

مقدمة: ملحة عامة الفيروسات

- الفيروسات هي عوامل خمجية صغيرة الحجم (أصغر من الجراثيم بألف مرة) داخل خلوية
- لا تمتلك الفيروسات الأنزيمات اللازمة لإنشائها الحيوي
- تتألف الفيروسات من معقد جزيئي مؤلف من حمض نووي (DNA أو RNA) محاط بقفيصة بروتينية capsid ذات خواص مستضدية
- معظم الأدوية المضادة للفيروسات هي من مشابهاة الأسس البورينية أو البيريميديية

2014/3/31

2

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأدوية والمداواة

الأدوية المضادة للفيروسات Antiviral drugs

المداواة السريرية - السنة الخامسة
د. سفير حبيب

تصنيف الأدوية المضادة للفيروسات (1)

يمكن تصنيف الأدوية المضادة للفيروسات حسب الفيروس المستهدف:

- الأدوية المضادة لفيروسات الحلا Herpes: HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, EBV ...
- الأدوية المضادة لفيروسات التهاب الكبد (Hepatitis B and C)
- الأدوية المضادة لفيروسات الانفلونزا
- الأدوية المضادة لفيروس الايدز (HIV) AIDS

2014/3/31

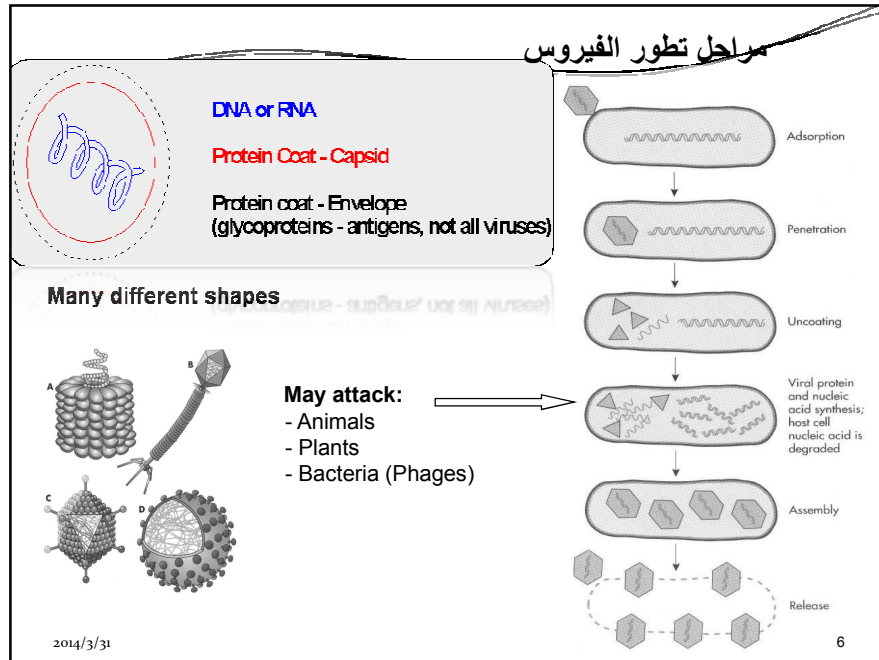
4

طرق دراسة الفيروسات

- في الزجاج In vitro:
- CI50: وهو التركيز الذي يخفض بنسبة 50 % إنتاج الفيروسات في الزراعة الخلوية، وهو يسمح بتحديد حساسية أو مقاومة السلالة الفيروسية souche
- في الجسم الحي In vivo: دراسة التأثير على حيوانات المختبر، وهي لا تعكس بالضرورة التأثير عند الإنسان

2014/3/31

3



تصنيف الأدوية المضادة للفيروسات (2)

تصنف الأدوية المضادة للفيروسات حسب خصائصها الفارماكولوجية:

- مثبطات DNA polymerase : (Acyclovir, Gancyclovir)

- مثبطات نوكليرازيدية لأنزيم التناسخ المعكوس reverse

transcriptase : مثل Zidovudine, Didanosine

- مثبطات غير نوكليرازيدية لأنزيم التناسخ المعكوس : (Nevirapine)

- مثبطات البروتياز : (Ritonavir, Saquinavir, Indinavir)

2014/3/31

5

الأدوية المضادة لفيروسات الحلا HSV وفيروس الاندخال الخلوي العرطل CMV

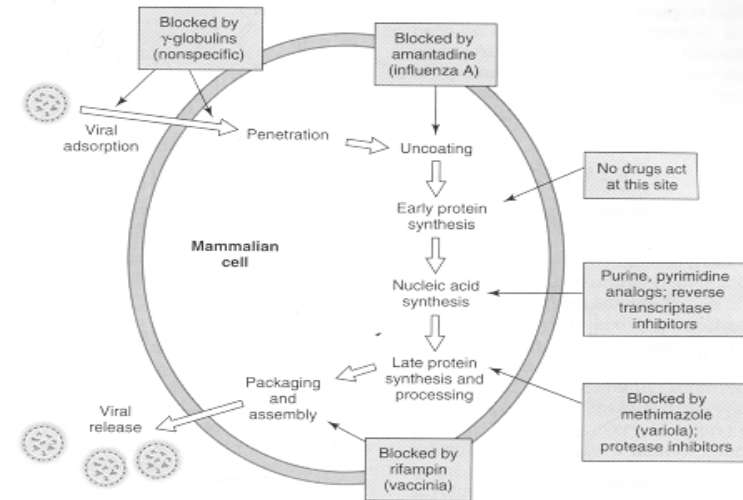
تضم الأدوية التالية:

- Acyclovir (Zovirax*), Valacyclovir (Valtrex*)
- Pencyclovir (Denavir*), Famcyclovir (Famvir*)
- Gancyclovir (Zirgan*), Valgancyclovir (Valcyte*)
- Foscarnet (Foscavir*)
- Cidofovir (Vistide*)
- Vidarabine (Vira-A*)

2014/3/31

8

مواقع تأثير الأدوية المضادة للفيروسات



2014/3/31

7

Acyclovir, Valacyclovir (2)

- الاستعمالات السريرية: - الآفات الحثية خاصة التناسلية
- داء المنطقة Zona
- الأخماج بالـ CMV
- الحرائك الفارماكولوجية: يطبق ACV موضعياً أو عن طريق الفم (توافر حيوي ضعيف حوالي 10%) أو بالحقن الوريدي أما VCV فيعطى فمويًا (توافر حيوي جيد حوالي 50%)، ونصف العمر البلازمي حوالي 2.5 ساعة، وي طرح بشكل رئيسي عن طريق الكلية
- التأثيرات الجانبية: تناول جرعات عالية قد يؤدي إلى:
 - قصور كلوي عكوس نتيجة تشكل بلورات في النبيبات الكلوية
 - سمية عصبية: هذيان، اختلاجات، سبات

2014/3/31

10

Acyclovir (ACV), Valacyclovir (VCV) (1)

- مشابه غير حلقي للغوانوزين، وهو يثبط DNA polymerase مسبباً إنهاء السلسلة التي تتدخل في DNA الفيروسي
- يتفعل بالفسفرة بواسطة التيميدين كيناز (TK) الفيروسي والخلوي ليشكل (ACV-3-P)
- يتحول VCV إلى ACV بالاستقلاب الكبدي
- يتميز الـ ACV بتأثير نوعي مع سمية ضئيلة تجاه الخلايا المضيفة
- يشمل طيف تأثيره فيروس الحلا البسيط (HSV) وفيروس الحماق (VZV) بالإضافة إلى فيروس الاندخال الخلوي العرطل CMV وفيروس إيبشتاين - بار EBV
- يمكن أن تظهر المقاومة نتيجة حدوث طفرة صبغية للبوليميراز أونقص التيميدين كيناز

2014/3/31

9

Gancyclovir, Valgancyclovir

- مشابه غير حلقي للغوانوزين، وله بنية قريبة من الـ ACV وهو فعال بالشكل المفسفر TP (يُبطئ تشكل الـ DNA الفيروسي)
- فعال ضد كل أشكال فيروس الحلا، وهو أقوى بـ 20 مرة من الـ ACV ضد الـ CMV
- يعطى عن طريق الفم (التوافر الحيوي 10%) أو بالتسريب الوريدي
- نصف العمر الحيوي 2-4 ساعات
- يتوزع بشكل جيد في مختلف الأنسجة بما فيها السائل الدماغي الشوكي
- يطرح بشكل رئيسي عن طريق الكلية (< 90%)
- احتياطات الاستعمال: - تجنب الحقن تحت الجلد والحقن العضلي
- - تعديل الجرعة في حال وجود قصور كلوي

2014/3/31

12

Pencyclovir (PCV), Famcyclovir (FCV)

- يعتبر famcyclovir (FCV) طليعة دوائية حيث يتحول بالاستقلاب بالعبور الكبدي الأولي إلى pencyclovir (PCV)
- آلية تأثير مشابهة لـ ACV (الشكل ثلاثي الفوسفات TP وتفعيل التيميدين كيناز TK) باستثناء:
- تثبيط أضعف للـ DNA polymerase الفيروسي (أقل بـ 100 مرة)
- أكثر ثباتاً
- طيف تأثير مشابه لـ ACV (HSV, VZV, EBV) مع وجود مقاومة متصالبة في الزجاج مع ACV
- التوافر الحيوي بعد الإعطاء الفموي 5% (PCV) و 65-77% (FCV)
- نصف العمر الحيوي ساعتان مع إطراح كلوي (90%)

2014/3/31

11

ال (1) Foscarnet

- مشابه للبيروفوسفات pyrophosphate وهو يثبط بشكل مباشر ال DNA polymerase ولا يحتاج إلى فسفرة
- طيف التأثير: - جميع فيروسات الحلأ بما فيها الفيروسات المقاومة لـ ACV (نتيجة نقص TK) والـ Gancyclovir - HIV, EBV -
- تستعمل بشكل رئيسي في معالجة الأخماج بالـ CMV
- الحرائك الدوائية: يعطى الـ Foscarnet عن طريق الوريد (التوافر الحيوي بالإعطاء الفموي $> 20\%$) ويتوزع في الأنسجة بشكل جيد بما فيها السائل الدماغي الشوكي مع تثبت كبير في النسيج العظمي، ويطرح عن طريق الكلية ($< 90\%$)

2014/3/31

13

ال (2) Foscarnet

- التأثيرات غير المرغوبة:
- قصور كلوي شائع (يمكن إنقااص حدوثه عن طريق زيادة السوائل) مع اضطراب توازن الشوارد (خاصة نقص كالسيوم الدم)
- دموية: فقر دم ($20-50\%$ من مرضى الإيدز)، نقص الصفائح، نقص العدلات
- عصبية: تعب، صداع، اختلاجات، هلوسات
- هضمية: غثيان، إقياء، إسهال، آلام بطنية
- احتياطات الاستعمال:
- تعديل الجرعة في حال القصور الكلوي
- تسريب وريدي بطيء خلال ساعتين مع إمامة جيدة (< 2 ليتر سيروم فيزيولوجي)
- زيادة الوارد من الفوسفور والبوتاسيوم

2014/3/31

14

الأدوية المضادة لفيروسات التهاب الكبد B, C

• أهم الأدوية المتوفرة:

- Ribavirin
- Interferon alpha-2b
- Interferon alpha-2a
- Lamivudine
- Vidarabine
- Adefovir
- Entecavir
- Telbivudine

2014/3/31

16

الـ Cidofovir

- مشابه للسيتيدين cytidine وهو يثبط اصطناع الـ DNA الفيروسي عن طريق تثبيط الـ DNA polymerase
- يتم تفعيله بالفسفرة
- طيف التأثير: HSV – CMV (السلالات المقاومة لبقية الأدوية)
- يعطى عن طريق الوريد ونصف عمره الحيوي حوالي ساعتين
- يمكن حقنه موضعياً في الخلط الزجاجي (بين العدسة والشبكية)
- يشترك مع الـ Probenecide لإنقاص السمية الكلوية
- يطرح عن طريق الكلية (100%)
- التأثيرات الجانبية: قصور كلوي، بيلة بروتينية، نقص العدلات، حمى، طفح جلدي

2014/3/31

15

الانترفيرونات Interferons (1)

- الانترفيرونات Interferons هي غليكوبروتينات تنتج من قبل الكريات البيض (INF- α) وأرومات الليف (INF- β) والخلايا المناعية (INF- γ)
- تملك Interferons تأثيرات متعددة تطال تركيب DNA, RNA
- يحرض الانترفيرون تشكّل العديد من الأنزيمات:
 - البروتين كيناز PK المسؤول عن فسفرة العامل الذي يحصر التشكّل البدئي للسلسلة الببتيدية
 - الفوسفودي استراز PDI الذي يقوض النوكليوتيدات الانتهازية لـ tRNA
 - الأنزيمات التي تفعل RNAase

2014/3/31

18

الـ Ribavirin (Rebetol*)

- مشابه للغوانوزين (يثبط تركيب الغوانوزين ثلاثي الفوسفات)، ويتفعل بالفسفرة الثلاثية ولكن آلية تأثيره الدقيقة غير معروفة
- طيف تأثيره واسع: فيروس التهاب الكبد C (HCV)، فيروسات الانفلونزا A وB، الفيروسات التنفسية الخلوية RSV
- يستعمل في علاج التهاب الكبد المزمن C بالمشاركة مع الـ Interferon alpha-2b، كما يمكن استعماله في معالجة الأخماج بالفيروسات التنفسية الخلوية RSV
- توافره الحيوي 45-65 % وهو يطرح عن طريق الكلية بشكل بطيء جداً (نصف العمر الحيوي 300 ساعة)
- مضادات الاستطباب: - مطلق (الحمل والإرضاع)
- نسبية (العمر المتقدم، ارتفاع الضغط الشرياني)

2014/3/31

17

١) (Epivir*) Lamivudine

- مشابه للسيتيدين cytidine، تتم فسفرته في الخلايا الكبدية حيث يثبط أنزيم التناسخ المعكوس reverse transcriptase والـ DNA polymerase
- فعال ضد فيروس التهاب الكبد B (HBV) وفيروس الإيدز (HIV)
- يعطى عن طريق الفم (توافره الحيوي 80-85 %) ونصف عمره 5-7 ساعات وهو يطرح عن طريق الكلية
- مضادات الاستطباب: الحمل في الثلث الأول، الإرضاع، التحسس للمركب
- التأثيرات الجانبية: تعب عام، صداع، غثيان، إقياء، ألم بطني، إسهال

2014/3/31

20

(2) Interferons الانترفيرونات

- أهم المركبات المتوفرة:
- Interferon alpha-2b recombinant (Introna*, Viraferon*)
- Peginterferon alpha-2b recombinant (Viraferon-PEG*)
- Interferon alpha-2a recombinant (Roferon- A*)
- Peginterferon alpha-2a recombinant (Pegasys*)
- الاستطبابات: - التهاب الكبد المزمن B
- التهاب الكبد المزمن C

2014/3/31

19

الأدوية المضادة لفيروسات الانفلونزا

- Amantadine (Mantadix*)
- Rimantadine (Flumadine*)
- Zanamivir (Relenza*)
- Oseltamivir (Tamiflu*)

2014/3/31

22

الـ (Vira-A*) Vidarabine

- مضاد فيروسي من عائلة النوكليوزيدات البورينية وهو يثبط اصطناع الـ DNA الفيروسي
- فعال ضد الفيروسات التي تحوي DNA خاصة فيروس التهاب الكبد B (HBV) ولكنه يؤثر أيضاً على فيروسات الحلا HSV والحمق VZV
- استعماله محدود في الأخماج الجهازية حيث استبدل بالانترفيرون في معالجة التهاب الكبد B و الـ Acyclovir في معالجة فيروسات الحلا
- يستعمل عن طريق الوريد في معالجة الأخماج الشديدة بالـ HSV وهو يطرح عن طريق الكلية
- مضادات الاستطباب: الحمل، الإرضاع، التحسس للمركب
- التأثيرات الجانبية: آلام عضلية منتشرة أو مركزة في الطرفين السفليين وتكون عادة متوسطة الشدة وتراجع تلقائياً خلال بضعة أسابيع

2014/3/31

21

Zanamivir, Oseltamivir

- تثبط هذه الأدوية الـ neuraminidase الموجود على سطح الفيروس مما يؤدي إلى:
- نقص تناسخ الفيروس
- تخفيف الأعراض وإنقاص مدة المرض وإمكانية نقل العدوى
- تؤثر على فيروسات الانفلونزا A و B وتكون أكثر فعالية إذا أعطيت خلال 24 ساعة من بدء الأعراض
- الـ Oseltamivir هو طليعة دواء يستعمل فمويًا ويتفعل في الجهاز الهضمي والكبد أما الـ Zanamivir فيعطى بالاستنشاق الفموي، وي طرح في البول بشكله الفعال
- مضادات الاستطباب: الحمل، الإرضاع، الأطفال دون 12 سنة

2014/3/31

24

Amantadine, Rimantadine

- تثبط المراحل الأولى من تناسخ فيروس الانفلونزا A وفيروسات الحصبة الألمانية (التحام الفيروس مع خلية المضيف واختراقه للخلية عن طريق الاحتساء الخلوي وتحرر جزيئات الفيروس)
- آلية التأثير غير معروفة
- تستعمل بشكل وقائي ضد الانفلونزا A في أماكن التجمعات وعند الأشخاص ذوي الخطورة العالية وذلك بالمشاركة مع اللقاح
- تنقص الأعراض في 80 % من الحالات إذا أعطيت خلال 48 ساعة
- لا تختلف فعالية الـ Rimantadine عن الـ Amantadine لكن نصف عمره الحيوي أطول ولا حاجة لتعديل الجرعة عند مرضى القصور الكلوي

2014/3/31

23

الأدوية المضادة لفيروس الايدز

- تضم ثلاث مجموعات رئيسية:
- المثبطات النوكليوزيدية (النوكليوتيدية) لأنزيم التناسخ المعكوس (NRTIs):
Zidovudine, Zalcitabine, Didanosine, Stavudine, Abacavir, Lamivudine, Tenofovir, Emtricitabine
- المثبطات غير النوكليوزيدية لأنزيم التناسخ المعكوس (NNRTIs):
Nevirapine, Delavirdine, Efavirenz, Etravirine
- مثبطات البروتياز (PI) protease:
Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Fosamprenavir, Nelfinavir, Darunavir, Amprenavir, Tipranavir, Atazanavir, Lopinavir+Ritonavir
- هناك مجموعتان جديدتان: مثبطات الدخول، مثبطات اندماج الفيروس

2014/3/31

26

المعالجة المضادة لفيروس الايدز

- الهدف المثالي هو الوقاية من الخمج من جهة وشفاء الخلايا المصابة من جهة أخرى، لكن اندخال الـ DNA الفيروسي ضمن جينوم المضيف يجعل هذا الهدف صعباً
- الهدف عملياً هو السيطرة على الخمج عن طريق منع تناسخ الفيروس حيث يبقى الخمج كامناً
- إن الأهداف المحتملة للمعالجة تأتي مباشرة من دورة تناسخ الفيروس:
- تثبيط الالتحام fusion بين فيروس HIV والخلايا المناعية +CD4 (مثبطات الدخول)
- تثبيط أنزيم التناسخ المعكوس (مثبطات نوكليريدية أو غير نوكليريدية)
- تثبيط عملية تركيب البروتينات الفيروسية (مثبطات البروتياز PI)
- تثبيط عملية تكامل DNA الفيروسي (مثبطات اندماج الفيروس)

2014/3/31

25

١٤ (Retrovir*)(AZT) Zidovudine

- مشابه للبيريبيدين pyrimidine وهو لا يزال كثير الاستعمال ويعطى عن طريق الفم (توافره الحيوي 65 %) أو بالتسريب الوريدي
- ينتشر بشكل جيد (السائل الدماغي الشوكي، المشيمة) ونصف عمره الحيوي قصير (1-3 ساعات)
- يستقلب في الكبد ويطرح عن طريق الكلية (80 %)
- التأثيرات الجانبية:
 - دموية: فقر دم، نقص العدلات
 - هضمية: غثيان، إقياء، آلام بطنية، إسهال، نقص شهية
 - عامة: وهن عام، صداع، ألم عضلي

2014/3/31

28

المشبطات النوكليوزيدية لأنزيم التناسخ المعكوس

- أولى الأدوية المضادة للـ retrovirus وهي فعالة ضد HIV 1,2
- مشابهات للأسس النوكليوتيدية وتحتاج لعملية الفسفرة داخل الخلية لكي تصبح فعالة حيث تثبط Reverse transcriptase الأمر الذي يمنع اصطناع DNA الفيروسي
- تطرح هذه الأدوية بصورة رئيسية عن طريق الكلية وبالتالي يجب تعديل الجرعة في حال وجود قصور كلية (باستثناء Abacavir)
- تعد المقاومة لهذه المركبات شائعة عند مرضى الإيدز المتقدم بسبب حدوث طفرات في Reverse transcriptase

2014/3/31

27

ال Stavudine (d4T)(zerit*)

- مشابه نوكلوزيدي للثيميدين thymidine ويثبط أنزيم التناسخ المعكوس لل VIH
- يمتص غالباً بشكل كامل بعد الإعطاء الفموي (لا يتأثر بالطعام) وهو يتوزع في مختلف الأنسجة بما فيها السائل الدماغي الشوكي
- يطرح عن طريق الكلية (حوالي 50 %)
- التأثيرات الجانبية: اعتلال أعصاب محيطي، التهاب بنكرياس، اضطرابات هضمية (غثيان، ألم بطني، إسهال)، اضطرابات دموية معتدلة
- مضادات الاستطباب: الحمل، الإرضاع، سوابق اعتلال أعصاب محيطي، قصور كبد شديد، قصور كلوي

2014/3/31

30

ال Didanosine (DDI)(Videx*)

- يشابه dideoxyadenosine ويتفعل بأنزيمات الخلية (PK) إلى الشكل ثلاثي الفوسفات الذي يثبط أنزيم التناسخ المعكوس لل VIH
- يعطى فمويًا وتوافره الحيوي 40 % وينقص بوجود الطعام والحموضة المعدية لذلك يجب إعطاؤه قبل الوجبة بنصف ساعة أو بعدها بساعتين
- توزعه ضعيف في السائل الدماغي الشوكي والمشيمة وهو يطرح عن طريق الكلية (50 %)
- التأثيرات الجانبية: اعتلال أعصاب محيطي، التهاب بنكرياس قد يكون مميتاً (وقف الدواء فوراً)، اضطرابات هضمية
- مضادات الاستطباب: الحمل، الإرضاع، الأطفال دون 6 أشهر، التهاب البنكرياس، اعتلال أعصاب محيطي

2014/3/31

29

استراتيجية استعمال المثبطات النوكليوزيدية

- تعتبر المثبطات النوكليوزيدية مسؤولة عن انخفاض عدد الفيروسات، وهذا التأثير عابر مع إمكانية ظهور المقاومة
- نلجأ غالباً لمشاركة هذه الأدوية فيما بينها أو مع مثبطات البروتياز
- تم تطوير مشاركات بين المثبطات النوكليوزيدية بهدف إنقاص عدد مرات تناول الدواء وتعزيز عملية الالتزام بتناول الأدوية:
 - Zidovudine (AZT) + Lamivudine = Combivir*
 - Zidovudine (AZT) + Lamivudine + Abacavir = Trizivir*
- يمكن تعديل الجرعة حسب نتائج المعالجة من خلال عدد الفيروسات viral load وعدد اللمفاويات CD4+

2014/3/31

32

الأدوية (Viread*) Tenofovir

- مشابه نوكليوتيدي للأدينوزين adenosine
- يثبط بشكل تنافسي أنزيم التناسخ المعكوس لل VIH
- يجب أن يعطى مع الوجبة لتحسين التوافر الحيوي وهو يتميز بنصف عمر حيوي طويل (يعطى مرة واحدة يومياً)
- يطرح معظم الدواء في البول بدون تبدل لذلك يجب تعديل الجرعة في حال وجود قصور كلية
- التأثيرات الجانبية: اضطرابات هضمية (غثيان، إقياء، إسهال)
- يتميز بتداخلات دوائية مهمة:
 - ↑ تراكم Didanosine (DDI)
 - ↓ تراكم Atazanavir

2014/3/31

31

المشبطات غير النوكليوزيدية لأنزيم التناسخ المعكوس (Viramune*) Nevirabine

- مشابه غير نوكليوزيدي لأنزيم التناسخ المعكوس لا VIH 1
- يعطى عن طريق الفم ولا يتأثر امتصاصه بالطعام
- يعبر إلى السائل الدماغي الشوكي والمشيمة وإلى حليب الأم
- نصف عمره 20-30 ساعة وهو يطرح عن طريق الكلية (80 %)
- يستعمل في الأخماج البدئية بال VIH1 بالمشاركة مع المثبطات النوكليوزيدية
- ينبه السيتوكروم P450 وبالتالي يزيد استقلال العديد من الأدوية:
Oral contraceptives, Ketoconazole, Methadone, Metronidazole, Quinidine, Theophylline, Warfarin
- يجب وقف العلاج في حال ظهور:
- اضطرابات شديدة في الأنزيمات الكبدية (باستثناء γ -GT)
أو - طفح جلدي شديد (تتأثر Stevens-Johnson) مترافق مع علامات عامة

2014/3/31

34

المشبطات غير النوكليوزيدية لأنزيم التناسخ المعكوس

- فعالة فقط ضد VIH 1 وهي تثبط أنزيم التناسخ المعكوس reverse transcriptase بارتباط مباشر مسببة اضطراباً في الموقع المحفز للأنزيم
- أهم أدوية هذه المجموعة:
Efavirenz (Sustiva*) -
Nevirabine (Viramune*) -
- تتميز بأنها تستقلب بالسيتوكروم P450 3A4، وتطرح عن طريق الكلية
- أهم التأثيرات الجانبية: اندفاعات جلدية ومخاطية (Nevirabine)، التهاب كبد، دوار، اضطراب في النوم (Efavirenz)

2014/3/31

33

أهم مثبطات البروتياز PI

- Indinavir (Crixivan*)
- Ritonavir (Norvir*)
- Saquinavir (Invirase*- Fortovase*)
- Nelfinavir (Viracept*)
- Amprenavir (Agenerase*)
- Lopinavir+Ritonavir (Kaletra*)

2014/3/31

36

مثبطات البروتياز Protease inhibitors

- تؤثر على 1, 2 VIH بنسب متفاوتة حسب المركب
- مثبطات نوعية وقابلة للعكس للبروتياز مما يؤدي إلى إنتاج جزيئات فيروسية غير ناضجة لا تسبب الخمج
- تقوي تأثير المثبطات النوكليوزيدية على تكاثر الفيروس الأمر الذي أدى إلى ظهور المعالجة الثلاثية (دواءان من المثبطات النوكليوزيدية مع دواء مثبط للبروتياز)
- يجب عدم استعمالها لوحدها بسبب الظهور السريع للمقاومة كما تتطور المقاومة أيضاً عند الانقطاع عن تناول الدواء

2014/3/31

35

الـ (Viracept*) Nelfinavir

- مثبط قوي للبروتياز، جيد التحمل مع قليل من التداخلات الدوائية
- يعطى عن طريق الفم (80 %) وينتشر بشكل جيد في مختلف الأنسجة
- يرتبط بشدة ببروتينات البلازما ونصف عمره الحيوي حوالي 5 ساعات
- يستقلب في الكبد ويطرح بشكل رئيسي عن طريق البراز
- يستعمل في مختلف مراحل الخمج بالـ VIH بما فيها بعد التعرض للفيروس
- يعتبر الإسهال أكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً
- مضادات الاستطباب: الحمل، الإرضاع، التحسس للمركب
- احتياطات الاستعمال:
 - قصور الكبد (إنقاص الجرعة)
 - الناعور (خطر حدوث نزف)
 - الداء السكري (مراقبة سكر الدم)

2014/3/31

38

الـ (Invirase*, Fortovase*) Saquinavir

- وهو الأكثر تحملاً من بين مثبطات البروتياز
- يمتص Invirase* بشكل ضعيف عن طريق الفم (4%) ويمكن تحسين امتصاصه بوجبة غنية بالدهن أو عصير الليمون الهندي
- Fortovase* هو شكل معدل من Saquinavir أكثر امتصاصاً
- يستقلب في الكبد ويطرح عن طريق الصفراء (96%)
- يستعمل في الأخماج بالـ VIH بالمشاركة مع المثبطات النوكليوزيدية
- احتياطات الاستعمال: - قصور كبد
- الناعور A, B بسبب زيادة الحاجة لعوامل التخثر
- يجب تجنب الأدوية التي تزيد استقلاب Saquinavir : Rifampin, Rifabutin, Nevirabine, Efavirenz

2014/3/31

37

مشتطات اندماج الفيروس Integrase inhibitors

- يعتبر Raltegravir (Isentress*) الدواء الأول في هذه المجموعة الجديدة من الأدوية المضادة لفيروس الايدز AIDS
- يثبط Raltegravir المرحلة الأخيرة من اندماج DNA الفيروسي (integration) في DNA الخلية المضيفة
- يعطى عن طريق الفم مرتين يومياً (نصف عمره الحيوي 9 ساعات تقريباً)

2014/3/31

40

مشتطات الدخول Entry inhibitors

- مجموعة جديدة من الأدوية المضادة لفيروس الايدز AIDS تعتمد آلية تأثيرها على:
- تثبيط عملية التحام الفيروس بالخلية المضيفة fusion inhibitors: Enfuvirtide (Fuzeon*) يعطى حقناً تحت الجلد وهو باهظ الثمن
- تثبيط عملية دخول الفيروس إلى داخل الخلية المضيفة (Maraviroc): يعطى عن طريق الفم وهو يثبط جملعة السيتوكروم P450
- يجب إنقاص جرعة Maraviroc (Selzentry*) عند مشاركته مع مثبطات البروتياز

2014/3/31

39

الاستعمالات الرئيسية للأدوية المضادة للفيروسات

الفيروس	الدواء المختار	الدواء البديل
CMV	Gancyclovir	Foscarnet, Cidofovir
HBV, HCV	Interferon alpha-2b	Lamivudine (مشاركة)
HSV	Acyclovir	Foscarnet, Gancyclovir
VZV	Acyclovir	Foscarnet
Influenza - A	Amantadine	Rimantadine
Influenza - A,B	Oseltamivir	Zanamivir
RSV	Acyclovir	Foscarnet
HIV	2 NRTIs + PI	2 NRTIs + NNRTI

2014/3/31

42

ملاحظات عامة حول معالجة الايدز

- تكون المعالجة متعددة polytherapy في الأغلبية الساحقة من الحالات بهدف تجنب ظهور المقاومة وتعزيز التأثير المضاد للفيروسات
- يعتمد اختيار الأدوية على:
 - المرض: المريض يعالج للمرة الأولى أو عولج سابقاً
 - المريض: قصور كلية، الأدوية المشاركة، الحمل، ..
 - ظروف العدوى: إصابة حديثة أم قديمة
- يتم الحكم على فعالية المعالجة من خلال التطور السريري والبيولوجي بمساعدة عدد الفيروسات viral load وعدد اللمفاويات CD4+
- إن تحمل المعالجة والتزام المريض بتناول الأدوية يعتبران من النقاط الأساسية:
 - تأثيرات غير مرغوبة وأحياناً وقف المعالجة
 - ظهور المقاومة

2014/3/31

41

Table 49-2. Agents to treat cytomegalovirus (CMV) infection.

Agent	Route of Administration	Use	Recommended Adult Dosage
Cidofovir ¹	Intravenous	CMV retinitis treatment (induction or maintenance)	Induction: 5 mg/kg every 7 days Maintenance: 5 mg/kg every 14 days
Fomivirsen ¹	Intravitreal injection	CMV retinitis treatment (induction or maintenance)	Induction: 330 µg every 14 days Maintenance: 330 µg every 4 weeks
Foscarnet ¹	Intravenous	CMV retinitis treatment (induction or maintenance)	Induction: 60 mg/kg q8h or 90 mg/kg q12h Maintenance: 90–120 mg/kg/d
Ganciclovir ¹	Intravenous	CMV retinitis treatment (induction or maintenance)	Induction: 5 mg/kg q12h Maintenance: 5 mg/kg/d or 6 mg/kg five times per week
	Oral	CMV prophylaxis	1 g tid
		CMV retinitis treatment (maintenance only)	1 g tid
	Intraocular implant	CMV retinitis treatment	4.5 mg every 6–8 months
Valganciclovir ¹	Oral	CMV retinitis treatment (induction or maintenance)	Induction: 900 mg bid Maintenance: 900 mg qd The drug should be taken with food.
	Oral	CMV prophylaxis	900 mg qd

¹Dosage must be reduced in patients with renal insufficiency.**Table 49-1.** Agents to treat or prevent herpes simplex virus (HSV) and varicella-zoster virus (VZV) infections.

Agent	Route of Administration	Use	Recommended Adult Dosage and Regimen
Acyclovir ¹	Oral	First episode genital herpes	400 mg tid or 200 mg five times daily
		Recurrent genital herpes	400 mg tid or 200 mg five times daily or 800 mg bid
		Genital herpes suppression	400 mg bid
		Herpes proctitis	400 mg five times daily
		Mucocutaneous herpes in the immunocompromised host	400 mg five times daily
		Varicella	20 mg/kg (maximum 800 mg) four times daily
	Intravenous	Zoster	800 mg five times daily
		Severe HSV infection	5 mg/kg q8h
		Herpes encephalitis	10–15 mg/kg q8h
		Neonatal HSV infection	20 mg/kg q8h
Famciclovir ¹	Oral	Varicella or zoster in the immunosuppressed host	10 mg/kg q8h
		First episode genital herpes	250 mg tid
		Recurrent genital herpes	125 mg bid
Valacyclovir ¹	Oral	Genital herpes suppression	250 mg bid
		Zoster	500 mg tid
		First episode genital herpes	1 g bid
		Recurrent genital herpes	500 mg bid
Foscarnet ¹	Intravenous	Genital herpes suppression	500 mg daily or twice daily
		Zoster	1 g tid
Penciclovir	Topical	Acyclovir-resistant HSV and VZV infections	40 mg/kg q8–12h
Trifluridine	Topical	Recurrent herpes labialis	Thin film covering lesion every 2 hours
		Herpes keratitis	1 drop every 2 hours
		Acyclovir-resistant HSV infection	Thin film covering lesion five times daily

¹Dosage must be reduced in patients with renal insufficiency.

Table 49-5. Drugs used to treat viral hepatitis.

Agent	Indication	Recommended Adult Dosage	Route of Administration
Hepatitis B			
Lamivudine	Chronic hepatitis B	100 mg once daily	Oral
Adefovir	Chronic hepatitis B	10 mg once daily	Oral
Interferon α -2b	Chronic hepatitis B	5 million units once daily or 10 million units three times weekly	Subcutaneous or intramuscular
Hepatitis C			
Interferon α -2b	Acute hepatitis C	5 million units once daily for 3 weeks, then 5 million units three times weekly	Subcutaneous or intramuscular
Interferon α -2b	Chronic hepatitis C ²	3 million units three times weekly	Subcutaneous or intramuscular
Interferon α -2b	Chronic hepatitis C ²	3 million units three times weekly	Subcutaneous or intramuscular
Interferon alfacon-1	Chronic hepatitis C ²	9 μ g three times weekly (consider 15 μ g three times weekly if patient relapses or is unresponsive)	Subcutaneous
Pegylated interferon α -2b	Chronic hepatitis C ²	180 μ g once weekly	Subcutaneous
Pegylated interferon α -2b	Chronic hepatitis C ²	40–150 μ g once weekly, according to weight	Subcutaneous

¹Dosage must be reduced in patients with renal insufficiency.²For all agents, combination therapy with oral ribavirin is recommended if tolerated (dosage, 1000–1200 mg/d according to weight).