

3 ANTIVIRUSNI LEKOVI

3.1.OSVRT NA VIRUSNE INFEKCIJE

Virusi su male infektivne čestice koje sadrže DNK ili RNK unutar proteinskog omotača (kapsula), preko koga se kod nekih vrsta nalazi i lipoproteinski omotač. Virusni nemaju vlastite metaboličke puteve koji bi osigurali njihovo preživljavanje i replikaciju i zato, da bi opstali i razmnožavali se, moraju biti prisutni u ćeliji domaćina. Imajući u vidu da virus „deli“ sa ćelijama domaćina mnoge metaboličke puteve, teško je selektivno uticati na virus, a da se pri tome ne poremeti metabolizam zaražene humane ćelije. To je razlog zbog koga je sistemska primena antivirusnih lekova još uvek nedovoljno efikasna i praćena ozbiljnim neželjenim delovanjima. Efikasnost antivirusnih lekova zavisi od vremena primene u odnosu na replikaciju virusa. Replikacija virusa je najintenzivnija pre klinički manifestne infekcije, tj. tokom „prodromalnog“ stadijuma i tada je primena antivirusnih lekova najefikasnija.

3.2. PODELA ANTIVIRUSNIH LEKOVA

Antivirusni lekovi se prema mehanizmu delovanja dele na:

- Nukleozidi i nukleotidi, inhibitori DNK polimeraze
- Nenukleozidni analozi, inhibitori DNK polimeraze
- Inhibitori neuraminidaze
- Inhibitori HIV proteaze
- Nukleozidi i nukleotidi, inhibitori reverzne transkriptaze
- Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze
- Inhibitori spajanja virusa HIV i njegovog ulaska u ćelije
- Inhibitori HIV integraze

Ostali antivirusni lekovi - lekovi sa nespecifičnim antivirusnim delovanjem:

- Interferon
- Monoklonska antitela

3.3. PREDSTAVNICI POJEDINIH GRUPA ANTIVIRUSNIH LEKOVA

3.3.1. Analizi nukleozida, inhibitori virusne DNK polimeraze

- aciklovir
- valaciklovir
- ganciklovir
- valganciklovir

Mehanizam delovanja: aciklovir i ganciklovir su analozi gvanozina, koji se umesto njega ugrađuju u genom virusa. Da bi postali aktivni, neophodna je njihova fosforilacija pomoću

timidin kinaze herpes virusa. Fosforilisani oblici ovih lekova su snažni inhibitori virusne DNK polimeraze, što dovodi do prestanka sinteze virusne DNK i replikacije virusa.

Valaciklovir je estar aciklovira, dok je valganciklovir estar ganciklovira. U odnosu na aciklovir i ganciklovir, estri imaju veću biološku raspoloživost posle per os primene.

Antivirusni spektar i indikacije: infekcije izazvane herpes simplex, varicela zoster i citomegalovirusom. U lečenju infekcija izazvanih herpes simplex i varicela zoster virusom, primenjuju se aciklovir i valaciklovir, dok u lečenju citomegalovirusnih infekcija ganciklovir i valganciklovir predstavljaju lekove prvog izbora.

Neželjena delovanja: Neželjena delovanja ove grupe lekova su izraženija posle intravenske u odnosu na njihovu per os primenu i javljaju se češće nakon primene ganciklovira. Mogu se javiti neželjena delovanja od strane gastrointestinalnog trakta (mučnina, povraćanje, abdominalni bol, dijareja), CNSa (tremor, halucinacije, ekstrapiramidni poremećaji i konvulzije, mioklonus), oštećenje bubrega (sprečava se uzimanjem veće količine tečnosti), depresija kostne srži (neutropenija se viđa kod čak 40% pacijenata lečenih ganciklovirom). Ganciklovir dovodi do smanjenja broja spermatozoida (azospermija). Posle intravenske primene oblika za parenteralnu primenu mogu se razviti teži oblici tromboflebitisa.

3.3.2. Nenukleozidni analozi, inhibitori DNK polimeraze

foskarnet i cidofovir

Mehanizam delovanja: inhibišu virusnu DNK polimerazu, pri čemu nije potrebna prethodna fosforilacija ova dva leka.

Antivirusni spektar i indikacije: infekcije izazvane herpes simplex i citomegalovirusom, koje ne reaguju na primenu analoga nukleozida, inhibitora DNK polimeraze.

Neželjena delovanja: oba leka izraženo nefrotoksična (uzimanjem veće količine tečnosti se smanjuje oštećenje bubrega) i mogu izazvati neutropeniju. Foskarnet može izazvati poremećaje od strane CNS-a (glavobolja, tremor, vrtoglavica, poremećaj raspoloženja), a cidifovir zapaljenje dužice i cilijarnog tela.

3.3.3. Inhibitori neuraminidaze

Zanamivir

Oseltamivir

Mehanizam delovanja: neuraminidaza virusa influenza-e je površni glikoprotein koji sprečava delovanje humanih hemaglutinina, usled čega se olakšava ulazak virusa u epitelne ćelije respiratornog trakta kao i oslobađanje virusa iz inficiranih ćelija i njihova apoptoza. Zanamivir i oseltamivir inhibišući neuraminidazu influenza A i B virusa sprečavaju pomenute procese.

Indikacije: profilaksa i rana terapija infekcije izazvane virusom influence A i B. Efikasnost je zadovoljavajuća samo ako se primene tokom prvih 48 časova nakon pojave prvih simptoma infekcije izazvane influenza A i B virusom.

Neželjena delovanja: nepodnošenje od strane gastrointestinalnog trakta, nesаница, glavobolja, a posle primene zanamivira javlja se i bronhospazam.

3.3.4. Inhibitori HIV proteaze

ritonavir

sankvinavir

indinavir

nelfinavir

lopinavir

atazanavir (ne dovodi do klinički značajnih promena lipida u krvi)

Mehanizam delovanja: tokom replikacije HIV virusa, dolazi do sinteze poliproteina, od kojih delovanjem enzima proteaze nastaju funkcionalni proteini, neophodnih za opstanak i oslobađanje infektivnog virusa. Inhibitori HIV proteaza sprečavaju ovaj proces, specifični su za HIV virus i blokiraju širenje infekcije, ali ne utiču na virusnu aktivnost u ćelijama koje su već zaražene.

Indikacije: HIV infekcija.

Rezistencija HIV virusa na inhibitore proteaza je posledica promene redosleda aminokiselina na mestu vezivanja enzima za virusne proteine. Proces rezistencije HIV virusa se odlaže postizanjem visokih koncentracija leka u krvi kao i kombinacijom inhibitora virusne proteaze sa bar 2 leka koji deluju različitim mehanizmom (inhibitori reverzne transkriptaze).

Farmakokinetika: inhibitori HIV proteaze se dobro resorbuju posle per os primene, Metabolišu se pomoću citohroma 3A4 i inhibišu aktivnost mikrozomalnih enzima.

Neželjena delovanja: Grupno specifična neželjena delovanja inhibitora HIV proteaze su lipodistrofija (redistribucija masnog tkiva u telu: gubitak masnog tkiva u licu i ekstremitetima i nagomilavanje u abdomenu, gornjem delu leđa i dojka) i metabolički sindrom, prisutan čak kod 20-80% pacijenata lečenih ovom grupom lekova, koji podrazumeva povećanje triglicerida i holesterola u krvi, hiperglikemiju u razvoj insulinske rezistencije. Zbog toga je primena ove grupe lekova povezana sa povećanim rizikom za nastanak dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih oboljenja. Mehanizam nastanka ovih neželjenih delovanja je povezan sa inhibicijom regulatornih proteina u adipocitima usled primene inhibitora HIV proteaze.

Interakcije: S obzirom da inhibišu citohrom 3A4, inhibitori HIV proteaze, (naročito ritonavir), povećavaju koncentracije lekova koji se metabolišu ovim izoenzimom i mogu potencirati njihova neželjena delovanja (potenciranje krvarenja pri istovremenoj primeni sa varfarinom, potenciranje ataksije, pojave dvostrukih slika i sedacije pri istovremenoj primeni sa karbamazepinom. Pri istovremenoj primeni sa statinima, potencira se rabdomioliza.

3.3.5. Analozii nukleozida i nukleotida, inhibitori reverzne transkriptaze HIV-a

zidovudin

didanozin
stavudin
lamivudin
abakavir

Mehanizam delovanja: Svi predstavnici ove grupe lekova su prolekovi, koji nakon fosforilacije u trifosfatne metabolite u ćelijama domaćina, kompetitivno inhibišu reverznu transkriptazu virusa. Kada se trifosfatni metaboliti analoga nukleozida i nukleotida ugrade u novoformiranu nukleinsku kiselinu virusa, dovode do blokade elongacije lanca nukleinskih kiselina, čime se prekida ciklus replikacije virusa.

Indikacije: HIV infekcija. Lamivudin se primenjuje i u lečenju hroničnog hepatitisa B.

Farmakokinetika: inhibitori reverzne transkriptaze se skoro potpuno resorbuju posle per os primene. Abakavir, didanozin i zidovudin se metabolišu putem jetre, dok se stavudin i lamivudin u najvećem procentu izlučuju bubrezima nepromenjeni.

Neželjena delovanja: Grupno specifična neželjena delovanja su posledica inhibicije mitohondrijalne DNK polimeraze i smanjenja DNK u mitohondrijama ćelija domaćina. Kod pacijenata sa uznapredovalom HIV infekcijom, se javljaju neutropenija i anemija, a primenjeni u većim dozama, ovi lekovi mogu izazvati bolove u mišićima i miozitis. Takođe, od težih neželjenih delovanja, viđaju se uvećanje i steatoza (masna degeneracija) jetre i mlečna acidoza, kada je neophodno prekinuti primenu ovih lekova. Posle primene stavudina i didanozina mogu se javiti periferna neuropatija i pankreatitis.

3.3.6. Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze

nevirapin
efavirenz

Mehanizam delovanja: Za razliku od analoga nukleozida i nukleotida, nenukleozidni analozi, inhibitori reverzne transkriptaze, ne zahtevaju aktivaciju fosforilacijom u ćelijama domaćina, da bi ispoljili antivirusno delovanje. Direktno se vežu za enzim, na mestu koje je različito u odnosu na analoge nukleozida i nukleotida, inhibišu njegovo delovanje i tako sprečavaju replikaciju virusa.

Indikacije: HIV infekcija

Farmakokinetika: Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze se primenjuju per os. Biotransformacijom posredstvom citohroma se prevode u neaktivne metabolite koji se izlučuju urinom. Indukujući aktivnost mikromalnih enzima, nevirapin i efavirenz potenciraju vlastiti i metabolizam lekova sa kojima se istovremeno primenjuju. Delavirdin je inhibitor mikrozomalnih enzima, i zbog toga usporava vlastiti i metabolizam lekova sa kojima se primenjuje istovremeno.

Neželjena delovanja: najčešće neželjeno delovanje je raš, koji se kod 10% pacijenata ispoljava u težim (po život opasnim) kliničkim oblicima. Pored toga, javljaju se mučnina, povraćanje, bol u

stomaku i dijareja, glavobolja, pospanost i zamor. Oblici fulminantnog hepatitisa su zabeleženi posle primene nevirapina.

3.3.7. Inhibitori spajanja virusa HIV-a sa CD4 T limfocitima i njegovog ulaska u ćelije

Enfuvirtid (inhibitor fuzije virusa i ćelije domaćina)

Mehanizam delovanja: da bi HIV virus ušao u ćelije domaćina, neophodan je proces spajanja glikoproteina virusnih partikula i ćelijskih membrana domaćina. Enfuvirtid sprečava promene glikoproteina HIV virusa bez kojih se proces spajanja sa ćelijom domaćina ne može odvijati.

Indikacije. HIV infekcija (enfuvirtid se primenjuje u slučajevima rezistencije ili nepodnošenja drugih antiretrovirusnih lekova).
(način primene: supkutano)

Neželjena delovanja – promene na mestu primene, glavobolja, nesаница, eozinofilija.

Maravirok

Mehanizam delovanja: maravirok je noviju antiretrovirusni lek, koji se selektivno veže za hemokinske (CCR5) receptore i tako sprečava ulazak HIV1 virusa u CD4 T limfocite.

Indikacije: Infekcija izazvana HIV1.
(način primene: per os)

Neželjena delovanja: kod pacijenata koji su lečeni maravirokom, kao česta neželjena delovanja zabeleženi su: anemija, depresija, nesаница, gubitak apetita, abdominalni bol, mučnina i povišena aktivnost jetrenih transaminaza (AST i ALT). U do sada sprovedenim kliničkim studijama, nije bilo značajnije razlike podnošenja leka u odnosu na placebo.

3.3.8. Inhibitori HIV integraze

Raltegravir

Mehanizam delovanja: raltegravir je inhibitor HIV integraze, enzima čijim delovanjem nastaju kovalentne veze između genoma HIV-a i genoma ćelija domaćina. Inhibicijom enzima integraze, sprečava se ugradnja genoma HIV-a u genom CD4 T limfocita.

Indikacije: Infekcija HIV1 virusom, odraslih, adolescenata i dece starije od 2 godine.

Neželjena delovanja: tokom kliničkih studija zabeleženi su slučajevi miopatije, rabdomiolize i osteonekroze kod pacijenata lečenih raltegravinom.

Ostali antivirusni lekovi

3.3.9. Ribavirin

Mehanizam delovanja: Ribavirin je sintetski analog gvanozina koji smanjujući količinu raspoloživih nukleotida u ćeliji i inhibišući sintezu virusne mRNK, ima širok antivirusni spektar.

Indikacije: i pored delovanja na veliki broj i DNK i RNK virusa, registrovane indikacije za ribavirin su hronični hepatitis C (u kombinaciji sa interferonom alfa) i u obliku aerosola-infekcije izazvane respiratirno-sincicijalnim virusom kod odojčadi i male dece sa urođenim anomalijama respiratornog i kardiovaskularnog sistema.

Neželjena delovanja: ribavirin u obliku aerosola se dobro podnosi. Na početku per os terapije (tokom prve 2 nedelje), može se javiti hemolitička anemija, a od ostalih neželjenih delovanja zabeleženi su: povećanje koncentracije bilirubina, mokraćne kiseline i leukocita.

3.3.10. Amantadin

Mehanizam delovanja: amantadin sprečava ulazak virusa i umnožavanje genetskog materijala virusa u ćeliji domaćina.

Indikacije: herpes zoster i influenca A.

Pored toga što se primenjuje kao antivirotik, za amantadin poznato da povećava koncentraciju dopamina u sinapsama ekstrapiramidnih puteva i time kod dve trećine pacijenata obolelih od parkinsonizma dovodi do otklanjanja ili ublažavanja rigiditeta i tremora skeletne muskulature. S obzirom da deluje na tumorske viruse, amantadin se može primenjivati u hemioprolaksi maligniteta.

Neželjena delovanja: Starije osobe lošije podnose amantadin i najčešće se kod njih javljaju neželjena delovanja koja se manifestuju konfuzijom, halucinacijama, nesanicom i košmarnim snovima. Zbog antiholinergičkog delovanja, amantadin može dovesti do poremećaja vida i suvoće usta.

Farmakokinetika: dobro se i sporo resorbuje posle per os primene i eliminiše putem bubrega, najvećim delom u nepromenjenom obliku.

Lekovi sa indirektnim antivirusnim delovanjem

3.3.11. Interferon

Interferon je glikoprotein (citokin), koga produkuje ćelija inficirana virusom, pomoću koga se štite ćelije koje još nisu zaražene virusom. Interferoni nemaju specifično antivirusno delovanje, ali sprečavaju ulazak virusa u ćeliju, stvaranje virusne mRNK i transkripciju sa virusne mRNK na ribosome ćelija domaćina. Na osnovu ćelija koje ih produkuju, interferoni se dele na interferon alfa, koga produkuju leukociti, interferon beta, koga produkuju fibroblasti i interferon gama koji je rezultat aktivacije T limfocita. Kao posledica interakcije interferona sa ćelijskim receptorima, interferoni pomažu imuni odgovor, pre svega povećavajući sintezu antitela, makrofaga i citotoksičnih T limfocita.

Interferon alfa

Primenjen kod pacijenata sa hepatitisom B i C, interferon alfa stimuliše klirens inficiranih hepatocita (smanjenje broja virusa u hepatocitima).

Indikacije: hronični aktivni hepatitis B, hronični hepatitis C, Kapošijev sarkom kod pacijenata sa Hiv infekcijom, leukemije, kondilomi, karcinom renalnih ćelija.

Interferon alfa se primenjuje supkutano, 3 puta nedeljno, tokom 4 – 6 meseci. Metaboliše se u bubrezima i ima kratko poluvreme eliminacije. Danas se u prometu nalaze i oblici interferona alfa koji su konjugovani sa polietilenglikolom (pegilovani interferon), čime se postiže duže zadržavanje u krvi i primena jednom nedeljno.

Neželjena delovanja: 4 – 6 sati posle injekcije mogu se javiti glavobolja, bolovi u mišićima i groznica, a ponavljana primena dovodi do smanjenja intenziteta ili do nestanka pomenutih reakcija. Zamor, anoreksija i supresija kostne srži se takođe viđaju posle primene interferona alfa, a intenzitet supresije se smanjuje po prestanku terapije. Tokom terapije interferonom zabeleženi su i slučajevi depresije i suicidalnog ponašanja. Kao retka neželjena delovanja mogu se javiti hiperglikemija i akutni infarkt miokarda. Interferon stimuliše ekspresiju antigena na tireocitima, zbog čega dolazi do aktivacije citotoksičnih T limfocita i razvoja interferonom indukovanih tireoiditisa.

Ostali interferoni se primenjuju u lečenju multiple skleroze (interferon beta).

Monoklonska antitela

3.3.12. Palivizumab

Palivizumab je humano monoklonsko antitelo, čije su sekvence dobijene rekombinantnom DNK tehnologijom. Ispoljava inhibitorno delovanje na respiratorni sincicijalni virus (RSV), sprečavajući fuziju virusa i ćelija domaćina.

Respiratorni sincicijalni virus izaziva blage respiratorne infekcije kod novorođenčadi, ali kod pre vremena rođene dece sa urođenim srčanim anomalijama i bronhopulmonalnom displazijom, može izazvati teške infekcije.

Indikacije: deca mlađa od dve godine kod koje postoji rizik za razvoj teške infekcije izazvane RSV

Primenjuje se jednom mesečno, intramuskularno u predeo butine, pre početka sezone RSV infekcije (period oktobar – april).

Neželjena delovanja: groznica i reakcije na mestu primene.