися швидко.
- **Піразинамід** справляє протитуберкульозну дію проти внутрішньоклітинних мікобактерій. При пероральному застосуванні він проникає у спинномозкову рідину. Резистентність може розвиватися швидко. Побічні ефекти включають збільшення уратів у плазмі крові й токсичність щодо печінки при застосуванні високих доз.

Препарати другої лінії

- **Капреоміцин** уводять внутрішньом'язово. Побічні ефекти включають пошкодження нирок і слухового нерва.
- **Циклосерин** – засіб широкого спектра дії. Він пригнічує ранню стадію синтезу пептидогліканів. У разі перорального застосування він проникає в спинномозкову рідину. Побічні ефекти переважно відзначаються з боку ЦНС.
- **Стрептоміцин**, аміноглікозидний антибіотик, пригнічує синтез бактеріального білка. Його вводять внутрішньом'язово. Побічними ефектами є ототоксичність (переважно вестибулярна) та нефротоксичність.

КАПРЕОМІЦИН

Капреоміцин – пептидний антибіотик, який уводять внутрішньом'язово. Вважається, що його основний механізм дії полягає у зв'язуванні з рибосомною одиницею 70S, тим самим пригнічуючи синтез білка, але він може справляти й інший вплив на мембрану бактеріальної клітини.

▼ **Небажані ефекти.** Препарат слід застосовувати з великою обережністю. Відзначається багато небажаних ефектів: пошкодження нирок та порушення слухового нерва, що призводить до глухоти та атаксії. Препарат не слід вводити одночасно зі стрептоміцином або іншими препаратами, які можуть зумовити глухоту.

ЦИКЛОСЕРИН

Циклосерин – антибіотик широкого спектра дії, який пригнічує ріст багатьох бактерій, включаючи коліформні та мікобактерії. Він розчинний у воді і руйнується при кислому рН. Препарат діє шляхом конкурентного пригнічення синтезу клітинної стінки бактерій.

Він запобігає утворенню D-аланіну та дипептиду D-Ala-D-Ala, який додається до вихідного бічного ланцюга трипептиду на N-ацетилмурамічній кислоті, тобто він запобігає завершенню основного будівельного матеріалу пептидоглікану (розд. 51, рис. 51.3). Він всмоктується перорально і розподіляється в тканинах і рідинах організму, включаючи спинномозкову рідину. Його застосування обмежується туберкульозом, стійким до інших препаратів.

▼ **Фармакокінетичні аспекти.** Більша частина препарату виводиться в активній формі із сечею, але близько 35 % метаболізується.

Небажані ефекти переважно стосуються ЦНС. Можуть виникнути найрізноманітніші порушення, зокрема головний біль та дратівливість, депресія, судоми та психотичні стани.

Протипроказні препарати



- При туберкульозній проказі: **дапсон** і **рифампіцин (рифампін)**.
 - **Дапсон** подібний до сульфаніламідів і може пригнічувати синтез фолатів. Його застосовують перорально. Побічні ефекти виникають досить часто; деякі є серйозними. Резистентність зростає.
 - **Рифампіцин** (див. блок протитуберкульозних препаратів).
- При лепроматозній проказі: **дапсон**, **рифампіцин** та **клофазимін**.
 - **Клофазимін** – це барвник, який уводять перорально, може накопичуватися шляхом секвестрування в макрофагах. Препарат діє впродовж 6–7 тиж., а період напіввиведення становить 8 тиж. Побічні ефекти включають почервоніння шкіри та сечі, іноді порушення функцій травного тракту.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРОКАЗИ

Проказа – одна з найдавніших хвороб, відомих людству, і згадується у текстах, що датуються 600 р. до н. е. Збудник – *M. leprae*. Це хронічна спотворювальна хвороба. Історично хворі були ostrakізовані та змушені жити окремо від їхньої громади, навіть якщо хвороба не була особливо заразною. Захворювання вважали невиліковним. Впровадження у 1940-х роках дапсону, а згодом – рифампіцину та **клофазиміну** в 1960-х роках, повністю змінило погляд на проказу. На сьогодні захворювання вважається загально виліковним, а глобальні дані показують, що рівень поширеності захворювання знизився на 99 % за останні 20 років завдяки вжиттю заходів громадського здоров'я та схем лікування з багатьма лікарськими препаратами (щоб уникнути резистентності до лікарських засобів), що впроваджуються ВООЗ та за підтримки деяких фармацевтичних компаній. Останні (за 2017 р.) дані ВООЗ свідчать про те, що ця хвороба була ліквідована в усіх, крім кількох невеликих країн.

Однак у 2016 р. було зареєстровано близько 210 тис. нових випадків, переважно в Азії та Африці.

Виділяють дві форми:

- *Пауцибацилярна лепра*, проказа, характеризується наявністю від 1 до 5 онімілих плям, має переважно *туберкульозний тип*⁸ і зазвичай лікування триває 6 міс., призначають дапсон і рифампіцин.
- *Багатопрофільна проказа* характеризується більш ніж 5 онімілими плямами на шкірі, переважно *лепроматозного типу*, лікування триває щонайменше 2 роки, призначають рифампіцин, дапсон та клофазимін.

ДАПСОН

Дапсон хімічно споріднений із сульфаніламидами і, оскільки його дія антагонізується ПАБК, імовірно, діє через інгібування синтезу бактеріальної фолієвої кислоти. Стійкість до препарату неухильно зростає, у наш час рекомендується його введення та лікування у поєднанні з іншими препаратами.

▼ *Фармакокінетичні аспекти.* Дапсон вживають перорально; він добре всмоктується і широко розподіляється в рідині організму та у всіх тканинах. Період напіввиведення з плазми крові становить 24–48 год, але певна кількість препарату зберігається в печінці, нирках (і певною мірою в шкірі та м'язах) протягом тривалішого періоду. Існує ентерогепатична рециркуляція препарату, але частина ацетилюється та виводиться із сечею. Дапсон також призначають

для лікування *герпетичного дерматиту*, хронічного стану шкіри, що супроводжується утворенням пухирів, пов'язаного з целіакією.

Небажані ефекти виникають досить часто і включають гемоліз еритроцитів (зазвичай недостатньо сильний, щоб призвести до вираженої анемії), метгемоглобінемію, анорексію, нудоту та блювання, гарячку, алергійний дерматит та нейропатію. Можуть виникати загострення або реакції прокази (лепроматозних уражень), іноді спостерігався потенційно смертельний синдром, що нагадує інфекційний мононуклеоз.

КЛОФАЗИМІН

Клофазимін – барвник складної структури. Його механізм дії проти бацил лепри може включати вплив на ДНК. Він також має протизапальну активність і ефективний у пацієнтів, в яких дапсон спричинює запальні побічні ефекти.

▼ *Фармакокінетичні аспекти.* Клофазимін вживають перорально, він накопичується в організмі, секретуючись у мононуклеарній системі фагоцитів. Період напіввиведення з плазми крові може сягати 8 тиж. Антипроказний ефект затримується і зазвичай не проявляється протягом 6–7 тиж.

Небажані ефекти можуть бути пов'язані з тим, що клофазимін є барвником. Шкіра та сеча можуть набутися червонуватого кольору, а ураження – сине-чорного забарвлення. Також можуть виникати нудота, запаморочення, головний біль та порушення функцій травного тракту.

МОЖЛИВІ НОВІ АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

У 1950–1980 роках було розроблено майже всі лікарські засоби (зокрема антибіотики), які використовують сьогодні. З 1980 р. було введено лише два абсолютно *нові* антибіотики (Jagusztyn-Krynica i Wysznska, 2008). Водночас резистентність зростає, приблизно половина смертей, пов'язаних з інфекцією, в Європі нині асоціюються з резистентністю до лікарських засобів (див.: Watson, 2008)⁹.

Резистентність зазвичай з'являється приблизно через 2 роки після впровадження нового агента (див.: Bax et al., 2000). В огляді та метааналізі Costelloe et al. (2010) дійшли висновку, що в більшості пацієнтів, яким призначають антибіотики при інфекціях дихальних шляхів або сечових шляхів, протягом кількох тижнів виникає індивідуальна резистентність до препарату, і це може зберігатися протягом року після лікування. Оскільки близько половини антибіотиків, що використовуються, призначені для ветеринарних цілей, це явище пов'язане не лише з людською медициною.

Історично склалося так, що антибіотики були однією з опор фармацевтичної промисловості,

⁸ Різниця між туберкульозною та лепроматозною хворобою полягає в тому, що Т-клітини пацієнтів з першим типом захворювання інтенсивно продукують інтерферон-γ, що дає змогу макрофагам вбивати внутрішньоклітинні мікроби, тоді як в останньому випадку в імунній відповіді переважає інтерлейкін-4, який блокує дію інтерферону-γ (див. розд. 19).

⁹ Найсерйозніших збудників інфекції називають «збудниками ESKAPE». Аббревіатура утворена від початкових букв *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* та *Enterobacter* spp.

і ліки, які вироблялися, були настільки успішними, що до 1970 р. вважалося, що інфекційні хвороби були ефективно подолані¹⁰. Більшість розроблених препаратів є результатом поступових змін у структурі порівняно невеликої кількості відомих молекулярних структур, таких як β -лактами, до яких швидко розвинулася резистентність. Багато фармацевтичних компаній скоротили зусилля в цій сфері, незважаючи на постійну потребу в сполуках, що діють за новими механізмами, щоб відповідати адаптаційному потенціалу патогенів. У фармацевтичній промисловості також через неадекватну дію антибіотиків можуть не компенсуватися їх початкові витрати, оскільки докази ефективності важко отримати, а «успіх» винагороджується продуктом, лікувальна дія якого проявляється в найкоротший термін. Лікарі намагатимуться обмежити призначення ліків, щоб мінімізувати появу резистентності збудників захворювань, які є найпоширенішими в бідних країнах, що не можуть дозволити використання дорогих лікарських засобів. Ці та інші причини неспроможності розробити нові антибіотики були детально проаналізовані Coates et al. (2011), які також вивчили результати новітніх наукових та промислових досліджень.

Вони дійшли висновку, що протягом наступних 50 років потрібно відкрити ще 20 нових класів антибіотиків, щоб не відставати від викликів,

¹⁰ У 1967 р. головний хірург Сполучених Штатів Америки оголосив, що інфекційні хвороби переможені, і що дослідники повинні звернути увагу на хронічні захворювання.

які породжує зростаюча поширеність антибіотикорезистентності.

Отже, на жаль, реальність така, що винайдення антибіотиків ще далеко від задовільного. За 5 років до 2016 р. FDA схвалила лише 8 нових антибіотиків та деякі з них були переробленням наявних препаратів. У деяких країнах (наприклад, у США) змінено законодавство та були введені урядові ініціативи, які обіцяють швидке затвердження FDA та продовження терміну дії патенту для тих, хто бажає взяти на себе величезні фінансові ризики. Ці та інші потенційно корисні стратегії були переглянуті детально Renwick et al. (2016).

Сучасні підходи включають модифікацію наявних препаратів (Tillotson, 2016), виділення та характеристику нових груп природних антибіотичних речовин, таких як мурамідини (див.: Wiegmann et al., 2016), з рослин (див.: Limsuwan et al., 2009) або бактерій (див.: Sit & Vederas, 2008), а також використання антисмислової РНК для подолання механізмів резистентності (див.: Ji et al., 2013).

Нові концептуальні інструменти, які були запропоновані: біоінформатика, зокрема використання інформації, отриманої від збудника; секвенування генома є одним із таких підходів (Bansal, 2008). Визначення бактеріальних факторів вірулентності є багатообіцяючим (Escaich, 2008). Нові види скринінгу – були розроблені нові методи (Falconer & Brown, 2009) складного фармакодинамічного профілювання (Lister, 2006).

Світ очікує розвитку подій, затамувавши подих.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ТА РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Антибактеріальні препарати

- Allington, D.R., Rivey, M.P., 2001. Quinupristine/dalfopristin: a therapeutic review. Clin. Ther. 23, 24–44.
- Ball, P., 2001. Future of the quinolones. Semin. Resp. Infect 16, 215–224. (Чудовий огляд цього класу лікарських засобів.)
- Blondeau, J.M., 1999. Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones: a review. Clin. Ther. 21, 3–15. (Корисний огляд.)
- Duran, J.M., Amsden, G.W., 2000. Azithromycin: indications for the future? Expert Opin. Pharmacother. 1, 489–505.
- Greenwood, D. (Ed.), 1995. Antimicrobial Chemotherapy, third ed. Oxford University Press, Oxford. (Гарний всеохоплюючий підручник.)
- Lowy, F.D., 1998. Staphylococcus aureus infections. N. Engl. J. Med. 339, 520–541. (Пояснюються основи патогенезу інфекції S. aureus, резистентність; великі інформаційні вставки; вражаючі діаграми.)
- Perry, C.M., Jarvis, B., 2001. Linezolid: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. Drugs 61, 525–551.
- Shimada, J., Hori, S., 1992. Adverse effects of fluoroquinolones. Prog. Drug Res. 38, 133–143.
- Zurenko, G.E., Gibson, J.K., Shinabarger, D.L., et al., 2001. Oxazolidinones: a new class of antibacterials. Curr. Opin. Pharmacol. 470–476. (Легкий для засвоєння огляд, в якому обговорюється відносно нова група антибактеріальних засобів.)

Резистентність (див. також список у розд. 51)

- Bax, R., Mullan, N., Verhoef, J., 2000. The millennium bugs – the need for and development of new antibacterials. Int. J. Antimicrob. Agents 16, 51–59. (Хороший огляд, який включає розповідь про розвиток «резистентності» та огляд потенційних нових ліків.)
- Bloom, B.R., Small, P.M., 1998. The evolving relation between humans and Mycobacterium tuberculosis. Lancet 338, 677–678. (Editorial comment) Coates, A.R., Halls, G., Hu, Y., 2011. Novel classes of antibiotics or more of the same? Br. J. Pharmacol. 163, 184–194. (Всебічний огляд, який визначає проблеми, з якими ми стикаємося через стійкість до антибіотиків. Також включає огляд потенційно нових засобів. Легко читається і дуже рекомендовано.)
- Costelloe, C., Metcalfe, C., Lovering, A., Mant, D., Hay, A.D., 2010. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. BMJ 340, c2096. (Деталі проявів резистентності внаслідок простих режимів антибіотикотерапії. Досить тривожно.)
- Courvalin, P., 1996. Evasion of antibiotic action by bacteria. J. Antimicrob. Chemother. 37, 855–869. (Охоплює удосконалення знань генетичних та біохімічних механізмів резистентності.)
- Gold, H.S., Moellering, R.C., 1996. Antimicrobial drug resistance. N. Engl. J. Med. 335, 1445–1453. (Відмінний огляд із гарними посиланнями; висвітлює механізми резистентності важливих організмів до основних препаратів; містить корисну таблицю терапевтичних і профілактичних стратегій, відібраних з літератури.)

- Iseman, M.D., 1993. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. N. Engl. J. Med. 329, 784-791.
- Livermore, D.M., 2000. Antibiotic resistance in staphylococci. J. Antimicrob. Agents 16, S3-S10. (Огляд проблем бактеріальної резистентності.)
- Michel, M., Gutman, L., 1997. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus and vancomycin-resistant enterococci: therapeutic realities and possibilities. Lancet 349, 1901-1906. (Чудова оглядова стаття; хороші діаграми.)
- Nicas, T.I., Zeckel, M.L., Braun, D.K., 1997. Beyond vancomycin: new therapies to meet the challenge of glycopeptide resistance. Trends Microbiol. 5, 240-249.
- Watson, R., 2008. Multidrug resistance responsible for half of deaths from healthcare associated infections in Europe. BMJ 336, 1266-1267.

Нові підходи у розробленні антибактеріальних препаратів

- (Ці статті для тих, хто хоче більше дізнатися про роботу, що ведеться з розроблення нових антибактеріальних препаратів. Деякі мають досить технічний характер.)
- Bansal, A.K., 2008. Role of bioinformatics in the development of new antibacterial therapy. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 6, 51-65.
- Draenert, R., Seybold, U., Grutzner, E., Bogner, J.R., 2015. Novel antibiotics: are we still in the pre-post-antibiotic era? Infection 43, 145-151.
- Escaich, S., 2008. Antivirulence as a new antibacterial approach for chemotherapy. Curr. Opin. Chem. Biol. 12, 400-408.
- Falconer, S.B., Brown, E.D., 2009. New screens and targets in antibacterial drug discovery. Curr. Opin. Microbiol. 12, 497-504.
- Jagusztyn-Krynicka, E.K., Wyszynska, A., 2008. The decline of antibiotic era - new approaches for antibacterial drug discovery. Pol. J. Microbiol. 57, 91-98.
- Ji, Y., Lei, T., 2013. Antisense RNA regulation and application in the development of novel antibiotics to combat multidrug resistant bacteria. Sci. Prog. 96, 43-60.

- Limsuwan, S., Trip, E.N., Kouwen, T.R., et al., 2009. Rhodomyrtone: a new candidate as natural antibacterial drug from Rhodomyrtus tomentosa. Phytomedicine 16, 645-651.
- Lister, P.D., 2006. The role of pharmacodynamic research in the assessment and development of new antibacterial drugs. Biochem. Pharmacol. 71, 1057-1065.
- Loferer, H., 2000. Mining bacterial genomes for antimicrobial targets. Mol. Med. Today 6, 470-474. (Цікава стаття, присвячена тому, як краще розуміння бактеріального генома може призвести до винайдення нових ліків.)
- O'Neill, A.J., 2008. New antibacterial agents for treating infections caused by multi-drug resistant Gram-negative bacteria. Expert. Opin. Invest. Drugs 17, 297-302.
- Renwick, M.J., Brogan, D.M., Mossialos, E., 2016. A systematic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and development of novel antibiotics. J. Antibiot. (Tokyo) 69, 73-88.
- Sit, C.S., Vederas, J.C., 2008. Approaches to the discovery of new antibacterial agents based on bacteriocins. Biochem. Cell Biol. 86, 116-123.
- Tillotson, G.S., 2016. Trojan horse antibiotics-a novel way to circumvent gram-negative bacterial resistance? Infect. Dis. (Auckl.) 9, 45-52.
- Wiegmann, D., Koppermann, S., Wirth, M., Niro, G., Leyerer, K., Ducho, C., 2016. Muraymycin nucleoside-peptide antibiotics: uridine-derived natural products as lead structures for the development of novel antibacterial agents. Beilstein J. Org. Chem. 12, 769-795.

Корисний вебсайт

- <http://www.who.int>. (Знову сайт Всесвітньої організації охорони здоров'я - це велика кількість інформації про демографію та лікування інфекційних захворювань. Особливо заслуговують на вивчення розділи про проказу й туберкульоз. Сайт містить фотографії, карти та багато статистичної інформації, а також інформацію про стійкість до ліків. Настійно рекомендується.)

Противірусні лікарські засоби

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

У цьому розділі йдеться про лікарські засоби, що використовуються для лікування інфекцій, які спричинені вірусами. Спочатку наведено деякі основні відомості про віруси, включаючи простий опис їх структури, список основних патогенних видів та короткий підсумок історії життя інфекційного виду. Потім розглянуто взаємодію хазяїн-вірус: захист, який використовує організм хазяїна проти вірусів, та стратегії, які застосовуються вірусами для уникнення цих заходів. Далі описано різні типи антивірусних препаратів і механізми їх дії, з особливим наголосом на лікування синдрому набутого імунodefіциту (СНІД), інфекції, спричиненої вірусом імунodefіциту людини (ВІЛ).

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВІРУСИ

СХЕМА ВІРУСНОЇ СТРУКТУРИ

Віруси – це невеликі (зазвичай в діапазоні 20–30 нм) інфекційні агенти, які не здатні до розмноження поза клітинами хазяїна. Вільно живучі частинки вірусу, які називаються *віріонами*, складаються із сегментів нуклеїнової кислоти (або РНК або ДНК), укладених у білковій оболонці, що складається із симетричних повторних структурних одиниць, які називаються *капсидом* (рис. 53.1). Вірусна оболонка разом із ядром нуклеїнової кислоти називається *нуклеокапсидом*. Деякі віруси мають ще одну зовнішню ліпопротеїнову оболонку, яка може містити антигенні вірусні глікопротеїни або фосфоліпіди, набуті в хазяїна, коли нуклеокапсид розростається через мембрани зараженої клітини. Деякі віруси також містять ферменти, що ініціюють їх реплікацію в клітині-хазяїні.

Зазвичай віруси характеризують як *віруси ДНК* або *РНК*, залежно від природи їх нуклеїнових кислот. Ці дві категорії умовно поділяють на підгрупи, які класифікують віруси відповідно до того, чи містять вони одно- або дволанцюгові нуклеїнові кислоти та як це функціонує під час реплікації.

ПРИКЛАДИ ПАТОГЕННИХ ВІРУСІВ

Віруси можуть заражати практично всі живі організми, і вони є поширеною причиною захворювань у людей. Нижче наведено кілька важливих прикладів:

- *ДНК-віруси*: поксвіруси (віспа), герпесвіруси (вітряна віспа, оперізувальний герпес, герпес,

інфекційний мононуклеоз), аденовіруси (тонзиліт, кон'юнктивіт) та 678 вірусів папіломи (бородавки).

- *РНК-віруси*: ортоміксовіруси (грип), параміксовіруси (кір, паротит, інфекції дихальних шляхів), вірус краснухи (німецький кір), рабдовіруси (сказ), пікорнавіруси (застуда, менінгіт, поліомієліт), ретровіруси (СНІД, Т-клітинний лейкоз), аренавіруси (менінгіт, гарячка Ласса), гепаднавіруси (сироватковий гепатит) і арбовіруси (енцефаліт, жовта гарячка).

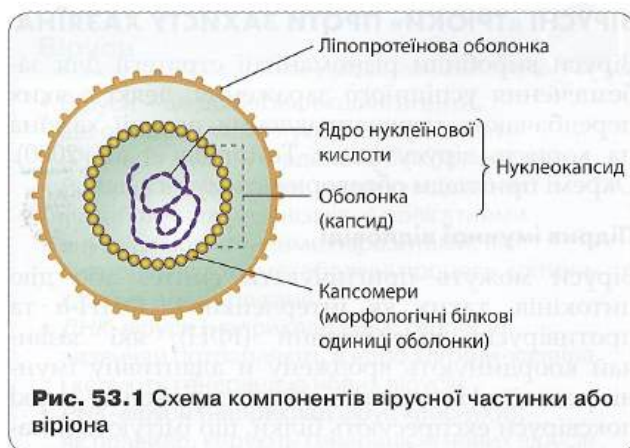
ФУНКЦІЯ ТА ПЕРІОД ЖИТТЯ ВІРУСІВ

Віруси не мають власних метаболічних механізмів, тому для розмноження вони спочатку повинні прикріпитися до живої клітини-хазяїна – тварини, рослини чи бактерії та проникнути в неї, а потім захопити її власні обмінні процеси. Першому кроку в цьому процесі сприяють місця зв'язування поліпептидів на оболонці або капсиді, які взаємодіють з рецепторами клітини-хазяїна. Ці «рецептори» – нормальні мембранні складники, наприклад рецептори цитокінів, нейромедіаторів або гормонів, іонні канали, цілісні мембранні глікопротеїни тощо. Деякі приклади наведені в табл. 53.1.

Після приєднання рецепторно-вірусний комплекс потрапляє в клітину, часто використовуючи опосередкований рецепторами ендцитоз (хоча деякі віруси обходять цей шлях). Оболонка вірусу видаляється ферментами клітини-хазяїна (часто лізосомальної природи), а віріон демонтується. Це *фаза затемнення* вірусної інфекції, оскільки частинки вірусу більше неможливо виявити. У клітині хазяїна вірусна нуклеїнова кислота виділяється, а потім використовує клітинні механізми хазяїна для синтезу нуклеїнових кислот і білків. Згодом вони збираються в нові частинки вірусу і вивільняються з клітини під час фази *випадіння* (або *бутонізації*). Фактичний спосіб, яким це відбувається, відрізняється у ДНК та РНК вірусів.

Реплікація ДНК-вірусів

Вірусна ДНК потрапляє в ядро клітини-хазяїна (і може вбудовуватися в ДНК хазяїна), де відбувається транскрипція в мРНК, каталізується *РНК-полімеразою* клітини-хазяїна. Потім відбувається трансляція мРНК у вірусоспецифічні білки. Деякі із цих білків є ферментами, які потім синтезують більше вірусної ДНК, а також



Таблиця 53.1 Деякі клітинні структури хазяїна, які можуть функціонувати як рецептори вірусів

Мішені в клітинах хазяїна ^a	Вірус(и)
Помічник Т-лімфоцитів CD4 глікопротеїн	ВІЛ (спричиняє СНІД)
Рецептор CCR5 для хемокинів MCP-1 та RANTES	ВІЛ (спричиняє СНІД)
CXCR4 хемокиновий рецептор для цитокіну SDF-1	ВІЛ (спричиняє СНІД)
Рецептор ацетилхоліну на скелетних м'язах	Вірус сказу
В-лімфоцитарний комплемент рецептора C3d	Вірус інфекційного мононуклеозу
Т-лімфоцитарний рецептор інтерлейкіну-2	Віруси Т-клітинного лейкозу
β-Адренорецептори	Вірус дитячої діареї
Молекули МНС	Аденовірус (зумовлює біль у горлі та кон'юнктивіт), віруси Т-клітинного лейкозу

^a Детальніше про комплемент, інтерлейкін-2, глікопротеїн CD4 на хелперних Т-лімфоцитах, молекулах МНС тощо див. розд. 7.

MCP-1 – моноцитарний хемоатрактантний білок-1; МНС – основний комплекс гістосумісності; RANTES – відрегульований на активацію нормальної експресованої та секретованої Т-клітини; SDF-1 – фактор-1 похідний стромальних клітин

можуть бути структурними білками, що містять вірусну оболонку. Після збирання білків оболонки навколо вірусної ДНК цілі віріони виділяються шляхом випадіння або після лізису клітин хазяїна.

Реплікація РНК-вірусів

Ферменти всередині віріона синтезують його мРНК із матриці вірусної РНК (іноді вірусна РНК слугує власною мРНК). Завдяки трансляції клітиною-хазяїном утворюються різні ферменти, включаючи РНК-полімеразу (яка спрямовує

синтез вірусної РНК), а також структурні білки для віріона.

Потім відбувається збирання і випускання віріонів, як пояснювалося раніше. Ядро клітини-хазяїна зазвичай не бере участі у реплікації РНК-вірусів, хоча деякі (наприклад ортоміксовіруси) реплікуються винятково в ядерному компартменті хазяїна.

Реплікація в ретровірусів

Ретровіруси містять РНК, однак вони можуть бути інкорпоровані в ДНК хазяїна. Для цього віріон у ретровірусах¹ містить унікальний фермент, зворотну транскриптазу (вірус РНК-залежної ДНК-полімерази), яка робить ДНК-копію вірусної РНК. Ця копія ДНК може бути інтегрована в геном хазяїна, і тоді називається провірусом. Провірусна ДНК транскрибується як у нову вірусну геномну РНК, так і в іРНК для трансляції в хазяїна у вірусні білки, а завершені віруси знову вивільняються брунькуванням. Багато ретровірусів можуть розмножуватися, не вбиваючи клітину-хазяїна.

Як і ДНК-віруси, деякі ретровіруси залишаються в неактивному стані в реплікуваному геномі разом із генетичним матеріалом хазяїна. Це пояснює періодичний характер деяких вірусних захворювань, зокрема хвороб, спричинених *Herpes labialis* (герпес на губах), *Varicella zoster* – інший тип вірусу герпесу (зумовлює вітряну віспу та оперізувальний герпес), що може рецидивувати, коли реплікація вірусу активізується певним фактором (або при порушеннях імунної системи). Інші РНК-ретровіруси (наприклад вірус саркоми Рous) можуть перетворювати нормальні клітини в злоякісні (це вказує на ризики використання ретровірусних векторів для генної терапії, див. розд. 5).

ВЗАЄМОДІЯ ВІРУСУ І ХАЗЯЇНА

ЗАХИСТ ХАЗЯЇНА ВІД ВІРУСІВ

Перша лінія захисту хазяїна – це проста бар'єрна функція неушкодженої шкіри, через яку більшість вірусів не може проникнути. Однак ушкоджена шкіра (наприклад, на місцях ран або укусів комах) та слизові оболонки є більш уразливими до вірусної атаки. Якщо вірус потрапляє в організм, тоді хазяїн використовує як вроджену, так і адаптивну імунну відповідь (розд. 7), щоб обмежити вторгнення. Інфікована клітина представляє на своїй поверхні вірусні пептиди, які укомплектовані основними молекулами комплексу гістосумісності (МНС) класу I. Це виявляють Т-лімфоцити, які потім убивають інфіковану клітину (рис. 53.2). Знищення може бути здійснено шляхом ви-

¹ Віруси, які можуть синтезувати ДНК із матриці РНК, – зворотний бік норми.

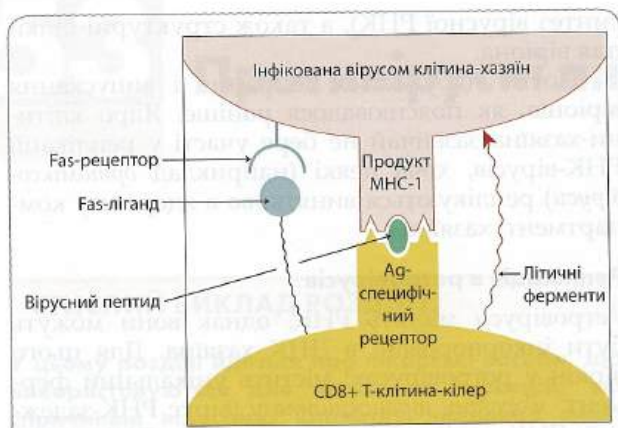


Рис. 53.2 Як CD8+ Т-клітина вбиває інфіковану вірусом клітину-хазяїна. Інфікована вірусом клітина-хазяїн експресує на своїй поверхні комплекс вірусних пептидів плюс продукт класу I головного комплексу гістосумісності (МНС-I). Це розпізнається CD8+ Т-клітиною, яка потім вивільняє літичні ферменти в інфіковану вірусом клітину. Т-клітина-кілер також експресує ліганд Fas, який запускає апоптоз в інфікованій клітині, стимулюючи її «рецептор смерті» Fas

вильнення літичних білків (*перфорини, гранзими*) або активації апоптозу в зараженій клітині за допомогою активації його Fas-рецептора («рецептора смерті», див. розд. 6). Останні також можуть бути спричинені опосередковано через вивільнення цитокіну, такого як фактор некрозу пухлини α (ФНП- α). Натуральні кілери (NK) реагують на відсутність нормальних молекул МНС, вбиваючи клітину. Це називається стратегією «індикча-мати» (вбийте все, що виглядає не так, як індичка; див. розд. 7). Вірус може уникнути імунного виявлення цитотоксичними лімфоцитами шляхом зміни експресії комплексу пептид-МНС (див. розд. 7), але, як і раніше, стає жертвою кілерів, хоча деякі віруси також мають пристрій для ухилення від клітин NK (див. нижче).

Усередині самої клітини пригнічення генів забезпечує подальший рівень захисту (див. Schutze, 2004). Короткі дволанцюгові фрагменти РНК, як і ті, що можуть виникнути в результаті спроб вірусу реалізувати механізм транскрипції/трансляції хазяїна, насправді призводять до того, що ген, який кодує РНК, «замовчується» – вимикається. Тоді ген більше не може направляти подальший синтез вірусного білка, і реплікація зупиняється. Цей механізм може бути використаний з експериментальною метою у багатьох галузях біології, а спеціальна сіРНК (РНК з малою, або короткою, інтерференцією) є дешевою та ефективною технікою для тимчасового пригнічення експресії певного гена, що становить інтерес. Спроби використати методику для вірицидних цілей мали певний успіх (див. Barik, 2004), тому планується розроблення терапевтичних засобів (див. розд. 5).

ВІРУСНІ «ТРЮКИ» ПРОТИ ЗАХИСТУ ХАЗЯЇНА

Віруси виробили різноманітні стратегії для забезпечення успішного зараження, деякі з яких передбачають перенаправлення реакції хазяїна на користь вірусу (див.: Tortorella et al., 2000). Окремі приклади обговорюватимуться далі.

Підбив імунної відповіді

Віруси можуть пригнічувати синтез або дію цитокінів, таких як інтерлейкін-1, ФНП- α та протівірусні інтерферони (ІФН), які зазвичай координують вроджену й адаптивну імунні реакції. Наприклад, після зараження деякі поксвіруси експресують білки, що імітують позаклітинні ліганди зв'язувальні домени цитокінових рецепторів. Ці *псевдорецептори* зв'язують цитокіни, що оберігає їх від досягнення своїх природних рецепторів на клітинах імунної системи, і таким чином, стримують нормальну реакцію імунної системи на вірус-інфіковані клітини. Також можуть перешкоджати передачі сигналів цитокінів цитомегаловірус людини, вірус Епштейна-Барр, герпесвірус та аденовірус.

Ухилення від імунного виявлення та нападу клітин-кілерів

Потрапляючи в клітини хазяїна, віруси також можуть уникнути виявлення імунітетом та летальної атаки цитотоксичних лімфоцитів і клітин-кілерів різними способами, зокрема шляхом:

- *Втручання в поверхневі маркери білка на заражених клітинах, які необхідні для розпізнавання та атаки клітин-кілерів.* Деякі віруси пригнічують генерацію антигенного пептиду та/або презентацію молекул МНС-пептиду, який сигналізує про зараження клітин. Таким чином, віруси залишаються не виявленими. Це аденовірус, вірус простого герпесу, цитомегаловірус людини, вірус Епштейна-Барр та вірус грипу.
- *Втручання в апоптотичний шлях.* Аденовірус, цитомегаловірус людини та вірус Епштейна-Барр можуть пошкоджувати цей шлях для забезпечення власного виживання.
- *Застосування «трюків» проти захисту хазяїна.* Інші віруси (наприклад цитомегаловірус) обходять «стратегію матері-індикчи» клітин-кілерів, експресуючи гомолог МНС класу I (еквівалент цвірінкання дитинчат індички), який достатньо близький до справжнього, щоб «обдурити» клітини-кілери.

Вочевидь, природний відбір забезпечив патогенні віруси багатьма ефективними тактиками для обходу захисних сил хазяїна, і в процесі ретельнішого їх вивчення, найвірогідніше, будуть запропоновані нові види протівірусної терапії. На щастя, біологічна гонка озброєнь не є однобічною, і еволюція також забезпечила хазяїна складними контрзаходами. Здебільшого вони перемагають, і вірусні інфекції врешті-решт елімінують самостійно, за винятком імуноском-

Віруси



- Віруси – це дрібні інфекційні агенти, що складаються з нуклеїнової кислоти (РНК або ДНК), укладеної в білкову оболонку.
- Вони не є клітинами і, не маючи власних метаболічних механізмів, є облигатними внутрішньоклітинними паразитами, які використовують метаболічні процеси клітини-хазяїна для реплікації.
- **ДНК-віруси** (наприклад вірус герпесу) зазвичай потрапляють в ядро клітини-хазяїна і керують генерацією нових вірусів.
- **РНК-віруси** (наприклад вірус краснухи), як правило, керують генерацією нових вірусів без залучення ядра клітини-хазяїна (вірус грипу є винятком).
- **РНК-ретровіруси** (наприклад, ВІЛ, вірус Т-клітинного лейкозу) містять фермент, зворотну транскриптазу, який робить ДНК-копію вірусної РНК. Ця ДНК-копія інтегрується в геном клітини-хазяїна і направляє генерацію нових частинок вірусу.

прометованих осіб. Однак не завжди так відбувається; деякі вірусні інфекції, такі як гарячка Ласса та хвороба Ебола, мають високу смертність. Обговоримо наступний приклад: вірус імунодефіциту людини (ВІЛ). Хоча ця хвороба розвивається повільніше, ніж, наприклад, хвороба Ебола, проте виявляє багато рис, характерних для інших вірусних інфекцій, і є глобальною проблемою, що призводить до СНІДу. Це зумовлено першим місцем ВІЛ у списку протівірусних мішеней.

ВІЛ ТА СНІД

ВІЛ – це РНК-ретровірус. Відомі дві форми: *ВІЛ-1* – головний вірус, відповідальний за СНІД. *ВІЛ-2* – вірус, який схожий з вірусом *ВІЛ-1* тим, що також зумовлює пригнічення імунітету, але це менш вірулентний вірус. ВІЛ-1 поширений по всьому світу, тоді як вірус ВІЛ-2 обмежений частинами Африки.

▼ Епідемія ВІЛ/СНІДу здебільшого характерна для країн Африки на південь від Сахари (2/3 від загальної кількості інфікованих осіб, поширеність серед дорослих у 10 разів більша, ніж у Європі). Огляд патогенезу (та багатьох інших аспектів) СНІДу див. у Moss (2013).

Завдяки підвищенню доступності ефективної медикаментозної терапії глобальна ситуація покращується, а кількість смертей від СНІДу зменшується. Незважаючи на це, останні статистичні дані (UNAIDS, 2016) засвідчують, що на сьогодні понад 36 млн осіб живуть з ВІЛ, у тому числі понад 2 млн дітей (особливо жаклива інформація), і що нові інфіковані пацієнти з'являються зі швидкістю близько 2 млн на рік.

Більш оптимістичним є те, що загальний рівень зараження з 2010 р. серед дорослих знизився більш ніж

на 10 % та майже на 50 % у дітей. Смертність від ВІЛ у світі також зменшилася майже наполовину з 2005 р., а доступ до антиретровірусної терапії з року в рік збільшується. Наразі близько 19 млн людей отримують лікарські засоби – приблизно половина всіх хворих на ВІЛ.

ІНДУКЦІЯ ХВОРОБИ

Взаємодія ВІЛ з імунною системою хазяїна є складною, і хоча в ній беруть участь переважно цитотоксичні Т-лімфоцити (ЦТЛ, CD8+ Т-клітини) та CD4+ допоміжні Т-лімфоцити (CD4+ клітини), інші імунні клітини, такі як макрофаги, дендритні клітини та клітини-кілери, також відіграють певну роль. Антитіла виробляються хазяїном до різних компонентів ВІЛ, але на початку саме дія ЦТЛ і клітин CD4 запобігає поширенню ВІЛ в організмі хазяїна.

- **Цитотоксичні Т-лімфоцити (ЦТЛ)** безпосередньо вбивають інфіковані вірусом клітини і виробляють та вивільняють протівірусні цитокіни (див. рис. 53.2). Смертельною подією є лізис клітини-мішені, але індукція апоптозу шляхом взаємодії ліганду Fas (див. розд. 6) на ЦТЛ з рецепторами Fas на інфікованій вірусом клітині також має значення.
- **Клітини CD4+** відіграють важливу роль як допоміжні і можуть безпосередню забезпечувати контроль реплікації ВІЛ (наприклад лізис клітин-мішеней: Norris et al., 2004). Саме поступова втрата цих клітин є визначальною характеристикою ВІЛ-інфекції (див. рис. 53.4).

Підготовка наївних Т-клітин до стану ЦТЛ під час фази індукції передбачає взаємодію комплексу Т-клітинних рецепторів з антигенним пептидом ВІЛ у поєднанні з молекулами МНС класу I на поверхні антигенпрезентувальних клітин (АПК; див. розд. 7). Праймінг також вимагає наявності та участі клітин CD4+. Існує думка, що обидва типи клітин мають розпізнавати антиген на поверхні однієї і тієї самої АПК.

Утворені таким чином ЦТЛ ефективні на початкових стадіях зараження, але не здатні зупинити прогресування захворювання. Вважається, що це відбувається тому, що вони «виснажуються» і не в змозі підтримувати свою захисну функцію. Можуть бути задіяні різні механізми (див. детальніше: Jansen et al., 2004 та Barber et al., 2006).

▼ Віріон ВІЛ будь-яким чином прикріплюється до білків на поверхні клітини-хазяїна, щоб отримати доступ до клітин. Основними цільми є CD4 (глікопротеїновий маркер певної групи Т-лімфоцитів-хелперів) і CCR5 (корцептор для деяких хемокінів, включаючи моноцитарний хемоатрактантний білок-1 і RANTES, див. розд. 7). Клітини CD4+ зазвичай організовують імунну відповідь на віруси, але потрапляючи в ці клітини та використовуючи їх як фабрики віріонів, ВІЛ фактично знищує цю імунну відповідь. На рис. 53.3 показано віріон ВІЛ, що інфікує CD4+ Т-клітину. Такі інфіковані активовані клітини лімфоїдної тканини утворюють основне

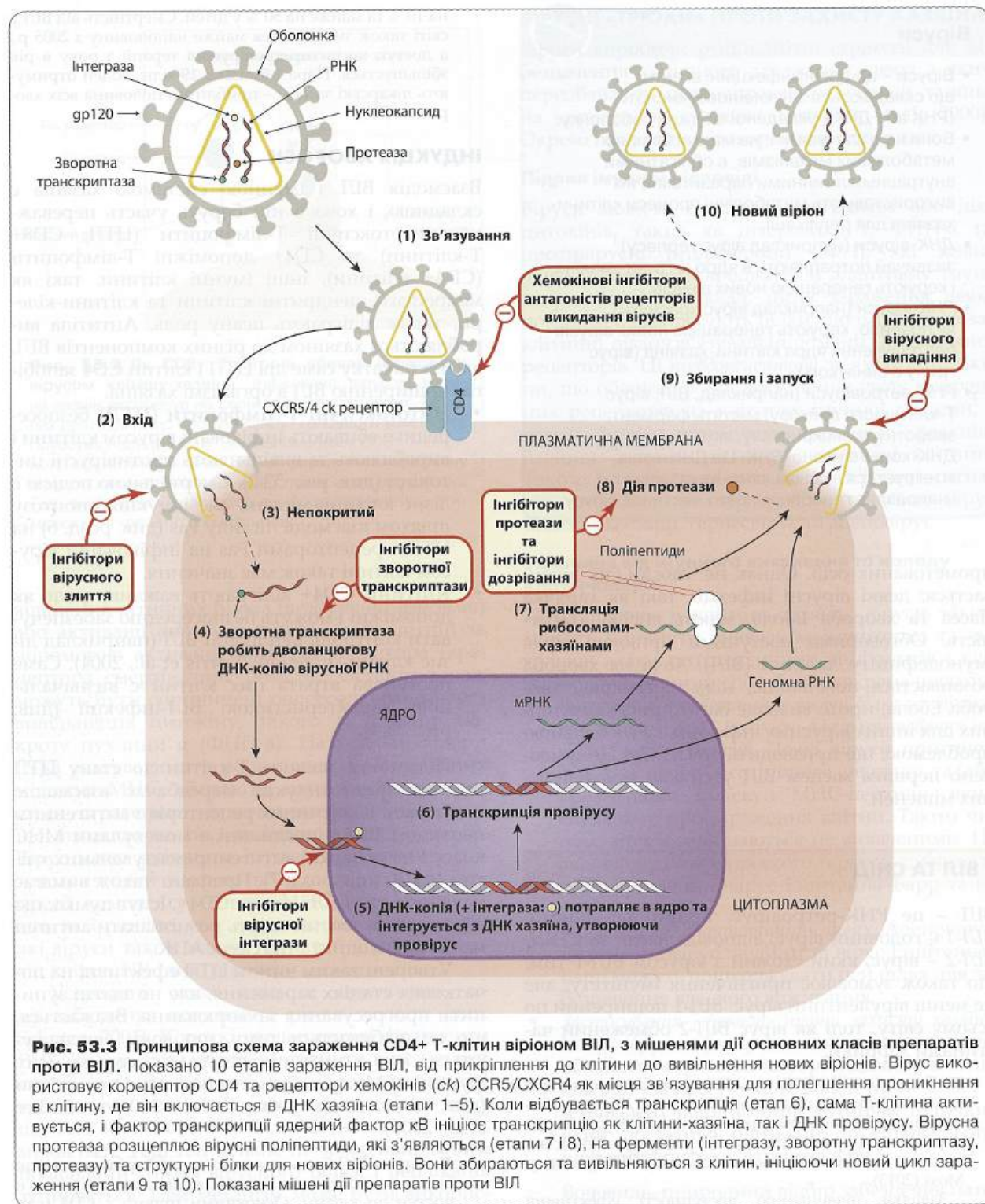


Рис. 53.3 Принципова схема зараження CD4+ T-клітин віріоном ВІЛ, з мішенями дії основних класів препаратів проти ВІЛ. Показано 10 етапів зараження ВІЛ, від прикріплення до клітини до вивільнення нових віріонів. Вірус використовує корецептор CD4 та рецептори хемокінів (ск) CCR5/CXCR4 як місця зв'язування для полегшення проникнення в клітину, де він включається в ДНК хазяїна (етапи 1–5). Коли відбувається транскрипція (етап 6), сама T-клітина активується, і фактор транскрипції ядерний фактор κВ ініціює транскрипцію як клітини-хазяїна, так і ДНК провірусу. Вірусна протеаза розщеплює вірусні поліпептиди, які з'являються (етапи 7 і 8), на ферменти (інтегразу, зворотну транскриптазу, протеазу) та структурні білки для нових віріонів. Вони збираються та вивільняються з клітин, ініціюючи новий цикл зараження (етапи 9 та 10). Показані мішені дії препаратів проти ВІЛ

джерело продукції ВІЛ у ВІЛ-інфікованих осіб; інфіковані макрофаги є іншим джерелом.

Що стосується CCR5, дані у досліджуваних осіб, які якимось чином ухиляються від інфікування, вказують на те, що цей поверхневий білок відіграє центральну роль у патогенезі ВІЛ. Наразі доступні сполуки, що інгібують потрапляння ВІЛ у клітини, блокуючи CCR5.

Коли імунний нагляд руйнується, через стихійні мутаційні події виникають інші штами ВІЛ, які розпізнають інші молекули поверхні клітини-хазяїна. Поверхневий глікопротеїн gp120 на оболонці ВІЛ розпізнає і зв'язується із CD4, а також з T-клітинним корецептором хемокінів CXCR4. Потім інший вірусний глікопротеїн – gp41 – спричиняє злиття вірусної оболонки з плазматичною мембраною клітини (див. рис. 53.3).

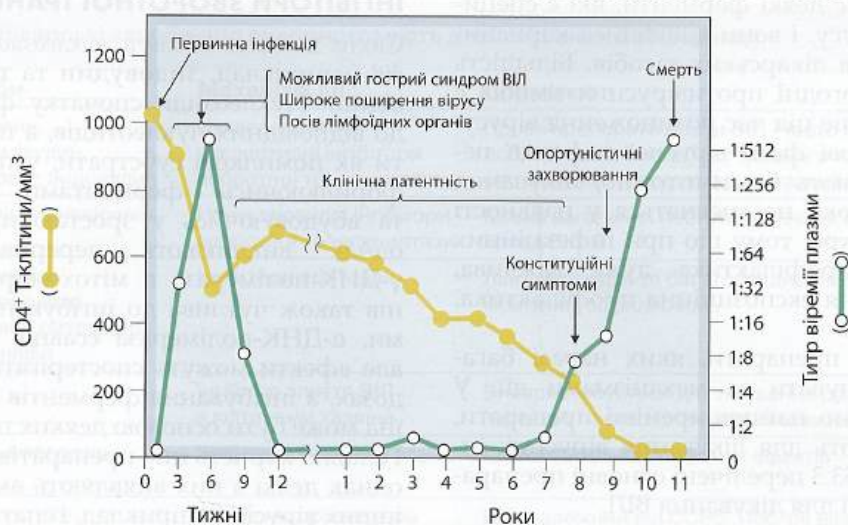


Рис. 53.4 Схематичний план перебігу ВІЛ-інфекції. Титр CD4+ Т-клітин часто виражається як клітини/мм³. (Адаптовано з Pantaleo et al., 1993)

ПЕРЕБІГ ІНФЕКЦІЇ

Потрапляючи в клітину, РНК ВІЛ індукує синтез ДНК (провірусу), яка інтегрується з ДНК-хазяїном, проходить транскрипцію і починає виробляти нові віріони. Цей процес, який займає менше ніж 48 год, може призвести до вивільнення 10^{10} нових частинок вірусу щодня (див. рис. 53.3). Внутрішньоклітинний ВІЛ може залишатися «мовчазним» (прихованим) протягом тривалого часу.

Реплікація вірусу дуже схильна до помилок. Щодня на кожній ділянці генома ВІЛ відбувається багато мутацій, тому з часом ВІЛ не вдається розпізнати оригінальним цитотоксичним лімфоцитам. Незважаючи на те що виникають інші цитотоксичні лімфоцити, які розпізнають змінений вірусний білок (протеїни), подальші мутації вресі-решт дають змогу також уникнути нагляду цими клітинами. Припускають, що крок за кроком цитотоксичні лімфоцити діють щодо нових мутантів у міру їх виникнення, поступово виснажуючи Т-клітини, що вже були серйозно скомпрометовані втратою CD4+ хелперних Т-клітин, поки вресі імунна відповідь не пригнітиться або повністю не зруйнується.

Спостерігають значну варіабельність розвитку хвороби. Звичайний клінічний перебіг нелікованої ВІЛ-інфекції показаний на рис. 53.4. Початкова гостра грипоподібна хвороба пов'язана зі збільшенням кількості частинок вірусу в крові, їх значним поширенням у тканинах та засіванням лімфатичної тканини частинками віріона. Протягом кількох тижнів ця віремія зменшується під дією цитотоксичних лімфоцитів, як пояснювалося раніше.

За фазою гострого початкового захворювання настає безсимптомний період, протягом якого спостерігається зменшення віремії, що су-

проводжується непомітною реплікацією вірусу в лімфатичних вузлах, пов'язаною з пошкодженням архітектури лімфатичних вузлів та втратою CD4+ лімфоцитів і дендритних клітин. Клінічна латентність (середня тривалість 10 років) зникає, коли імунна реакція нарешті виходить з ладу, і з'являються ознаки та симптоми СНІДу – опортуністичні інфекції (пневмоцистна пневмонія або туберкульоз), неврологічні захворювання (сплутаність свідомості, параліч, деменція), пригнічення функції кісткового мозку та злоякісні пухлини, такі як лімфома і саркома Капоші². Хронічні шлунково-кишкові інфекції сприяють значній втраті маси тіла. Також можуть відзначатися ураження серцево-судинної системи та нирок. У нелікованого пацієнта смерть зазвичай настає протягом 2 років. Поява ефективних схем вживання препаратів значно покращила прогноз у країнах, які можуть їх застосовувати, і пацієнти, які отримують таким чином лікування, можуть мати майже нормальну тривалість життя.

Є дані, що генетичні фактори відіграють важливу роль у визначенні сприйнятливості, або стійкості, до ВІЛ (див.: Flores-Villanueva et al., 2003).

ПРОТИВІРУСНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Оскільки віруси відбирають багато метаболічних процесів самої клітини-хазяїна, важко знати препарати, які селективні виключно щодо

² Пухлина, спричинена зараженням людським герпесвірусом 8 (HHV8), також відомим як асоційований із саркомою Капоші герпесвірус (KSHV) або збудник KS, уперше була описана Моріцем Капоші, угорським дерматологом, що практикував у Віденському університеті в 1872 р. Вона у 1980-х роках стала широко відомою, як одна із хвороб, зумовлених СНІДом.

збудника. Однак є деякі ферменти, які є специфічними для вірусу, і вони виявилися корисними мішенями для лікарських засобів. Більшість доступних на сьогодні протівірусних засобів є ефективними лише під час розмноження вірусу. Оскільки початкові фази вірусної інфекції переважно перебігають безсимптомно, лікування не починають, поки не впевняться у наявності інфекції. Це прикро, тому що при інфекційних захворюваннях профілактика дуже важлива, зокрема попередня експозиційна профілактика, де це є можливим.

Протівірусні препарати, яких наразі багато, зручно згрупувати за механізмами дії. У табл. 53.2 наведено найпоширеніші препарати, які використовують для лікування вірусних інфекцій, а в табл. 53.3 перелічені основні препарати, які призначені для лікування ВІЛ.

ІНГІБІТОРИ ЗВОРОТНОЇ ТРАНСКРИПТАЗИ

Сюди входять аналоги нуклеозидів або нуклеотидів (наприклад, зидовудин та тенофовір відповідно). Нуклеозиди спочатку фосфорилуються до відповідних нуклеотидів, а потім можуть діяти як помилкові субстрати, у подальшому фосфорилуючись ферментами клітини-хазяїна та вбудовуючись у зростаючий ланцюг ДНК, однак викликають переривання ланцюга. γ-ДНК-полімераза в мітохондріях клітин-хазяїнів також чутлива до інгібування цими агентами. α-ДНК-полімераза ссавців відносно стійка, але ефекти можуть спостерігатися при високих дозах, а інгібування ферментів полімерази-хазяїна може бути основою деяких побічних ефектів. Головна користь цих препаратів – лікування ВІЛ, однак деякі з них виявляють активність і проти інших вірусів (наприклад, гепатиту В, який, хоча

Таблиця 53.2 Препарати, що застосовуються для лікування вірусних інфекцій

Етіологічний фактор	Лікарські засоби	Механізм дії	Примітки
Цитомегаловірус	Цидофовір, фоскарнет, ганцикловір, валганцикловір	Нуклеозидні або нуклеотидні аналоги та інші препарати, що інгібують вірусну ДНК-полімеразу	Множинні шлунково-кишкові розлади та інші побічні ефекти
Гепатит В	Адефовір, ентекавір, ламівудин, телбівудин, теннофовір	Нуклеозидні або нуклеотидні аналоги, що інгібують зворотну транскриптазу	Множинні шлунково-кишкові та інші поширені побічні ефекти
Гепатит С	Даклатасвір, ледіпасвір, омбітасвір, ритонавір	Інгібітори протеази NS 5A	Ритонавір затримує метаболізм інших лікарських засобів та посилює їх ефекти. Кілька загальних побічних ефектів. Ледіпасвір застосовують у складі комбінованого препарату із софосбувіром
	Боцепревір, паритапревір, симепревір, телатепревір	Інгібітори протеази NS 3/4A	
	Дасабувір, софосбувір	Інгібітори РНК-полімерази NS 5B	
	Рибавірин	Нуклеозидний аналог. Невизначений механізм	Також застосовується при інших вірусних інфекціях. Кілька загальних побічних ефектів
Гепатити В і С	Інтерферон-α, пегільований інтерферон-α	Імуностимулятор	«Грипоподібний» побічний ефект поширений
Герпес	Ацикловір, фамцикловір (проліки), ідоксуридин, пенцикловір, валацикловір	Нуклеозидна та інша вірусна ДНК. Інгібітори полімерази	Кілька загальних побічних ефектів. Ідоксуридин використовується для місцевого лікування очей
	Інозин прабонекс	Імуномодулятор	Метаболічний побічний ефект
Грип А і В	Озельтамівір	Інгібітор нейрамінідази	Призначати через 2 дні після зараження. Часті шлунково-кишкові побічні ефекти
	Занамівір	Інгібітор нейрамінідази	Потрібно давати через 2 дні після інфікування. Застосовується в імунокомпетентних пацієнтів. Часто висип
	Амантадин	Блокує іонний канал у вірусі	Лише грип А (у наш час рідко використовується)
Респіраторно-синцитіальний вірус	Палівізумаб	Орієнтований на вірусний білок, важливий для інтерналізації в клітині	Також застосовується рибавірин

(Дані з різних джерел, включаючи BNF 2017)

Таблиця 53.3 Лікарські засоби, що використовують для лікування ВІЛ-інфекції

Лікарські засоби	Механізм дії	Примітки
Абакавір, диданозин, емтрицитабін, ламівудин, ставудин, тенофовір, зидовудин	Нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази	Перші препарати проти ВІЛ. Часто множинні побічні, особливо з боку травного тракту та системи метаболізму (наприклад лактатний ацидоз)
Ефавіренц, етравірин, невірапін, рилпівирин	Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази	Кілька загальних побічних ефектів. Не ефективний проти ВІЛ-2
Атазанавір, дарунавір, фосампренавір (проліки), індинавір, лопінавір, ритонавір, саквінавір, типранавір	Інгібітори протеази	Ліподистрофія та багато поширених шлунково-кишкових захворювань
Енфувірид	Інгібітор злиття ВІЛ з клітинами хазяїна	Використовується для лікування резистентних інфекцій, часто виникають множинні побічні ефекти
Долутегравір, ельвітегравір, ралтегравір	Інгібітори ВІЛ-інтегрази	Кілька загальних побічних ефектів
Маравірок	Антагоніст рецептора хемокіну (CCR5)	ВІЛ, залежний від CCR5. Побічні ефекти з боку травного тракту
Кобіцистат	Фармакокінетичний підсилювач	Не має противірусної активності, але продовжує дію атазанавіру та дарунавіру

Ці препарати рідко призначають самостійно, переважно використовують у комбінаціях, які можна змінити, щоб уникнути проблем з токсичністю, або якщо лікування не ефективне.
(Дані з різних джерел, включаючи BNF 2017)

і не є ретровірусом, використовує зворотну транскриптазу для реплікації).

Зидовудин

Зидовудин (або **азидотимідин**, AZT) був першим препаратом, який застосовували для лікування ВІЛ, і зберігає важливе місце в терапії. Він може подовжити життя ВІЛ-інфікованих осіб та зменшити асоційовану з ВІЛ деменцію. Тому призначення препарату під час вагітності, а потім і новонародженому, може зменшити передачу інфекції від матері до дитини більш ніж на 20 %. Зазвичай препарат вводять перорально 2–3 рази на день, також його можна вводити шляхом внутрішньовенної інфузії. Період напіввиведення з плазми крові становить 1 год, а внутрішньоклітинний період напіввиведення активного трисфосфату – 3 год. Концентрація в спинномозковій рідині становить 65 % від рівня плазми. Більша частина препарату метаболізується до неактивного глюкуроніду в печінці, лише 20 % активної форми виводиться із сечею.

Через швидку мутацію вірус є постійно рухомою мішенню, і при тривалому застосуванні зидовудину розвивається стійкість, особливо в пізніх стадіях захворювання. Іншими факторами, що лежать в основі втрати ефективності препарату, є зниження активації зидовудину до трисфосфату та збільшення навантаження вірусом, оскільки імунна відповідь хазяїна не працює.

Небажані ефекти включають порушення з боку травного тракту (наприклад, нудота, блювання, біль у животі), розлади крові (іноді анемія або нейтропенія) та порушення з

боку центральної нервової системи (ЦНС) (безсоння, запаморочення, головний біль), а також ризик молочнокислого ацидозу (можливо вторинно внаслідок мітохондріальної токсичності) у деяких пацієнтів. Усі ці ефекти більшою чи меншою мірою індукуються всією цією групою лікарських засобів.

Інші затверджені на сьогодні противірусні препарати цієї групи включають **абакавір**, **адефовір**, **дипівоксил**, **диданозин**, **емтрицитабін**, **ентекавір**, **ламівудин**, **ставудин**, **телбівудин** і **тенофовір**, які використовуються для лікування гепатиту В.

НЕНУКЛЕОЗИДНІ ІНГІБІТОРИ ЗВОРОТНОЇ ТРАНСКРИПТАЗИ

Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази є хімічно різними сполуками, які зв'язуються зі зворотними транскриптазами біля каталітичного центру ферменту та інактивують його. Більшість із них також є різною мірою індукторами, субстратами або інгібіторами ферментів цитохрому P450 печінки (розд. 10). Наявні на сьогодні препарати включають **ефавіренц** і **невірапін**, а також споріднені сполуки **етравірин** і **рилпівирин**.

Ефавіренц (період напіввиведення з плазми становить близько 50 год) призначають перорально 1 раз на день. Він на 99 % зв'язується з альбуміном у плазмі крові, а концентрація його у спинномозковій рідині становить 1 % від концентрації в плазмі. Його основними побічними ефектами є безсоння, погані сни та інколи психотичні симптоми. Цей препарат є тератогенним.

Невірапін має добру пероральну біодоступність і проникає в спинномозкову рідину. Він метаболізується в печінці, а метаболіт виводиться із сечею. Невірапін може запобігти передачі ВІЛ від матері до дитини.

Небажані ефекти включають висип, а також сукупність інших ефектів.

ІНГІБІТОРИ ПРОТЕАЗИ

У ВІЛ і багатьох інших вірусних інфекцій мРНК транскрибується з провірусу і трансформується в біохімічно інертні поліпротеїни. Потім вірусоспецифічна протеаза перетворює поліпротеїни в різні структурні та функціональні білки шляхом розщеплення у відповідних положеннях (див. рис. 53.3). Оскільки цієї протеази немає в хазяїна, вона є важливою мішенню для хіміотерапевтичного втручання. ВІЛ-інфекція генерує два таких білки, які називаються *Gag* та *Gag-Pol*. Специфічні інгібітори протеази зв'язуються із ділянкою, де відбувається розщеплення. Використання їх у поєднанні з інгібіторами зворотної транскриптази трансформувало терапію СНІДу. У випадку з вірусом гепатиту С також були виявлені дві мішені протеази – неструктурний білок (NS) 3, серинова протеаза та NS5A, який діє як допоміжний білок для NS3. Приклади сучасних інгібіторів протеази наведені в табл. 53.2 та 53.3.

Дарунавір міцно зв'язується зі специфічними ретропепсиновими протеазами ВІЛ-1 або ВІЛ-2, інактивуючи каталітичну ділянку. **Ритонавір** діє подібним чином, але також пригнічує ферменти Р450, які метаболізують ці препарати, посилюючи їх активність, і тому їх призначають у комбінації з іншими інгібіторами протеаз (наприклад **лопінавіром**).

Небажані ефекти, які спостерігаються при застосуванні препаратів цієї групи, включають порушення роботи травного тракту (нудота, блювання, біль у животі), порушення з боку системи крові (іноді анемія або нейтропенія) та проблеми ЦНС (безсоння, запаморочення, головний біль), а також ризик гіперглікемії.

Лікарські взаємодії численні, клінічно важливі та непередбачувані. Як і у випадку з іншими антиретровірусними препаратами, дуже важливо вивчити можливі взаємодії перед призначенням будь-яких інших лікарських засобів пацієнтам, які отримують антиретровірусне лікування.

ІНГІБІТОРИ ПОЛІМЕРАЗ ДНК

Ацикловір

Розроблення знакового препарату **ацикловіру** (див. табл. 53.2) започаткувало еру ефективної селективної противірусної терапії. Характерним для препаратів цього типу є похідне гуанозину, яке перетворюється в монофосфат за допомогою вірусної тимідинкінази. Цей вірусний фермент набагато ефективніше здійснює фосфорилування, ніж фермент клітини хазяїна, тому аци-

кловір переважно активується в заражених клітинах. Потім клітини хазяїна перетворюють монофосфат у трифосфат, активну форму, яка інгібує вірусну ДНК-полімеразу, завершуючи нуклеотидний ланцюг. Ацикловір у 30 разів потужніший проти ферменту вірусу герпесу, ніж фермент хазяїна. Трифосфат ацикловіру інактивується в клітинах хазяїна, імовірно, клітинними фосфатазами. Повідомлялося про стійкість, спричинену змінами вірусних генів, що кодують тимідинкіназу або ДНК-полімеразу. Стійкий до ацикловіру вірус простого герпесу був причиною пневмонії, енцефаліту та слизово-шкірних інфекцій у пацієнтів з ослабленим імунітетом.

Ацикловір можна призначати перорально, внутрішньовенно або місцево. При пероральному введенні поглинається лише 20 % дози. Препарат широко розподіляється і досягає ефективної концентрації в спинномозковій рідині. Виводиться нирками, частково шляхом клубочкової фільтрації, а частково каналцевої секреції.

Небажані ефекти мінімальні. Місцеве запалення може виникнути під час внутрішньовенних ін'єкцій, якщо відбувається екстравазація розчи-

Клінічне застосування лікарських засобів проти вірусів герпесу



- Інфекції *Varicella zoster* (вітряна віспа, оперізувальний герпес):
 - перорально (наприклад **фамцикловір**), включаючи імунокомпетентних пацієнтів;
 - внутрішньовенно (наприклад **ацикловір** при енцефаліті), включаючи пацієнтів з ослабленим імунітетом.
- Інфекції простого герпесу: генітальний герпес (системне та/або місцеве лікування залежить від ступеня тяжкості, імунокомпрометованості та від першого нападу), слизово-шкірний герпес (наприклад, ацикловір або **фоскарнет** у разі неефективності) та герпетичний енцефаліт (наприклад ацикловір внутрішньовенно).
- Профілактично:
 - у пацієнтів, які повинні лікуватися імуносупресантами або променевою терапією, і яким загрожує реактивація прихованої герпесвірусної інфекції;
 - в осіб, в яких відзначають часті рецидиви генітальної інфекції внаслідок інфікування вірусом простого герпесу.
- Цитомегаловірус (ЦМВ) менш чутливий до ацикловіру, ніж *Herpes simplex* або *Herpes zoster*. **Валацикловір** ліцензований для профілактики ЦМВ у разі імуносупресії при трансплантації органа. **Ганцикловір** та **валаганцикловір** більш активні щодо ЦМВ, ніж ацикловір, але є більш токсичними; їх використовують при лікуванні серйозніших проблем, таких як ЦМВ-ретиніт, у хворих на СНІД.

ну. Повідомлялося про порушення функцій нирок, коли ацикловір вводять внутрішньовенно; повільна інфузія зменшує ризик. Може виникати нудота та головний біль, рідко – енцефалопатія.

Наразі існують інші препарати, що мають подібну дію до ацикловіру (див. перелік у табл. 53.2). **Фоскарнет** досягає того самого ефекту за допомогою дещо іншого механізму.

ІНГІБІТОРИ НЕЙРАМІНІДАЗИ ТА ІНГІБІТОРИ РОЗБИРАННЯ ВІРУСНОЇ ОБОЛОНКИ

Вірусна нейрамінідаза – один із трьох трансмембранних білків, кодованих геномом вірусу грипу. Інфікування цими РНК-вірусами починається з приєднання вірусного гемаглютиніну до залишків нейрамінової (сіалової) кислоти на клітинах хазяїна. Потім вірусна часточка потрапляє в клітину шляхом ендцитозу. Ендосома підкислюється після надходження H^+ через інший вірусний білок, *іонний канал M2*. Це полегшує демонтаж вірусної структури, дозволяючи РНК потрапляти в ядро хазяїна, тим самим ініціюючи цикл реплікації вірусу. Нещодавно відтворені віріони покидають клітину-хазяїна, відступаючи від клітинної мембрани. Вірусна нейрамінідаза сприяє цьому, розриваючи зв'язки, що пов'язують частинку оболонки та сіалову кислоту хазяїна.

Інгібітори нейрамінідази **озельтамівір** і **занамівір** є активними проти вірусів грипу А та В і мають ліцензію на використання на ранніх стадіях зараження або коли використання вакцини неможливе. Занамівір випускається у вигляді порошку для інгаляції, озельтамівір – як пероральний препарат. Незважаючи на те що озельтамівір використовували під час пандемії грипу (наприклад «свинячого» грипу – H1N1), згідно з прогнозами, клінічні дослідження дають змогу припустити, що його ефективність у зниженні тяжкості захворювання дуже обмежена.

Небажані ефекти озельтамівіру включають симптоми з боку травного тракту (нудота, блювання, диспепсія та діарея), але вони рідкісні та мають тяжкий перебіг при застосуванні препарату для інгаляції. Занамівір зазвичай спричиняє висип.

Амантадин³ – препарат 1966 р. і рідко застосовується в наш час, ефективно блокує вірусні M2 іонні канали, перешкоджаючи таким чином стадії розбирання. Він активний проти вірусу грипу А (РНК-вірус), але не діє проти вірусу грипу В. У разі вживання перорально амантадин добре всмоктується, досягає високих рівнів у секретатах (наприклад у слині), більша частина виводиться у незмінені вигляді через нирки. Можливе введення аерозолі.

Небажані ефекти відносно рідкісні, спостерігаються у 5–10 % пацієнтів і не є серйозними.

³ Застосовується також для м'якого сприятливого впливу при хворобі Паркінсона (див. розд. 41).

Запаморочення, безсоння та нечітке мовлення – найпоширеніші негативні наслідки.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ДІЮТЬ ЧЕРЕЗ ІНШІ МЕХАНІЗМИ

Енфувіртид пригнічує злиття ВІЛ з клітинами хазяїна. Цей препарат, як правило, вводять шляхом підшкірної ін'єкції в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування ВІЛ-інфекції, коли опір стає проблемою або коли в пацієнта відзначають непереносимість до інших антиретровірусних препаратів.

Небажані ефекти включають грипоподібні симптоми, центральні ефекти, такі як головний біль, запаморочення, зміни настрою, ефекти з боку травного тракту та, іноді, реакції гіперчутливості.

Ралтегравір та пов'язані з ним агенти діють, інгібуючи ДНК-інтегразу ВІЛ, – фермент, який уводить ДНК вірусу в геном хазяїна при утворенні провірусу. Препарат застосовують для лікування ВІЛ як частину комбінованої терапії, він зарезервований для випадків, стійких до інших антиретровірусних препаратів.

Маравірок. CCR5 разом із CXCR4 є рецепторами хемокінів на поверхні клітини, які були використані деякими штамами ВІЛ для проникнення в клітину (див. раніше). У пацієнтів, у яких виявлено штами R5, може застосовуватися антагоніст хемокінових рецепторів маравірок у поєднанні з традиційними антиретровірусними препаратами. Цей лікарський засіб представляє нову концепцію терапії ВІЛ (див.: Dhami et al., 2009) і є єдиним препаратом такого типу, який наразі доступний. Його призначення в поєднанні з іншими антиретровірусними препаратами нині обмежується CCR5-тропними ВІЛ-інфекціями у пацієнтів, які раніше лікувались іншими антиретровірусними лікарськими засобами.

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРОТИВІРУСНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Біофармацевтики, які були створені для боротьби з вірусними інфекціями, включають препарати імуноглобулінів, інтерферони (ІФН) та моноклональні антитіла.

Імуноглобуліни

Комбінований імуноглобулін містить антитіла проти різних вірусів, що наявні в популяції. Антитіла спрямовані проти оболонки вірусу і можуть «нейтралізувати» деякі віруси та запобігати їх прикріпленню до клітин хазяїнів. Якщо застосовувати його до появи ознак та симптомів, він може послабити або запобігти розвитку кору, краснухи, інфекційного гепатиту, сказу або поліомієліту. *Гіперімунний* глобулін, специфічний щодо певних вірусів, застосовується проти гепатиту В, вітряної віспи та сказу.

Палівізумаб

Палівізумаб за механізмом дії пов'язаний з імунноглобулінами. Це моноклональні антитіла, які спрямовані проти глікопротеїну на поверхні респіраторно-синцитіального вірусу (див. розд. 5). Препарат уводять у вигляді внутрішньом'язової ін'єкції під наглядом спеціаліста дітям із високим ризиком для запобігання інфікуванню цим вірусом.

Інтерферони

ІФН – це сімейство індукцибельних білків, що синтезуються клітинами ссавців і сьогодні, як правило, комерційно виробляються за допомогою технології рекомбінантної ДНК. Існує щонайменше три типи – α , β і γ – що беруть участь у рості й регуляції клітин та модуляції імунних реакцій. ІФН- γ продукується головним чином Т-лімфоцитами як частина імунної відповіді як на вірусні, так і на невірусні антигени. Останні включають бактерії та їх продукти, рикетсії, найпростіші, грибові полісахариди та ряд полімерних хімічних речовин й інших цитокінів. ІФН- α та ІФН- β продукуються В- і Т-лімфоцитами, макрофагами та фібробластами у відповідь на наявність вірусів і цитокінів. Загальні ефекти ІФН коротко описані в розділах 7 та 19.

ІФН зв'язуються зі специфічними гангліозидними рецепторами на мембранах клітин хазяїна. Вони індукують у рибосомах клітини хазяїна продукування ферментів, які інгібують трансляцію вірусної мРНК у вірусні білки, тим самим зупиняючи реплікацію вірусу. Також мають широкий спектр дії та пригнічують розмноження більшості вірусів *in vitro*. При внутрішньовенному введенні ІФН період напіввиведення становить 2–4 год. Вони не перетинають гемато-енцефалічний бар'єр.

ІФН- α -2а використовується для лікування гепатиту В та саркоми Капоші, пов'язаної зі СНІДом; ІФН- α -2b – для лікування гепатиту С (хронічної вірусної інфекції, яка підступно прогресує у хворих та призводить до кінцевої стадії у вигляді фіброзу або раку печінки). Є повідомлення про те, що ІФН можуть запобігти реактивації простого герпесу після перетину трійчастого корінця у тварин, а також поширенню оперізувального герпесу у хворих на рак. Препарати ІФН, кон'юговані з поліетиленгліколем (пегільовані ІФН), мають довший термін циркуляції.

Небажані ефекти є загальними і нагадують симптоми грипу (які опосередковуються вивільненням цитокінів), включаючи гарячку, загальну слабкість, головний біль та міалгію. Повторні ін'єкції спричиняють хронічне нездужання. Також можуть виникати пригнічення функцій кісткового мозку, висипи, облісіння та порушення серцево-судинної, щитоподібної та печінкової функцій.

ІНШІ АГЕНТИ

Імуномодулятори – це препарати, які діють шляхом модулювання імунної відповіді на віруси або

Противірусні препарати



Більшість противірусних препаратів належать до таких груп:

- Аналоги нуклеозидів (або нуклеотидів), які інгібують вірусний фермент зворотної транскриптази, запобігаючи реплікації (**ламівудин, зидовудин**).
- Ненуклеозидні аналоги, що дають однаковий ефект (**ефавіренц**).
- Інгібітори протеаз, що перешкоджають обробці вірусного білка (**саквінавір, індинавір**).
- Інгібітори вірусної ДНК-полімерази, що перешкоджають реплікації (**ацикловір, фамцикловір**).
- Інгібітори ВІЛ-інтегрази, які перешкоджають включенню вірусної ДНК у геном хазяїна (**рателгравір**).
- Інгібітори злиття вірусу з клітинами (**енфувіртид**).
- Інгібітори вірусного проникнення, що блокують використання як точки входу вірусів рецепторів на поверхні клітини хазяїна (**маравірок**).
- Інгібітори розбирання вірусної капсули (**амантадин**).
- Інгібітори нейрамінідази, які запобігають від'єднанню вірусів від заражених клітин (**озельтамівір**).
- Імуномодулятори, які зазвичай посилюють захисні сили хазяїна (інтерферони та **інозин-пранобекс**).
- Імуноглобулін і супутні препарати, що містять нейтралізуючі антитіла до різних вірусів.

використовують імунний механізм для боротьби з вірусом або іншим організмом. Інозин **пранобекс** може перешкоджати синтезу вірусних нуклеїнових кислот, але також чинить імунопотенціальну дію на хазяїна. Іноді препарат застосовують для лікування герпетичних інфекцій слизових оболонок або шкіри.

Трибавірин (рибавірин) – синтетичний нуклеозид, за своєю структурою подібний до гуанозину. Точний механізм дії не зрозумілий, але рибавірин заважає синтезу вірусної мРНК. У той час як він пригнічує широкий спектр вірусів ДНК і РНК, зокрема тих, які впливають на нижні дихальні шляхи, препарат переважно використовується в аерозолі або у вигляді таблеток для лікування респіраторно-синцитіального вірусу (РНК параміксовірусів). Також було доведено, що він ефективний при гепатиті С, гарячці Ласса, *аренавірусній* інфекції. Встановлено, що якщо цей препарат призначити пацієнту з аренавірусною інфекцією негайно, це знизить рівень смертності (зазвичай близько 76 %) у 8 разів.

КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ ВІЛ

Оскільки два основні класи противірусних препаратів, що використовуються для лікування ВІЛ (інгібітори зворотної транскриптази та ін-

гібітори протеази), мають різні механізми дії (див. рис. 53.3), їх можна ефективно застосовувати в комбінаціях, що суттєво покращує прогноз захворювання. Таке комбіноване лікування відоме як **Highly Active ANTI Retroviral Therapy (HAART)** – високоактивна антиретровірусна терапія. Типова комбінація з трьох або чотирьох препаратів HAART включає два інгібітори нуклеозидної зворотної транскриптази або ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази, або один чи два інгібітори протеази.

За допомогою протоколу HAART пригнічується реплікація ВІЛ, наявність у плазмі РНК ВІЛ знижується до невизначуваних рівнів, а виживаність пацієнтів значно продовжується – настільки, що тепер можна досягти майже нормальної тривалості життя за умови швидкої діагностики та лікування і доброї відповіді пацієнта. Останнє є ключовим моментом для досягнення цього результату. Для запобігання невдачі лікування потрібний показник 95 % і більше. Цього важко досягти, оскільки добові режими багаторазового дозування є складними, і ці препарати мають багато небажаних ефектів. Оскільки потрібно забезпечити лікування протягом усього життя, то «втома від лікування» є справжньою проблемою.

Щоб обійти принаймні деякі із цих проблем, було розроблено кілька лікарських форм – «1 раз на день». Перший із схвалених препаратів **атріпла** містить суміш фіксованих доз нуклеозидних і ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (тенофовір, емтрицитабін та ефавіренс). Кілька інших патентованих комбінацій з різними складниками також були схвалені. Передбачається, що перехід на вживання «1 раз на день» подвоює прихильність пацієнта до лікування (95 %), що має вирішальне значення для успішної терапії (див.: Truong et al., 2015).

Небажані взаємодії можуть відбуватися між компонентами комбінацій HAART, і можуть відзначатися індивідуальні варіації в поглинанні. Метаболічні та серцево-судинні ускладнення виникають при використанні цих препаратів і створюють проблему для пацієнтів, які потребують довічної терапії (див.: Hester, 2012). Деякі лікарські препарати погано проникають у мозок, і це може призвести до місцевого поширення вірусу. Поки що між трьома групами препаратів перехресна резистентність невелика, але вірус має високий рівень мутації, що може стати проблемою в майбутньому.

Вибір лікарських препаратів для лікування вагітних або жінок, які годують груддю, важкий. Основні цілі – уникнути пошкодження плода та запобігти передачі захворювання новонародженому. У таких випадках часто застосовують терапію лише зидовудином, і хоча комбінована терапія є ефективнішою, вона збільшує ймовірність токсичності для плода. Ще одне питання, яке потребує особливого розгляду, – це профілактика осіб, які могли випадково зазнати дії вірусу. Для таких випадків були розроблені

конкретні вказівки, однак вони виходять за рамки цього розділу.

Вірус СНІДу, безумовно, ще не знищений. Він не викорінюється за допомогою медикamentозного лікування, однак при застосуванні будь-якого з цих методів терапії він перебуває латентно в геномі Т-клітин пам'яті хазяїна, готовий до відновлення, якщо терапію припинено.

ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБЛЕННЯ НОВИХ ПРОТИВІРУСНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

На початку 90-х років ХХ ст. для лікування вірусних інфекцій було доступно лише п'ять лікарських засобів, але за наступні роки ця кількість збільшилася приблизно в 10 разів. Наше розуміння біології патогенних вірусів та їх дії на хазяїна значно зросло, що призвело до відкриття нових видів противірусних засобів, які блокують CCR5 та, можливо, інші рецептори хемокінів, які слугують порталом для входу ВІЛ. Інші потенційно ефективні лідери – це *інгібітори дозрівання ВІЛ*, які запобігають протеолітичному обробленню пептидного ланцюга, а не самої протеази. Такі сполуки, як **бевірімат** (зараз знятий з виробництва), націлені на попередника поліпротеїну Gag. Оскільки це основний структурний білок, який відповідає за збирання частинок віріона, препарат ефективно пригнічує реплікацію (див.: Salzwedel et al., 2007). Пошуки нових противірусних лікарських засобів тривають і методи обчислювальної біології вдосконалюються, щоб передбачити стійкість до існуючих лікарських засобів на основі фенотипу ВІЛ для підвищення якості клінічного лікування (див.: Zazzi et al., 2016).

Відкриття та розроблення противірусних препаратів, розроблення та впровадження терапії HAART стали тріумфом у боротьбі з ВІЛ, суттєво змінивши життя мільйонів людей. Однак найкращою зброєю у боротьбі з ВІЛ буде вакцинація. У минулому це виявилось високоєфективним проти таких захворювань, як поліомієліт та віспа, а нещодавно і проти грипу (обох типів), гепатиту В та інших патогенів.

На жаль, незважаючи на деякі обнадійливі результати на моделях тварин, перспектива найближчого впровадження вакцини проти ВІЛ (і багатьох інших вірусів) все ще здається мало досяжною (див.: Pollara et al., 2017). З надією на успіх було зареєстровано випробування вакцини (RV144), в якій застосували комбінацію двох вакцин, що виявилися неефективними при введенні окремо (див.: Rerks-Ngarm et al., 2017). Хоча переваги, які заявлені у дослідженні, пізніше були поставлені під сумнів (Desrosiers, 2017), на момент написання цього підручника в Південній Африці проводилося ще одне дослідження (HVTN 702) з використанням тієї самої вакцини.

Проблемою при розробленні вакцин є *антигенний дрейф* – процес, за допомогою якого вірус

мутує, призводячи таким чином до зміщення антигенних структур та мінімізації шансу на ефективну й тривалу імунну відповідь. Створення вакцини, яка індукує *широке нейтралізувальне*

виробництво *антитіл* хазяїном, сьогодні вважається головною метою. Проблема розроблення вакцин проти ВІЛ є предметом численних оглядів (див.: Cohen & Frahm, 2017).

Механізми дії лікарських засобів при ВІЛ-інфекції

- Інгібітори зворотної транскриптази (ІЗТ):
 - нуклеозидні (або нуклеотидні) аналоги ІЗТ фосфорилуються ферментами клітини хазяїна, отримуючи 5'-трифосфат, який конкурує з еквівалентними клітинними трифосфатами-хазяїнами, що є основними субстратами для утворення провірусної ДНК за допомогою вірусної зворотної транскриптази (**зидовудин** та **абакавір**); їх застосовують у комбінації з інгібіторами протеази;
 - *ненуклеозидні ІЗТ* – це хімічно різноманітні сполуки, які зв'язуються зі зворотною транскриптазою біля каталітичної ділянки та денатурують її (наприклад **невирапін**).
- Інгібітори протеази пригнічують розщеплення вірусного білка на функціональні та структурні білки. Вони часто використовуються в поєднанні з ІЗТ (наприклад **саквінавір**).
- Комбінована терапія необхідна для лікування ВІЛ, вона зазвичай включає два нуклеозидні ІЗТ або ненуклеозидні ІЗТ, або один чи два інгібітори протеази. Інші препарати, такі як інгібітор ВІЛ-інтегрази **рателгравір**, антагоніст хемокінових рецепторів **маравірок** та інгібітор злиття ВІЛ **енфувіртид**, також можуть застосовуватися в таких схемах комбінованої терапії. Комбінована терапія «один раз на день» значно покращує прихильність пацієнта до лікування.

Лікування ВІЛ/СНІДу

- Поточне лікування (яке контролюють досвідчені лікарі) не є повністю віруселімінувальним, але воно спрямоване на оптимізацію тривалості та якості життя за допомогою високоактивного антиретровірусного лікування (НААРТ). Воно складається з комбінації ліків (наприклад, двох інгібіторів нуклеозидної зворотної транскриптази або з ненуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази, або з посиленням інгібітором протеази, або з інгібітором інтегрази). Препарати з адитивними або синергічними терапевтичними ефектами підбирають, щоб мінімізувати появу резистентності, мінімізувати токсичність та оптимізувати дотримання довгочасної терапії.
- Контролюється вірусне навантаження в плазмі крові та кількість клітин CD4⁺; вірусна чутливість визначається перед початком лікування та перед зміною лікарського засобу, якщо вірусне навантаження зростає.
- Лікування починають на підставі оцінювання кількості клітин CD4⁺, воно спрямоване на максимальне зниження вірусного навантаження на якомога триваліший термін.
- Для особливих ситуацій (наприклад, профілактика після випадкового травмування голкою, лікування дітей, надання допомоги під час вагітності та ін.) необхідне вдосконалення клінічних рекомендацій для лікарів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ТА РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Вірусні інфекції загалом

- Hanazaki, K., 2004. Antiviral therapy for chronic hepatitis B: a review. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy* 3, 63–70. (Відгуки про використання ІФН та ламівудину, окремо або в комбінації, для лікування цієї вірусної інфекції.)
- Lauer, G.M., Walker, B.D., 2001. Hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 345, 41–52. (Всебічний огляд патогенезу, клінічних характеристик, перебігу та лікування гепатиту С.)
- Schmidt, A.C., 2004. Antiviral therapy for influenza: a clinical and economic comparative review. *Drugs* 64, 2031–2046. (Корисний огляд біології грипу, разом із всебічним оцінюванням медикаментозного лікування, механізмів його дії та відносних економічних витрат.)
- Whitley, R.J., Roizman, B., 2001. Herpes simplex virus infections. *Lancet* 357, 1513–1518. (Короткий огляд циклу реплікації вірусу, патогенезу та лікування простого герпесу.)

ВІЛ-інфекція

- Barber, D.L., Wherry, E.J., Masopust, D., et al., 2006. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature* 439, 682–687. (Пропозиції щодо потенційного механізму, за допомогою якого виснаження Т-клітин може бути зменшено.)

- Jansen, C.A., Piriou, E., Bronke, C., et al., 2004. Characterisation of virus-specific CD8(+) effector T cells in the course of HIV-1 infection: longitudinal analyses in slow and rapid progressors. *Clin. Immunol.* 11, 299–309.
- Levy, J.A., 2001. The importance of the innate immune system in controlling HIV infection and disease. *Trends Immunol.* 22, 312–316. (Наголошено на ролі вродженого імунітету у відповідь на ВІЛ; встановлена чітка експозиція різних компонентів вродженої та адаптивної імунної системи, а також роль нецитотоксичної відповіді клітин CD8⁺ на ВІЛ.)
- Moss, J.A., 2013. HIV/AIDS review. *Radiol. Technol.* 84, 247–267. (Цей документ був написаний для рентгенологів та рентгенографів, і тому є добрим вступом до всіх питань, пов'язаних з ВІЛ/СНІДом. Настійно рекомендується.)
- Murphy, P.M., 2001. Viral exploitation and subversion of the immune system through chemokine mimicry. *Nat. Immunol.* 2, 116–122. (Чудовий опис взаємодії вірусу та імунної системи.)
- Norris, P.J., Moffett, H.F., Brander, C., et al., 2004. Fine specificity and cross-clade reactivity of HIV type 1 Gag-specific CD4⁺ T cells. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 20, 315–325.
- Pantaleo, G., Graziosi, C., Fauci, A.S., 1993. New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 328, 327–335.

Schutze, N., 2004. siRNA technology. *Mol. Cell. Endocrinol.* 213, 115–119. (Стаття, що пояснює концепцію siRNA.)

Tortorella, D., Gewurz, B.E., Furman, M.H., et al., 2000. Viral subversion of the immune system. *Annu. Rev. Immunol.* 18, 861–926. (Вичерпний та чітко написаний огляд різних механізмів, за допомогою яких віруси уникають виявлення та знищення імунною системою хазяїна.)

Механізми противірусної дії препарату

de Clercq, E., 2002. Strategies in the design of antiviral drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.* 1, 13–24. (Стаття, що описує обґрунтування наявних та майбутніх стратегій розвитку противірусних препаратів.)

Hester, E.K., 2012. HIV medications: an update and review of metabolic complications. *Nutr. Clin. Pract.* 27, 51–64. (Аналізує проблеми, з якими стикаються багато пацієнтів, яким, можливо, доведеться приймати HAART-терапію протягом багатьох років.)

Gubareva, L., Kaiser, L., Hayden, F.G., 2000. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet* 355, 827–835. (Захоплююче висвітлення цієї теми; короткі та чіткі схеми вірусу грипу, його циклу реплікації; опис структури та дії занамівіру й озельтамівіру, стійкості до них, а також відповідні фармакокінетичні аспекти та клінічна ефективність.)

Комбіноване лікування ВІЛ

Flechner, C., 2000. Dual protease inhibitor therapy in HIV-infected patients: pharmacologic rationale and clinical benefits. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 40, 649–674. (В огляді наголошено на взаємодії між окремими інгібіторами протеази, потенційними перевагами та недоліками подвійної терапії.)

Richman, D.D., 2001. HIV chemotherapy. *Nature* 410, 995–1001. (Стаття, що висвітлює патогенез і природний анамнез ВІЛ-інфекції та вплив на динаміку вірусу й імунну функцію антиретровірусної терапії; обговорюються основні антиретровірусні препарати, стійкість ВІЛ до лікарських засобів та цілі для нових препаратів.)

Truong, W.R., Schafer, J.J., Short, W.R., 2015. Once-daily, single-tablet regimens for the treatment of HIV-1 infection. *P T* 40, 44–55.

Нові лідери антивірусної лікарської терапії

Barik, S., 2004. Control of nonsegmented negative-strand RNA virus replication by siRNA. *Virus Res.* 102, 27–35. (Цікава стаття, що пояснює, як технологію siRNA можна використувати для гальмування реплікації вірусів.)

Cohen, K.W., Frahm, N., 2017. Current views on the potential for development of a HIV vaccine. *Expert Opin. Biol. Ther.* 17, 295–303.

Desrosiers, R.C., 2017. Protection against HIV acquisition in the RV144 Trial. *J. Virol.* 91, e00905–00917.

Dhami, H., Fritz, C.E., Gankin, B., et al., 2009. The chemokine system and CCR5 antagonists: potential in HIV treatment and other novel therapies. *J. Clin. Pharm. Ther.* 34, 147–160.

Flores-Villanueva, P.O., Hendel, H., Caillat-Zucman, S., et al., 2003. Associations of MHC ancestral haplotypes with resistance/ susceptibility to AIDS disease development. *J. Immunol.* 170, 1925–1929. (Стаття, в якій описано спадкову складову сприйнятливості/резистентності до ВІЛ; цікава, але складна для негенетиків.)

Kaufman, D.R., Barouch, D.H., 2009. Translational mini-review series on vaccines for HIV: T lymphocyte trafficking and vaccine-elicited mucosal immunity. *Clin. Exp. Immunol.* 157, 165–173. (У цій статті, а також у роботі Rhee et al. (нижче) розглянуто нові дослідження, які спрямовані на розроблення кращих вакцин проти ВІЛ шляхом глибшого розуміння вродженої та адаптивної імунної системи. Вони досить просунуті, але варті того, щоб вас зацікавили.)

Kilby, J.M., Eron, J.J., 2003. Novel therapies based on mechanisms of HIV-1 cell entry. *N. Engl. J. Med.* 348, 2228–2238. (Відмінний огляд цієї інноваційної стратегії.)

Kitabwalla, M., Ruprecht, R.M., 2002. RNA interference: a new weapon against HIV and beyond. *N. Engl. J. Med.* 347, 1364–1368. (Стаття із серії «Клінічні наслідки базових досліджень».)

Moore, J.P., Stevenson, M., 2000. New targets for inhibitors of HIV-1 replication. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 1, 40–49. (Відмінний опис стадій життєвого циклу вірусів, які можуть бути сприйнятливими до нових препаратів. Аналізуються різні потенційно перспективні хімічні сполуки.)

Pollara, J., Easterhoff, D., Fouda, G.G., 2017. Lessons learned from human HIV vaccine trials. *Curr. Opin. HIV AIDS* 12, 216–221.

Rerks-Ngarm, S., Pitisuttithum, P., Excler, J.L., et al., 2017. Randomized, double-blind evaluation of late boost strategies for HIV-uninfected vaccine recipients in the RV144 HIV vaccine efficacy trial. *J. Infect. Dis.* 215, 1255–1263.

Rhee, E.G., Barouch, D.H., 2009. Translational mini-review series on vaccines for HIV: harnessing innate immunity for HIV vaccine development. *Clin. Exp. Immunol.* 157, 174–180. (Див. огляд Kaufman & Barouch вище.)

Salzwedel, K., Martin, D.E., Sakalian, M., 2007. Maturation inhibitors: a new therapeutic class targets the virus structure. *AIDS Rev.* 9, 162–172.

Zazzi, M., Cozzi-Lepri, A., Prosperi, M.C., 2016. Computer-aided optimization of combined anti-retroviral therapy for HIV: new drugs, new drug targets and drug resistance. *Curr. HIV Res.* 14, 101–109.

Книги

Pisani, E., 2008. *The Wisdom of Whores*. Granta Books, London. (Розважальний та інформативний звіт про зусилля, які спрямовані на впровадження програм ВІЛ у країнах, що розвиваються, та численні бюрократичні й інші перешкоди, які потрібно було подолати. Див. також www.wisdomofwhores.com/ з підзаголовком «Про секс та науку. Блог Елізабет Пізані про ВІЛ та інші різні речі». Настійливо рекомендується.)

Корисні вебресурси

<https://www.aidsinfo.nih.gov/>. (Офіційний сайт ВІЛ/СНІДу Національних інститутів охорони здоров'я США. Авторитетна та сучасна інформація щодо кожного аспекту цієї хвороби й лікування, включаючи дані про лікарські засоби та їх дію, а також результати останніх клінічних випробувань й успіху прогресу в розробленні вакцин. Також включає посилання на програми «Про ВІЛ та його терапію».)

<http://www.unaids.org/>. (Офіційний сайт Програми Організації Об'єднаних Націй з ВІЛ/СНІДу. Основну увагу приділено демографії епідемії за допомогою різних ресурсів, що призводить до величезних проблем у боротьбі із цією хворобою. Підготуйтеся до жаху.)

Протигрибкові лікарські засоби

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

Грибкові інфекції (мікози) значно поширені серед населення. У кліматичному поясі помірних широт, наприклад у Великій Британії, вони зазвичай асоціюються зі шкірою (наприклад «стопа спортсмена») або слизовими оболонками (наприклад молочниці)¹. Для здорових людей ці інфекції не є небезпечними і спричиняють лише дискомфорт. Однак вони стають більш серйозною проблемою в разі порушення функціонування імунної системи, або коли збудники грибкових інфекцій досягають системного кровотоку. У таких випадках інфікування може призвести до летальних наслідків. У цьому розділі ми коротко розглянемо основні типи грибкових інфекцій та розберемо лікарські засоби, які можуть використовуватися для їх терапії.

ГРИБИ ТА ГРИБКОВІ ІНФЕКЦІЇ

Гриби – нерухливі еукаріотичні клітини. На відміну від зелених рослин вони не здатні до фотосинтезу та в багатьох випадках є паразитами або сапрофітами. Існують тисячі видів грибів. Багато із них мають економічне значення, оскільки є їстівними (наприклад печериці), корисні для виробництва інших продуктів (наприклад дріжджі у пивоварінні та виробництві антибіотиків) або через шкоду, яку вони завдають іншим тваринам, посівам, продуктам харчування.

Близько 50 видів є патогенними для людей. Ці організми наявні в навколишньому середовищі або можуть співіснувати з людьми як комменсали, не становлячи явних ризиків для здоров'я. Однак із 1970-х років спостерігається постійне зростання захворюваності на серйозні вторинні системні грибкові інфекції, що спричиняють близько 2 млн смертей на рік, зазвичай в імунологічно скомпрометованих осіб. Одним з причинних факторів є поширене використання антибіотиків широкого спектра дії, які знищують непатогенні популяції бактерій, що зазвичай конкурують з грибами за харчові ресурси. До інших причин належить поширення СНІДу, вживання імуносупресантів та хіміотерапевтичних препаратів. Результатом стало зростання поширення опортуністичних інфекцій, тобто інфекцій, які використовують уразливість імунної системи хазяїна. Люди похилого віку, пацієнти

із цукровим діабетом, вагітні та потерпілі з опіковими ранами є особливо схильними до таких грибкових інфекцій, як кандидоз. Первинні системні грибкові інфекції, які раніше були рідкісними в помірних широтах світу, на сьогодні трапляються частіше через збільшення міжнародних поїздок.

На основі морфологічних та інших характеристик клінічно важливі гриби можна класифікувати на чотири основні типи. Особливе таксономічне значення має наявність *гіф* – ниткоподібних відгалужень, що можуть зростатися разом, утворюючи складний *міцелій*, матоподібну структуру, що відповідає за характерний зовнішній вигляд. Гриби надзвичайно особливі у виборі бажаного місця поселення. Основними групами є:

- дріжджі (наприклад *Cryptococcus neoformans*);
- дріжджоподібні гриби, що утворюють структуру, схожу на міцелій (наприклад *Candida albicans*);
- міцеліальні гриби зі справжнім міцелієм (наприклад *Aspergillus fumigatus*);
- «диморфні» гриби, які залежно від харчових обмежень, можуть рости як дріжджі, так і як міцелярні гриби (наприклад *Histoplasma capsulatum*²).

Зазвичай більшість грибів спричиняють системні інфекції лише в осіб з ослабленим імунітетом, але диморфні гриби можуть інфікувати здорових людей.

Інший організм, *Pneumocystis carinii* (також відомий як *P. jirovecii*), описаний в розд. 55, має схожість як з найпростішими, так і з грибами, є важливим опортуністичним збудником у пацієнтів з ослабленою імунною системою (зокрема у хворих на СНІД), але не чутливий до протигрибкових препаратів.

Лікарські засоби відрізняються за ефективністю щодо різних груп грибів. У табл. 54.1 наведені різні типи організмів, захворювання, які вони зумовлюють, а також засоби для їх лікування.

Поверхневі грибкові інфекції можна класифікувати на дерматомікози та кандидози. Дерматомікози включають інфекції шкіри, волосся й нігтів (оніхомікоз). Найчастіше вони зумовлені *Trichophyton*, *Microsporum* або *Epidermophyton*, що спричиняють кругові висипи, стригучий лишай

¹ Однак вони також можуть «інфікувати» будівлі та сприяти «синдрому хворого будинку».

² *Гістоплазма* є поширеною безсимптомною інфекцією на Середньому Заході Америки. Вона переноситься кажанами та інфікує спелеологів (спелеотуристів).

Таблиця 54.1 Деякі клінічно значущі грибові інфекції та препарати першого вибору протигрибової терапії

	Відповідальні організми	Основні захворювання	Загальні медикаментозні методи лікування
Дріжджі	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Менінгіт	Амфотерицин, флуцитозин, флуконазол
Дріжджо-подібний гриб	<i>Candida albicans</i>	Молочниця (та інша поверхнева інфекція) Системний кандидоз	Флуконазол, ітраконазол Ехінокандини, амфотерицин, флуконазол, інші азоли
Нитчасті гриби	<i>Trichophyton</i> spp. <i>Epidermophyton floccosum</i> <i>Microsporum</i> spp. <i>Aspergillus fumigatus</i>	Ці організми зумовлюють інфекції шкіри та нігтів (дерматомікоз, або стригучий лишай) Аспергіллез легень	Ітраконазол, тербінафін, гризеофульвін Амфотерицин, каспофунгін, вориконазол, інші азоли
Диморфні гриби	<i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Coccidioides immitis</i> <i>Blastomyces dermatitidis</i>	Гістоплазмоз Кокцидіомікоз Бластомікоз	Ітраконазол, амфотерицин

або лишай (не плутати зі справжніми гельмінтними інфекціями; див. розд. 56). *Tinea capitis* уражує шкіру голови; *Tinea cruris* – пахвинну ділянку («пахвинний свербіж»); *Tinea pedis* – стопи («стопа атлета»); *Tinea corporis* – тіло. Поверхневий кандидоз, спричинений дріжджоподібним організмом, може інфікувати слизову оболонку порожнини рота, піхви (молочниця) або шкіри. Вторинні бактеріальні інфекції можуть ускладнити перебіг та лікування зазначених станів.

Системні (або «дисеміновані») грибові захворювання є більш серйозними порівняно з поверхневими інфекціями. Найпоширенішим у Великій Британії є кандидоз. До інших загрозливих станів належать криптококовий менінгіт та ендокардит (особливо штучних клапанів), легеневий аспергіллез, та риноцеребральний мукормікоз. На сьогодні інвазивний легеневий аспергіллез є основною причиною смертності у реципієнтів з трансплантацією кісткового мозку або нейтропенією. Колонізація *Aspergillus* у легенях пацієнтів з бронхіальною астмою або муковісцидозом може призвести до стану, який називається алергійним бронхолегеневим аспергіллезом.

В інших частинах світу системні грибові інфекції включають бластомікоз, гістоплазмоз (на рентгенограмі грудної клітки виявляється через характерні кальцифікати), кокцидіомікоз та параккокцидіомікоз. Це переважно первинні інфекції, тобто вони не є вторинними до зниженої імунологічної функції або змінених симбіотичних мікроорганізмів.

Крім вільного способу життя деякі гриби можуть розвиватися та зростати в біоплівках, тобто грибних спільнотах, прикріплених до інертних (наприклад катетерів) або живих (наприклад імплантатів) поверхонь. Такі колонії відрізняються високою стійкістю до впливу протигрибових препаратів, що значно ускладнює лікування.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГРИБОВИХ ІНФЕКЦІЙ

Сучасні лікарські засоби можна поділити на дві групи: 1) природні протигрибові антибіотики, такі як полієни та ехінокандини; 2) синтетичні лікарські засоби, до яких належать азоли та фторовані піримідини. Оскільки багато інфекцій є поверхневими, існує безліч препаратів для місцевого застосування. Багато протигрибових засобів досить токсичні, і коли виникає потреба в системній терапії, її проводять під суворим наглядом лікаря.

На рис. 54.1 показано мішені для дії поширених протигрибових лікарських засобів.

ПРОТИГРИБКОВІ АНТИБІОТИКИ

Амфотерицин

Амфотерицин (також має назву амфотерицин В) є сумішшю протигрибових речовин, отриманих з культури *Streptomyces*. За структурою це дуже великі («макролідні») молекули, що належать до полієнової групи протигрибових засобів.

Подібно до інших полієнових антибіотиків (див. розд. 52), місцем дії амфотерицину є клітинна мембрана гриба. Гідрофільне ядро молекули амфотерицину має форму бублика та створює трансмембранний іонний канал, спричиняючи грубі порушення в іонному балансі, включаючи втрату внутрішньоклітинного K^+ , змінюючи проникність клітин та порушуючи транспортні системи. Амфотерицин справляє селективну дію, активно зв'язуючись з мембранами грибів та деяких найпростіших, менш активно – з клітинами ссавців, та не впливає на бактерії. Основою цієї відносної специфіки є

більший вплив лікарського засобу на *ергостерол* – стерол мембрани грибів, що не трапляється в клітинах тварин (де холестерин є основним стеролом). Амфотерицин активний проти більшості грибів та дріжджів, є золотим стандартом для лікування поширених інфекцій, спричинених мікроорганізмами, зокрема *Aspergillus* та *Candida*. Амфотерицин також збільшує протигрибковий ефект *флуцитозину*, забезпечуючи ефективну синергічну комбінацію.

Фармакокінетичні аспекти

Амфотерицин дуже погано всмоктується при пероральному застосуванні, тому цей шлях використовують лише для лікування грибкових інфекцій верхніх відділів травного тракту. Препарат можна застосовувати місцево, але при системних інфекціях, як правило, вводять шляхом повільної внутрішньовенної інфузії у формі ліпосом або інших ліпидовмісних препаратів. Це покращує фармакокінетику та зменшує (значний) тягар побічних ефектів.

Амфотерицин дуже щільно зв'язується з білками. Він погано проникає в тканини та мембрани, хоча у високих концентраціях виявляється у запальних ексудатах та досить легко може перетнути гематоенцефалічний бар'єр у разі запалення головного мозку. Внутрішньовенне введення амфотерицину, часто в комбінації з флуцитозином, має важливе значення під час лі-

кування криптококового менінгіту. Лікарський засіб дуже повільно виводиться нирками, залишки виявляються протягом 2 міс. та довше після вживання.

Небажані ефекти

До найпоширеніших (зазвичай майже не змінних) побічних реакцій при застосуванні амфотерицину належать: озноб, гарячка, головний біль; гіпотензія та анафілактичні реакції трапляються в осіб з тяжчим ураженням. Інкапсульовані в ліпосомах та ліпидоконплексні препарати (значно дорожчі) не відзначаються більшою ефективністю порівняно з природним лікарським засобом, однак рідше спричиняють та мають менш тяжкі інфузійні реакції.

Найсериознішим побічним ефектом амфотерицину є нефротоксичність. Певне зниження функції нирок спостерігається у понад 80 % пацієнтів, які отримують лікарський засіб. Після завершення лікування спостерігається покращення, водночас може зберігатися деяке порушення клубочкової фільтрації. Гіпокаліємія виникає у 25 % пацієнтів, що пов'язано з первинною дією лікарського засобу на гриби, які поширюються в клітинах ниркових каналців, спричиняючи втрату калію, що вимагає додаткового введення калію хлориду. З тієї самої причини також часто виникає гіпоматніємія. Згодом можливі порушення кислотно-основного стану

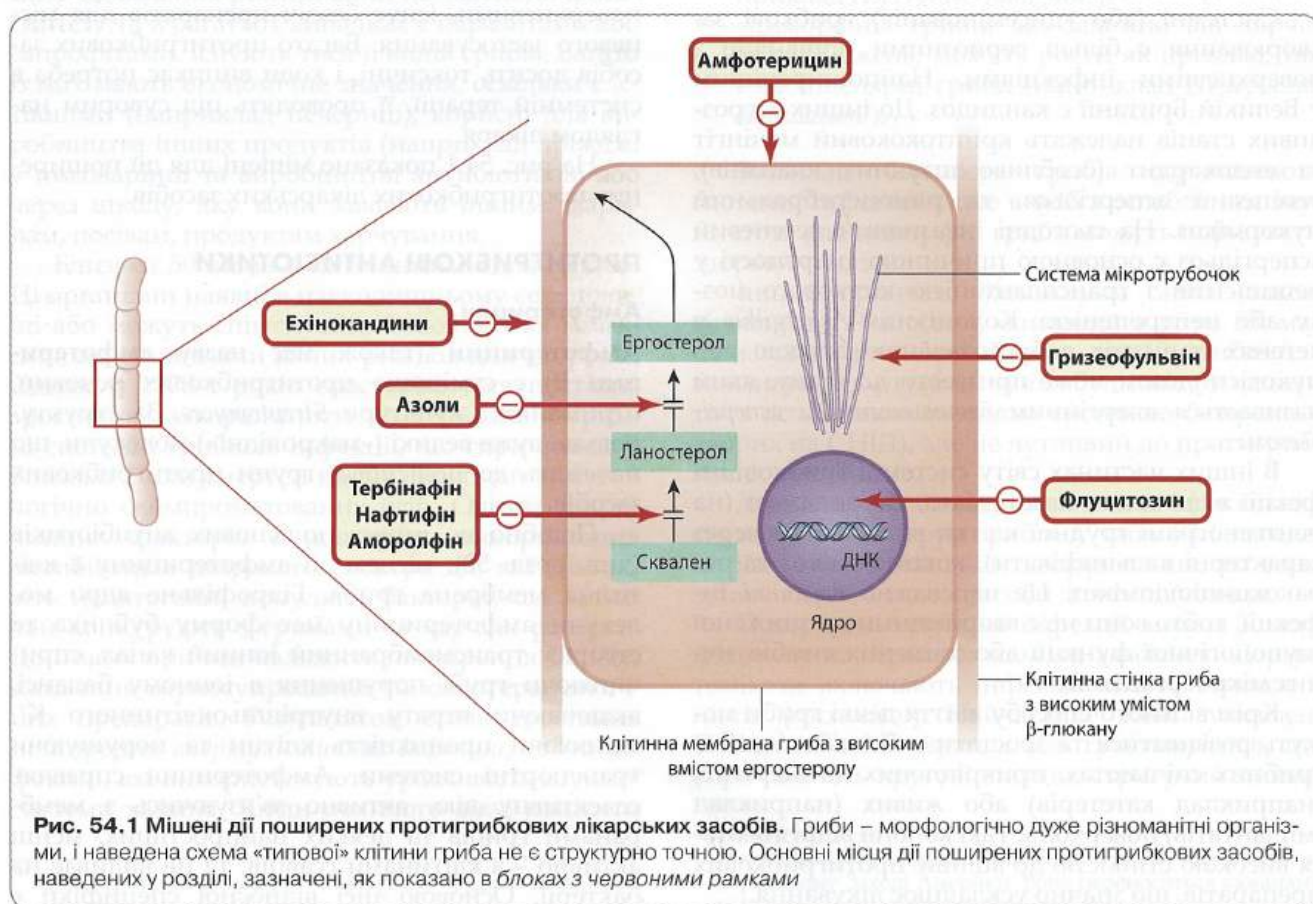


Рис. 54.1 Мішені дії поширених протигрибкових лікарських засобів. Гриби – морфологічно дуже різноманітні організми, і наведена схема «типової» клітини гриба не є структурно точною. Основні місця дії поширених протигрибкових засобів, наведених у розділі, зазначені, як показано в блоках з червоними рамками

та анемія. До інших побічних ефектів належать порушення функції печінки та тромбоцитопенія. Лікарський засіб подразнює ендотелій вен та може зумовити місцевий тромбофлебіт. Після інтратекальних ін'єкцій можливий розвиток нейротоксичності, а місцевого застосування – висип.

Ністатин

Ністатин (також називають **фунгіцидином**) – полієновий макролідний антибіотик, подібний за структурою та механізмом дії до амфотерицину. Препарат вживають перорально, але він не всмоктується через слизові оболонки або шкіру, і його використання переважно обмежується інфекційними захворюваннями шкіри, слизових оболонок і травного каналу, зумовленими *Candida*. До побічних ефектів препарату належать нудота, блювання та діарея.

Гризеофульвін

Гризеофульвін – протигрибковий засіб вузького спектра дії, виділений з культури *Penicillium griseofulvum*. Препарат зв'язується з грибовими мікротрубочками, перешкоджаючи мітозу. Лікарський засіб можна використовувати для лікування дерматофітних інфекцій шкіри або нігтів, коли місцеве застосування не ефективно, однак терапія має бути тривалою. Гризеофульвін наразі витіснений іншими лікарськими засобами.

Фармакокінетичні аспекти

Гризеофульвін вживають перорально. Він погано розчиняється у воді, що залежить від типу препарату, зокрема від розміру частинок. Лікарський засіб вибірково поглинається новоутвореннями шкіри та накопичується в кератині. Період напіввиведення з плазми крові препарату становить 24 год, однак у шкірі він зберігається набагато довше. Гризеофульвін є потужним індуктором ферментів цитохрому P450 та спричиняє різні клінічно важливі лікарські взаємодії.

Небажані ефекти

Небажані ефекти при застосуванні гризеофульвіну виникають рідко і включають розлади функцій травного тракту, головний біль та світлочутливість. Також можуть спостерігатися алергійні реакції (висип, гарячка). Лікарський засіб не слід вживати під час вагітності.

Ехінокандини

Ехінокандини містять кільце із 6 амінокислот, зв'язаних з бічним ліпофільним ланцюгом. Усі лікарські засоби цієї групи є синтетичними модифікаціями **ехінокандину В**, який у природних умовах виявлений в *Aspergillus nidulans*. Як група ехінокандини чинять фунгіцидну дію щодо *Candida* та фунгістатичну – проти *Aspergillus*. Лікарські засоби пригнічують синтез 1,3- β -глюкану – полімеру глюкози, необхідного для підтримання структури клітинних стінок гриба.

За відсутності цього полімеру грибові клітини втрачають цілісність та лізуються. Гені резистентності було виявлено в *Candida* (див.: Chen et al., 2011).

Каспофунгін *in vitro* активний проти широкого спектра грибів, довів свою ефективність при лікуванні кандидозу й резистентних до амфотерицину форм інвазивного аспергільозу. Лікарський засіб погано всмоктується при пероральному застосуванні, його вводять внутрішньовенно 1 раз на добу. **Анідулафунгін** переважно призначають при інвазивному кандидозі. Можливе внутрішньовенне введення. До основних побічних ефектів обох лікарських засобів належать: нудота, блювання, діарея, висип. Порівняно новий препарат **мікафунгін** використовують для лікування інвазивного кандидозу. Лікарський засіб виявляє багато побічних ефектів, характерних для зазначеної групи, окрім того, може спричинити серйозну гепатотоксичність.

СИНТЕТИЧНІ ПРОТИГРИБКОВІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

АЗОЛИ

Азоли – група синтетичних фунгістатичних засобів із широким спектром протигрибкової активності. Основою **клотримазолу**, **еконазолу**, **фентиконазолу**, **кетоконазолу**, **міконазолу**, **тіоконазолу** і **сулконазолу** (відсутній у Великій Британії) є імідазольне ядро, тоді як **ітраконазол**, **позаконазол**, **вориконазол** та **флуконазол** є похідними триазолу.

Азоли інгібують грибовий фермент цитохром P450 3A, ланозин 14 α -деметилазу, який відповідає за перетворення ланостеролу в ергостерол (головний стерол у клітинній мембрані гриба). Унаслідок виснаження ергостеролу змінюється пластичність мембрани, перешкоджаючи дії мембранно-асоційованих ферментів. Чистий результат – гальмування реплікації. Азоли також пригнічують перетворення клітин кандидозних дріжджів у гіфи – інвазивну та патогенну форми паразита. Виснаження мембранного ергостеролу зменшує зв'язування амфотерицину.

Кетоконазол

Кетоконазол був першим пероральним азолом для лікування системних грибових інфекцій. Він ефективний проти кількох різних видів організмів (див. табл. 54.1). Однак лікарський засіб є токсичним, часто після успішного лікування спостерігається рецидив. Кетоконазол добре всмоктується із травного тракту. Він добре розподіляється в тканинах і рідинах, однак у разі низької дози не досягає терапевтичних концентрацій у центральній нервовій системі. Лікарський засіб інактивується в печінці та виводиться із жовчю і сечею. Період напіввиведення з плазми крові становить 8 год.

Небажані ефекти

Основною загрозою при застосуванні кетоконазолу є гепатотоксичність, яка трапляється рідко, однак може призвести до летальних наслідків. Необхідно контролювати функцію печінки до та під час лікування. До інших несприятливих побічних реакцій належать розлади функцій травного тракту та свербіж. У високих дозах було виявлено пригнічення синтезу стероїдів надниркових залоз і тестостерону. Пригнічення останнього призводить до гінекомастії у пацієнтів чоловічої статі. Виявлено негативні взаємодії з іншими лікарськими засобами. **Циклоспорин** та **астемізол** конкурують з кетоконазолом щодо змішаної оксидазної системи ферментів цитохрому Р450, що призводить до підвищення концентрації кетоконазолу, а часто і лікарських засобів, які взаємодіють між собою, у плазмі крові. Блокатори H_2 -гістамінових рецепторів та антациди зменшують всмоктування кетоконазолу, тоді як рифампіцин, індукуючи ферменти метаболізму, зменшує плазмову концентрацію.

Флуконазол

Флуконазол добре всмоктується, тому його можна вводити перорально або внутрішньовенно. Він досягає високих концентрацій у спинномозковій та очній рідинах, використовується для лікування більшості видів грибкового менінгіту. Фунгіцидні концентрації також досягаються у піховій тканині, слині, шкірі та нігтях. Лікарський засіб переважно виводиться у незміненому вигляді з сечею, період напіввиведення становить близько 25 год.

Небажані ефекти

До небажаних ефектів, які зазвичай незначні, належать нудота, головний та абдомінальний біль. Однак ексфолюативні пошкодження шкіри (у деяких випадках, включаючи синдром Стівенса-Джонсона³) були виявлені в певних осіб – насамперед пацієнтів зі СНІДом, які для лікування використовують багато препаратів. В окремих випадках повідомляється про розвиток гепатиту. У терапевтичних дозах флуконазол, порівняно з кетоконазолом, не пригнічує стероїдогенез та печінковий метаболізм.

Ітраконазол

Ітраконазол активний щодо ряду дерматофітів. Лікарський засіб можна вживати перорально, однак після всмоктування (що є змінним) він зазнає значного печінкового метаболізму. Ітраконазол добре розчинний у ліпідах (та нерозчинний у воді), є розробки, в яких препарат зберігається в кишеньках β -циклодекстрину. У цій формі ітраконазол можна вводити внутрішньовенно, тим самим долаючи проблему змін або порушень

всмоктування із травного тракту. У разі перорального застосування період напіввиведення лікарського засобу становить близько 36 год, виводиться із сечею. Препарат не проникає в спинномозкову рідину.

Небажані ефекти

Найсерйознішими є гепатотоксичність та синдром Стівенса-Джонсона. Можуть виникати порушення функцій травного тракту, головний біль та шкірні алергійні реакції. Не повідомлялося про пригнічення стероїдогенезу. Унаслідок пригнічення ферментів цитохрому Р450 виникають лікарські взаємодії (подібно до кетоконазолу).

Міконазол

Зазвичай міконазол застосовують місцево (часто у вигляді гелю) у разі грибкових інфекцій ротової порожнини та інших відділів травного тракту, шкіри або слизових оболонок. При значному системному всмоктуванні може стати проблемою взаємодія з лікарськими засобами.

Інші азоли

Клотримазол, еконазол, тіконазол та сулконазол призначені лише для місцевого застосування. Клотримазол перешкоджає транспорту амінокислот, діючи на клітинну мембрану гриба. Він активний проти широкого спектра грибів, у тому числі кандид. Інколи названі лікарські засоби використовують у комбінації з глюкокортикостероїдами (див. розд. 27). Позаконазол та вориконазол переважно призначають для лікування інвазивних, небезпечних для життя інфекцій, таких як аспергілез.

ІНШІ ПРОТИГРИБКОВІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Флуцитозин – синтетичний пероральний протигрибковий засіб, ефективний проти обмеженого кола (переважно дріжджів) системних грибкових інфекцій. У клітинах грибів, але не людини, він перетворюється в антиметаболіт 5-фторурацил, що пригнічує тимідилат-синтезу, а отже, і синтез ДНК (див. розд. 6 та 57). У разі самостійного застосування лікарського засобу часто виникає резистентність, тому при таких тяжких системних інфекціях, як кандидоз і криптококовий менінгіт, його зазвичай призначають у комбінації з амфотерицином.

Флуцитозин здебільшого вводять внутрішньовенно (оскільки такі пацієнти часто перебувають у тяжкому для перорального застосування стані), але можна і перорально. Він добре розподіляється в рідинах організму, зокрема у спинномозковій рідині. Близько 90 % виводиться нирками у незміненому вигляді, період напіввиведення з плазми крові становить 3–5 год. При порушенні функції нирок доза препарату має бути зменшена.

До небажаних ефектів належать: розлади функцій травного тракту, анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія та алопеція (ймовірно, через утворення

³ Це тяжкий, іноді летальний стан, що включає утворення пухирів на шкірі, в ротовій порожнині та органах травного тракту, очей і зовнішніх статевих органах. Часто супроводжується гарячкою, поліартритом та нирковою недостатністю.

фторурацилу (розд. 57) з флуцитозину внаслідок дії кишкових бактерій), але вони, як правило, керовані. Встановлено, що урацил зменшує токсичну дію препарату на кістковий мозок без зниження протигрибкових ефектів. Є дані про розвиток гепатиту, але він трапляється рідко.

Тербінафін – високоліпофільна, кератинофільна фунгіцидна сполука, активна проти широкого спектра шкірних патогенів. Він особливо ефективний при інфекційних захворюваннях нігтів. Тербінафін вибірково пригнічує фермент сквален епоксидазу, який у клітинній стінці гриба бере участь у синтезі ергостеролу зі сквалену. Накопичення сквалену всередині клітини для організму є токсичним.

Для лікування стригучого лишая або грибкових інфекцій нігтів препарат уводять перорально. Лікарський засіб швидко всмоктується і поглинається шкірою, нігтями та жировою тканиною. У разі місцевого застосування він проникає через шкіру та слизові оболонки. Тербінафін метаболізується в печінці за участю системи цитохрому P450, метаболіти виводяться із сечею.

Небажані ефекти спостерігаються у близько 10 % осіб і зазвичай середньої тяжкості та нечисленні. Вони включають: розлади функцій травного тракту, висип, свербіж, головний біль та запаморочення. Відомо про виникнення суглобового та м'язового болю, рідше – гепатиту.

Нафтифін (відсутній у Великій Британії) за механізмом дії подібний до тербінафіну. Серед інших розробок похідне морфоліну – **аморолфін**, що перешкоджає синтезу грибового стеролу, доступний у вигляді лаку для нігтів та ефективний проти оніхомікозів.

МАЙБУТНІ РОЗРОБКИ

Грибкові інфекції зростають через поширення хіміотерапії злоскісних пухлин та імуносупресії, пов'язаної з трансплантацією. Багато наявних лікарських засобів мають низьку ефективність

та проблеми з токсичністю, а також з'являються нові штами симбіотично-патогенних грибів. Окрім того, зростає кількість штамів грибів, стійких до дії сучасних протигрибкових лікарських засобів через розвиток генів резистентності або набуття природних захисних мутацій (хоча, на щастя, гриби не передають резистентність до лікарських засобів), а здатність деяких видів створювати біоплівки посилює цю проблему (хоча також пропонуються інші можливості для розроблення лікарських засобів; див.: de Mello et al., 2017).

Тому існує гостра потреба у більшій кількості протигрибкових лікарських засобів. Варто зазначити, що розробляються нові синтетичні сполуки, зокрема оригінальні препарати азолу (див.: Zeichner, 2015), а також продовжуються подальші розроблення окремих препаратів з новими механізмами дії.

Розробка нових інгібіторів β -глюкану була розглянута Hector та Bierer (2011). Нині здійснюють оцінювання нових мішеней, таких як V-АТФаза (Zhang & Rao, 2012), тоді як перспектива відкрити нові природні протигрибкові засоби (як уже згадані антибіотики) продовжує привертати увагу (Dhankhar et al., 2012).

Ідеальним вирішенням буде створення протигрибкової вакцини. Уперше ідея була висунута в 1960-х роках, але на сьогодні успішні дослідження на тваринах є обмеженими (див.: Torosantucci et al., 2005) та не проведено клінічних досліджень. Раніше розуміння того, як імунна система бореться з грибовою інфекцією, було проблемою. Проте нещодавно вчені з'ясували багато питань, які у майбутньому мають допомогти при розробленні вакцин. Досягнення у цій галузі переглянули Medici та Del Poeta (2015), Nanjappa та Klein (2014), Datta і Hamad (2015).

Однією з проблем зазначеного підходу є те, що розвиток активного імунітету, зумовленого вакциною, залежить від функціонування імунної системи, а саме пацієнти з ослабленим імунітетом часто потребують лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ТА РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Chen, S.C., Slavin, M.A., Sorrell, T.C., 2011. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison. *Drugs* 71, 11–41. (Всеосяжний огляд ехінокандинів, включаючи коментарі щодо явища лікарської резистентності.)
- Datta, K., Hamad, M., 2015. Immunotherapy of fungal infections. *Immunol. Invest.* 44, 738–776. (Комплексне повідомлення, що охоплює безліч аспектів грибового імунітету та перспективи імунотерапії.)
- de Mello, T.P., de Souza Ramos, L., Braga-Silva, L.A., et al., 2017. Fungal biofilm – a real obstacle against an efficient therapy: lessons from *Candida*. *Curr. Top. Med. Chem.* (Стаття, яка стосується зростаючих проблем грибових біоплівок та описує нові потенційні способи пригнічення їх утворення.)
- Deepe, G.S., Jr., 2004. Preventative and therapeutic vaccines for fungal infections: from concept to implementation. *Expert Rev. Vaccines* 3, 701–709. (Цікавий та оптимістичний огляд пошуку протигрибкових вакцин.)
- Denning, D.W., 2003. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 362, 1142–1151. (Загальний огляд ехінокандинів, сфокусований на їх клінічному використанні.)
- Dhankhar, S., Dhankhar, S., Kumar, M., Ruhil, S., Balhara, M., Chhillar, 694 A.K., 2012. Analysis toward innovative herbal antibacterial and antifungal drugs. *Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov.* 7, 242–248. (Продовжується пошук більш природних протигрибкових засобів з виявленням нових потенційно-активних сполук.)
- Dodds, E.S., Drew, R.H., Perfect, J.R., 2000. Antifungal pharmacodynamics: review of the literature and clinical applications. *Pharmacotherapy* 20, 1335–1355. (Гарний огляд протигрибкових засобів, які використовуються для лікування системних інфекцій; децю клінічний зміст.)
- Gupta, A.K., Tomas, E., 2003. New antifungal agents. *Dermatol. Clin.* 21, 565–576. (Всеосяжний огляд, який переважно стосується

- ся нових протигрибкових засобів: їх механізмів дії та лікарської резистентності.)
- Hadrich, I., Makni, F., Neji, S., et al., 2012. Invasive aspergillosis: resistance to antifungal drugs. *Mycopathologia* 174, 131-141. (Описано механізми стійкості аспергіл до звичайних протигрибкових засобів.)
- Hector, R.F., Bierer, D.E., 2011. New beta-glucan inhibitors as antifungal drugs. *Expert Opin. Ther. Pat.* 21, 1597-1610. (Огляд нових патентів у цій галузі. Корисно для детального вивчення теми.)
- Lupetti, A., Nibbering, P.H., Campa, M., et al., 2003. Molecular targeted treatments for fungal infections: the role of drug combinations. *Trends Mol. Med.* 9, 269-276. (Цікава і доступна стаття, яка присвячена застосуванню комбінованої протигрибкової терапії. Містить цікаві схеми.)
- Medici, N.P., Del Poeta, M., 2015. New insights on the development of fungal vaccines: from immunity to recent challenges. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 110, 966-973. (Обговорюються проблеми та необхідність протигрибкових вакцин. Інформація легко сприймається.)
- Nanjappa, S.G., Klein, B.S., 2014. Vaccine immunity against fungal infections. *Curr. Opin. Immunol.* 28, 27-33. (У статті представлено погляди на формування імунітету до грибів та пояснено, яке це має відношення до розроблення вакцини. Також наведено список імовірних вакцин-кандидатів.)
- Noel, T., 2012. The cellular and molecular defense mechanisms of the *Candida* yeasts against azole antifungal drugs. *J. Mycol. Med.* 22, 173-178. (Стаття, в якій обговорюються механізми лікарської резистентності до азолів.)
- Sant, D.G., Tupe, S.G., Ramana, C.V., et al., 2016. Fungal cell membrane-promising drug target for antifungal therapy. *J. Appl. Microbiol.* 121 (6), 1498-1510. (Корисний огляд дії лікарського засобу на грибову клітинну мембрану та пошук нових потенційних мішеней фармакотерапії.)
- Thursky, K.A., Playford, E.G., Seymour, J.F., et al., 2008. Recommendations for the treatment of established fungal infections. *Intern. Med. J.* 38, 496-520. (Всеосяжний огляд лікування грибових інфекцій. Клінічне значення.)
- Torosantucci, A., Bromuro, C., Chiani, P., et al., 2005. A novel glyco-conjugate vaccine against fungal pathogens. *J. Exp. Med.* 202, 597-606. (Експериментальна робота, що демонструє розроблення нового типу вакцини, ефективною проти інфекції *Candida* у мишей.)
- Zeichner, J.A., 2015. New topical therapeutic options in the management of superficial fungal infections. *J. Drugs Dermatol.* 14, s35-s41.
- Zhang, Y., Rao, R., 2012. The V-ATPase as a target for antifungal drugs. *Curr. Protein Pept. Sci.* 13, 134-140. (Зміст відповідає назві.)

Корисні вебресурси

<http://www.fungionline.org.uk> (Фінансування сайту здійснюється Британським мікологічним товариством. Надано інформацію про основну біологію грибів, наведено багато корисних діаграм і зображень, а також посилання на інші ресурси та відеоролики. Розміщена інформація не стосується конкретної патології грибових інфекцій або медикаментозної терапії, але дуже цікава для тих, хто бажає глибше вивчити біологію цих унікальних організмів.)