

Antivirotika

Antivirotika neboli **virostatika** jsou látky, které se využívají k léčbě virových onemocnění. Běžná virová onemocnění (rýma, infekce z nachlazení, chřipka) se léčí symptomaticky – analgetiky, antipyretiky. Proti některým se očkuje (chřipka, hepatitida, dětské infekce). Přímo se virové infekce léčí méně často, především u pacientů s oslabenou imunitou se virostatika podávají vždy. Antibiotika se podávají jen pokud na virovou infekci nasedá bakteriální infekce.

Mechanismus účinku

- Blokáda absorpce viru buněčnou membránou – enfuvirtif, maraviroc (HIV), docosanol (HSV), palivizumab (RSV).
- Blokáda penetrace viru do jádra – interferon alfa (HBV, HCV).
- Brání uvolnění virových nukleových kyselin v buňce hostitele – amantadin, rimantadin (chřipka).
- Blokuje sestavení a vypuštění viru z buňky hostitele – inhibitory neuraminidazy (chřipka)
- Blokuje syntézu nukleových kyselin inhibicí nukleosidových a nenukleosidových reversních transkriptáz (HIV).
- Blokuje syntézu virových proteinů – inhibitory proteáz (HIV).
- Falešné substráty – např. acyclovir (HSV, VZV)

Nevýhody terapie


- Nelze současně neovlivnit hostitelskou buňku.
- U retrovirů nemůžeme buňku vyléčit, protože virová nukleová kyselina je součástí jádra.
- Často se infekce symptomaticky projeví až po ireverzibilním poškození buňky, kdy už je na léčbu pozdě.

Látky proti herpetickým infekcím

Acyklovir



Je derivát **guaninu**, obsahuje místo deoxyribózy alifatický zbytek. Je vychytáván infikovanými buňkami, kde je konvertován virově specifickou thymidinkinázou na monofosfát, který je pak buněčnými enzymy konvertován na účinný trifosfát (tento enzym má normálně afinitu k acykloviru velice nízkou, ale po napadení virem větší). Ten inhibuje virovou DNA polymerázu a inkorporovaný do virové DNA účinkuje jako řetězový terminátor. Má daleko větší afinitu k virové kinase než k lidské (proto je účinný a bezpečný). Indikujeme jej hlavně proti herpes simplex (lokální nebo p.o. podání) a herpes zoster (p.o. podání) infekcím.

Podobné účinky jako aciklovir mají **brivudin** (léčba herpes zoster u imunokompetentních pacientů), **famciklovir**, **valaciklovir** (prodrug acykloviru, díky čemuž má lepší biologickou dostupnost) anebo **adenosin-arabinosid**, který působí stejným způsobem, indikace je totožná.

 **Nežádoucí účinky:** vzácné, snížená funkce ledvin, neurologické problémy (třes, zmatenost), u pacientů s oslabenou imunitou byly zjištěny herpetické viry rezistentní vůči acykloviru.


Látky proti cytomegalovirovým infekcím

Jsou **více toxické** než acyklovir, použití je indikováno u imunodeficitních pacientů.

- **Ganciklovir** – je analogem guanosinu, díky čemuž inhibuje DNA polymerázu (derivát acykloviru). Oproti acykloviru má vyšší toxicita, proto se používá jen u závažných infekcí cytomegaloviru a při imunodeficitních stavech (AIDS, stavy po cytostaticích).  Nežádoucími účinky jsou poruchy krvetvorby, neutropenie, poruchy funkce jater a ledvin.
- **Foskarnet** – blokuje vazebné místo pro pyrofosfát na virové polymeráze a reverzní transkriptáze, při polymerizaci DNA musí být z trifosforylovaných nukleosidů odštěpen pyrofosfát. Je indikován i.v. u těžkých CMV retinitid u pacientů s AIDS (v 80 % stabilizuje obraz očního pozadí) i onemocnění rezistentních na acyklovir (HSV).  Je nefrotoxický.
- **Cidofovir** – i.v. aplikace, analog cytozinu. Indikuje se především u infekce CMV, ale i HSV, EBV, VZV. Má výrazné nežádoucí účinky, hlavně vysokou nefrotoxicitu → proto spíše „záložní“ antivirotikum v případě CMV retinitidy, rezistence k acykloviru.

Látky proti chřipkovým virům

Amantadin

Je stabilní **tricyklický amin** používaný také k léčbě **Parkinsonovy nemoci**. Inhibuje replikaci chřipkových virů A tím, že brání uvolnění nukleové kyseliny viru (uncoating) blokadou iontového kanálu viru (M2-proteinu). Používá se vzácně k profylaxi chřipky typu A2. Je kontraindikován u pacientů trpících sníženou funkcí ledvin.  Nežádoucí účinky: poruchy GIT, poruchy myšlení, nervozita.

Rimantadin

Inhibuje M2 protein virové membrány, který funguje jako vodíkový kanál, čímž brání acidifikaci vnitřního prostředí viru. Bez tohoto mechanismu nedojde k jeho odpláštění. Působí na virus chřipky A, kdy lze využít jak jako profylaxe, tak jako léčba chřipky.

Inhibitory neuraminidázy

Jsou používány na léčbu a profylaxi **chřipky typů A a B**, ke kterým patří i viry tzv. ptačí chřipky, H5N1 a tzv. prasečí chřipky. Působí na povrchový enzym chřipkového viru (**neuraminidáza** – štěpí hlen a umožňuje viru přístup k buňkám dýchacích cest, a navíc umožňuje vyplavení virů z hostitelských buněk. Inhibitory neuraminidázy tím **znemožňují uvolňování nově vznikajících virů z infikovaných buněk**.) Zástupci jsou **oseltamivir** (Tamiflu, p.o.) a **zanamivir** (Relenza, inhalační). Nežádoucí účinky jsou mírné, především v podobě zvracení a nevolnosti.

Retrovirová antivirotika

Jejich užívání nevede k eradikaci infekce, ale **potlačení virové replikace**, čímž příznivě ovlivňují imunitní funkce a tím i průběh HIV infekce. Zpomalení průběhu infekce má za následek **prodloužení a vyšší kvalitu života pacienta**, zlepšení celkového stavu, snížení rizika oportunních infekcí a tumorů a pokles mortality. Při řádně vedené léčbě je u většiny pacientů dosaženo zvýšení CD4+ lymfocytů a **poklesu virové nálože až na téměř nulové hodnoty**, kdy pacient již de facto přestává být infekční pro okolí. **Užívají se v kombinaci**.

Inhibitory HIV proteázy

Skupina peptidů, které inhibují aktivní centrum HIV proteázy a tím potlačují zrání virů HIV, **narušují jejich kompletizaci a vyvrátání**, a působí tedy na konci tvorby nového viru. Nevýhodou je zkrácená rezistence a **časté lékové interakce** (cytochrom P450). Mezi nežádoucí účinky patří nauzea, zvracení, průjem, narušení lipidového metabolismu. Obvykle je kvůli špatné toleranci vyšších dávek užívána kombinace s jinými inhibitory HIV proteáz, čímž se zároveň snižuje rezistence a optimalizuje se jejich farmakokinetika (delší doba účinku).

Příklady: **ritonavir**, **indinavir**, fosamprenavir (účinek silný, přesto obvykle v kombinaci s ritonavirem), lopinavir a další.

Inhibitory reverzní transkriptázy – nukleosidy

Narušují cyklus HIV viru **inkorporací fosforylovaného nukleozidu** do řetězce virové DNA. Obecnými nežádoucími účinky jsou mitochondriální toxicita, laktátová acidóza, lipodystrofie, poruchy metabolismu tuků, osteonekróza a tzv. syndrom imunitní reaktivace.

- **Zidovudin** – analog thymidinu, falešný substrát (fosforylace kinázami na trifosfát, kompetitivní inhibice reverzní transkriptázy, blokuje přepis genetické informace viru HIV z RNA do DNA). Kromě výše zmíněných vedlejších účinků je popisováno riziko poruchy krvetvorby (CAVE myelosupresivní léky společně se zidovudinem – dapson, kotrimoxazol, amfotericin).
- **Lamivudin** – analog cytosinu, nejlépe tolerovaný. Kromě HIV se používá i při infekcích **HBV**.
- **Tenofovir** – Viread (prof. Holý), využití možné i u hepatitidy B.

Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy

Účinkují **přímo kompetitivní inhibicí HIV-1 reverzních transkriptáz** bez nutnosti aktivace. Taktéž účinkují prostřednictvím inkorporace do řetězce virové DNA. Jsou **substráty pro CYP3A4**, zároveň mohou být induktory (nevirapin), inhibitory (delavirdin), nebo zároveň induktory a inhibitory (efavirenz, etravirin). Častým nežádoucím účinkem jsou exantémy.

Příklady: **efavirenz**, nevirapin, delavirdin, etavirin.

Ostatní

- Maravirok – antagonist **CCR5** (chemotaktický receptor), brání vstupu HIV do buňky.
- Enfuvirtid – **fúzní inhibitor** (vazbou na virový glykoprotein gp-41 blokuje fúzi mezi membránou viru a hostitelské buňky).
- Raltegravir, elvitegravir, dolutegravir – **inhibitory integrázy** (enzym potřebný k zabudování genomu viru do genomu hostitelské buňky).

Ostatní antivirotika

- **Ribavirin** – nukleosidové antivirotikum vykazující in vitro účinnost na řadu DNA i RNA virů, ideální k léčbě infekcí vyvolaných RS virem. Funguje ovšem na širokou škálu virů (i togaviry). Býval indikován v kombinaci s interferonem α2B: terapie chronické hepatitidy C. Nežádoucí účinky jsou hemolýza, anémie, neutropenie, potenciální teratogenita a kancerogenita. **V léčbě hepatitidy C se v současnosti užívají již jiné léčebné režimy bez použití ribavirinu a interferonů (blíže viz článek o hepatitidě C).**
- **Palivizumab** – monoklonální protilátka, proti chřipce u novorozenců a dětí.
- **Interferony** – interferon α, β a γ terapie hepatitidy B a C, vyvolávají příznaky podobné chřipce, je třeba zvážit podání u neoncologických pacientů.

- **Imunoglobuliny** – vyrábí se z plazmy dárců, okamžitá ochrana (tělu chvíli trvá, než si samo protilátky vytvoří), nespecifické při imunodeficitu, specifické – proti konkrétnímu antigenu (HBV, CMV atd.). Nežádoucí účinky jsou vzácné (zimnice, horečka, nauzea, zvracení, hypotenze, tachykardie, alergická reakce).

Odkazy

Související články

- Herpesviry
- Cytomegalovirus
- AIDS

Použitá literatura

- HYNIE, Sixtus. *Farmakologie v kostce*. 2. vydání. Praha : Triton, 2001. 520 s. ISBN 80-7254-181-1.
- JAN, Švihovec a Kolektiv KOLEKTIV. *Farmakologie*. - vydání. Grada Publishing a.s., 2018. 1008 s. ISBN 9788024755588.
- JIŘINA, Martínková a Kolektiv KOLEKTIV. *Farmakologie : pro studenty zdravotnických oborů, 2., zcela přepracované a doplněné vydání*. - vydání. Grada Publishing a.s., 2018. 520 s. ISBN 9788024741574.
- Studijní materiály z výuky farmakologie Ústavu farmakologie 1. LF UK a VFN