

جامعة حماة
كلية الطب البيطري

مقرر علم الأدوية والسموم 2

المحاضرة الثامنة

الدكتورة طلة قنبر

العام الدراسي 2018-2019

مضادات الفيروسات

- مضادات الفيروسات هي فئة من الأدوية المستخدمة خصيصاً لعلاج العدوى الفيروسية، وشأنها شأن المضادات الحيوية المستخدمة في القضاء على البكتيريا، تستخدم الأدوية المضادة للفيروسات لعلاج فيروسات معينة بحسب نوعها. ولكنها تختلف عن معظم المضادات الحيوية في أنها لا تدمر مسبب المرض (Pathogen) المستهدف، وإنما بدلاً من ذلك تحول دون نموه من البداية .
- إن الوصول إلى أدوية مضادة للفيروسات آمنة من حيث الاستخدام وفي الوقت نفسه فعالة ومؤثرة لمن الصعوبة بمكان، ذلك لأن الفيروسات تستخدم خلايا العائل لتتكاثر فيها. وبالتالي، يكون من الصعب أن يستهدف الدواء التأثير على الفيروس دون الإضرار بخلايا الكائن الحي العائل .
- إن جميع مضادات الميكروبات، بما في ذلك مضادات الفيروسات، قد تتعرض لما يعرف في مجال الطب باسم مقاومة الدواء، وذلك لأن مسببات المرض تتحور مع مرور الوقت، مما يقلل من استجابتها للعلاج.

دورة حياة الفيروس

- يتكون الفيروس من جينوم وفي بعض الأحيان من بضعة إنزيمات مخزنة داخل غطاء من البروتين يسمى (capsid) وفي أحيان أخرى يكون له غلاف دهني يسمى أحياناً (envelope').
- والفيروسات لا تستطيع التكاثر قائمة بذاتها، ولذلك فهي تتوالد عن طريق إخضاع خلية عائلة لإنتاج نسخ منها، وهكذا، يظهر الجيل القادم من الفيروسات .

إن الباحثين الذين يطبقون إستراتيجيات "التصميم العقلاني للأدوية" على تصنيع الأدوية المضادة للفيروسات قد حاولوا مهاجمة الفيروسات في كل طور من أطوار دورة حياتها. - تختلف دورة حياة الفيروسات بالنسبة لما يتعلق بتفاصيلها الدقيقة حسب نوع الفيروس، ولكنها تشترك جميعاً في نمط عام كالتالي :

1- الالتصاق بخلية عائلة، 2- إفراز جينات فيروسية وربما إنزيمات في الخلية العائلة.

3- استنساخ المكونات الفيروسية بالاستعانة بآلية عمل الخلية العائلة.

4- تجميع مكونات الفيروس لتكوين جسيمات فيروسية كاملة.

5- خروج جسيمات فيروسية لإصابة خلايا عائلة جديدة.

أساليب مكافحة الفيروس تبعاً لأطوار دورة حياة الفيروس:

قبل دخول الخلية:

- من إستراتيجيات مكافحة الفيروسات التدخل في قدرة الفيروس على التسلل إلى الخلية المستهدفة.

- ولكي يقوم الفيروس بذلك، يجب أن يمر بسلسلة من الخطوات بداية من الارتباط بجزئ مستقبل معين على سطح الخلية العائلة وانتهاءً بطور إزالة الغطاء المغلف للمادة الوراثية للفيروس وخروج محتوياته.

1- مثبطات دخول الفيروس:

يجري في الوقت الحالي تصنيع عدد من الأدوية "المثبطة لدخول الفيروس بهدف مقاومة فيروس HIV. ففيروس HIV يستهدف بشراصة كرات الدم البيضاء بجهاز المناعة والمعروفة باسم "الخلايا التائية المساعدة" ويتعرف على هذه الخلايا المستهدفة من خلال مستقبلات موجودة على سطح الخلايا التائية والمعروفة باسم "CD4" و "CCR5". ولقد

عجزت الجهود المبذولة من أجل التدخل في عملية ارتباط فيروس HIV بالمستقبل CD4 عن منع فيروس HIV من إصابة الخلايا التائية المساعدة، لكن لا تزال الأبحاث جارية في سبيل محاولة التدخل في عملية ارتباط فيروس HIV بالمستقبل CCR5 على أمل تحقيق ذلك الهدف بشكل أكثر فاعلية

2- مثبطات عملية إزالة الغطاء المغلف للمادة الوراثية للفيروس:

لقد تم أيضاً فحص مثبطات لطور إزالة الغطاء المغلف للمادة الوراثية للفيروس، على سبيل المثال: الأمانتادين والريمانتادين لعلاج فيروس الأنفلونزا يعملان على تثبيط طور النفاذ/إزالة الغطاء المغلف للمادة الوراثية للفيروس، أما البليكوناريل، فيعمل على إيقاف نشاط جيب موجود على سطح الفيروس والذي يتحكم في عملية إزالة الغطاء المغلف للمادة الوراثية. وهذا الجيب له نفس الشكل في معظم سلالات فيروسات الرشح الأنفية والفيروسات المعوية التي يمكن أن تسبب الإصابة بالإسهال والالتهاب السحائي والتهاب الملتحمة والالتهاب الدماغى لذلك يمكن أن يستخدم البليكوناريل في معالجة الإصابات سابقة الذكر.

استهداف الفيروس خلال طور تكوينه:

هناك أسلوب آخر ألا وهو استهداف العمليات التي تؤدي إلى إنتاج مكونات الفيروس بعد نفاذه داخل خلية ما.

1- الانتساخ العكسي:

تتمثل إحدى طرق تثبيط الانتساخ العكسي في إنتاج نظائر نوكلئوتيد أو نظائر نوكلئوزيد والتي تبدو مماثلة للوحدات البنائية للـرنا أو الدنا، ولكنها توقف نشاط الإنزيمات المسؤولة عن تكوين الـرنا أو الدنا، بمجرد استخدامها.

وعلى سبيل المثال الأسيكلوفير أحد نظائر النوكليوزيد وله تأثير فعال مضاد لعدوى فيروسات الهربس. كذلك، فإن أول دواء مضاد للفيروسات تتم الموافقة على استخدامه في علاج فيروس العوز المناعي البشري، وهو الزيدوفودين، يعد من نظائر النيوكلوسيد.

2- الإنتيجريز:

ثمة عنصر آخر مستهدف وهو الإنتيجريز، ذلك الإنزيم الذي يقوم بنقل الـ DNA المتكون إلى جينوم الخلية العائلة.

3- النسخ:

بمجرد أن يبدأ عمل الفيروس داخل خلية عائلة، يقوم بإنتاج جزيئات حمض mRNA والتي توجه عملية تكوين بروتينات الفيروس. ويبدأ إنتاج الـ mRNA بواسطة بروتينات تعرف باسم عوامل النسخ. وجاري الآن تصميم عدة أدوية مضادة للفيروسات بهدف منع التصاق عوامل النسخ بالـ DNA الفيروسي

4- مثبطات البروتيز:

تحتوي بعض الفيروسات على إنزيم يعرف باسم البروتيز الذي يقوم بتكسير سلاسل البروتينات الفيروسية، بحيث يمكن تجميعها في شكلها النهائي. ولقد أصبحت مثبطات البروتيز متاحة في التسعينيات من القرن العشرين، فضلا عن أنه قد ثبتت فاعليتها، مع أنه قد تكون لها آثار جانبية غير معتادة، منها تكون الدهون في أماكن غير معتاد تكونها بها.

طور تجمع مكونات الفيروس:

يعمل دواء الريفامبيسين في طور تجمع مكونات الفيروس.

طور تحرر الفيروس (الخروج من الخلية):

يتمثل الطور الأخير من أطوار دورة حياة الفيروس في طور خروج الفيروسات مكتملة التكوين من الخلية العائلة، وهو الطور الذي قد تم استهدافه أيضاً من قبل مصنعي الأدوية المضادة للفيروسات. وهناك دواءان يحملان اسمي زانااميفير (ريلينزا) و أوسيلتاميفير (تاميفلو) قد تم طرحهما في الأسواق مؤخراً لعلاج الأنفلونزا والذان يمنعان خروج الجسيمات الفيروسية عن طريق إعاقة جزئى يحمل اسم النيورأمينيديز والذي يوجد على سطح فيروسات الأنفلونزا.

مضادات الفيروسات:

أباكافير (Abacvir):

يستعمل في حالة نقص المناعة (HIV) المسبب للإيدز. يعمل عن طريق منع تكاثر الفيروس عن طريق منع أنزيمات النسخ العكسي.

- يتم تناول الأباكافير مع أدوية أخرى مضادة للفيروسات ويمكن أن يعطي كعلاج أولي لمرضى العوز المناعي أو للمرضى الذين لم يستجيبوا للعلاج و الذين ظهرت لديهم مقاومة لعمل المضادات الأخرى للفيروسات.

- التأثير الجانبي: الأكثر حدوثاً هو الحساسية الزائدة التي تتمثل بظهور حمى، صعوبة في التنفس، طفح جلدي.

- يعطي مرة أو مرتين يومياً بجرعة 600 ملغ للبالغين.

أمانتادين (Amantadine):

يستخدم الأمانتادين كدواء وقائي وعلاجي ضد الأنفلونزا من النوع (A)، يحمي الأمانتادين نحو 70% من المرضى الذين لم يتلقوا اللقاح ضد الأنفلونزا. يعتبر الأمانتادين ناجحاً في تخفيف حدة الأعراض بالأنفلونزا إذا تم تناوله خلال 48 ساعة من الإصابة بالمرض.

تبين أن الأمانتادين مفيد أيضاً في تخفيف الأعراض مرضى باركنسون لبضعة أسابيع، بينما يزول تأثيره بعد بضعة أشهر ، يتم إعطاء هذا الدواء مع دواء آخر هو ليفودوبا.

التأثيرات الجانبية:

- التأثيرات الجانبية لهذا الدواء غير خطيرة اذا استعمل بدون تدخل دوائي اخر . وتشمل أعراض هذا الدواء: دوار أو دوخة، النعاس، ضبابية في الرؤية، غثيان أو قيء، أرق.
- وإذا جرى تناول الأمانتادين مع أدوية أخرى لها تأثيرات عصبية مركزية، فقد يكون هناك خطر متزايد لحدوث تأثيرات جانبية، مثل عدم وضوح الرؤية والإمساك والارتباك وجفاف الفم والهلوسة ورؤية كوابيس، حالات نادرة من الطفح الجلدي الشديد، مثل متلازمة ستيفنز جونسون.