

# ANTİVİRAL İLAÇLAR

*Prof. Dr. Ayhan Filazi*

*Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi  
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı*

# Genel Bilgiler

- Viral hastalıkların kontrolü için geleneksel yaklaşım aşı uygulanmasıdır (Her zaman mümkün değil).
- Tedavide amaç, konakçıya en az etki ama virüsün eradike edilmesi ve daha ileri viral invazyonun önlenmesidir.
- Virüsün replikasyon özelliği; bakterilerden daha fazla zorluk çıkarır.

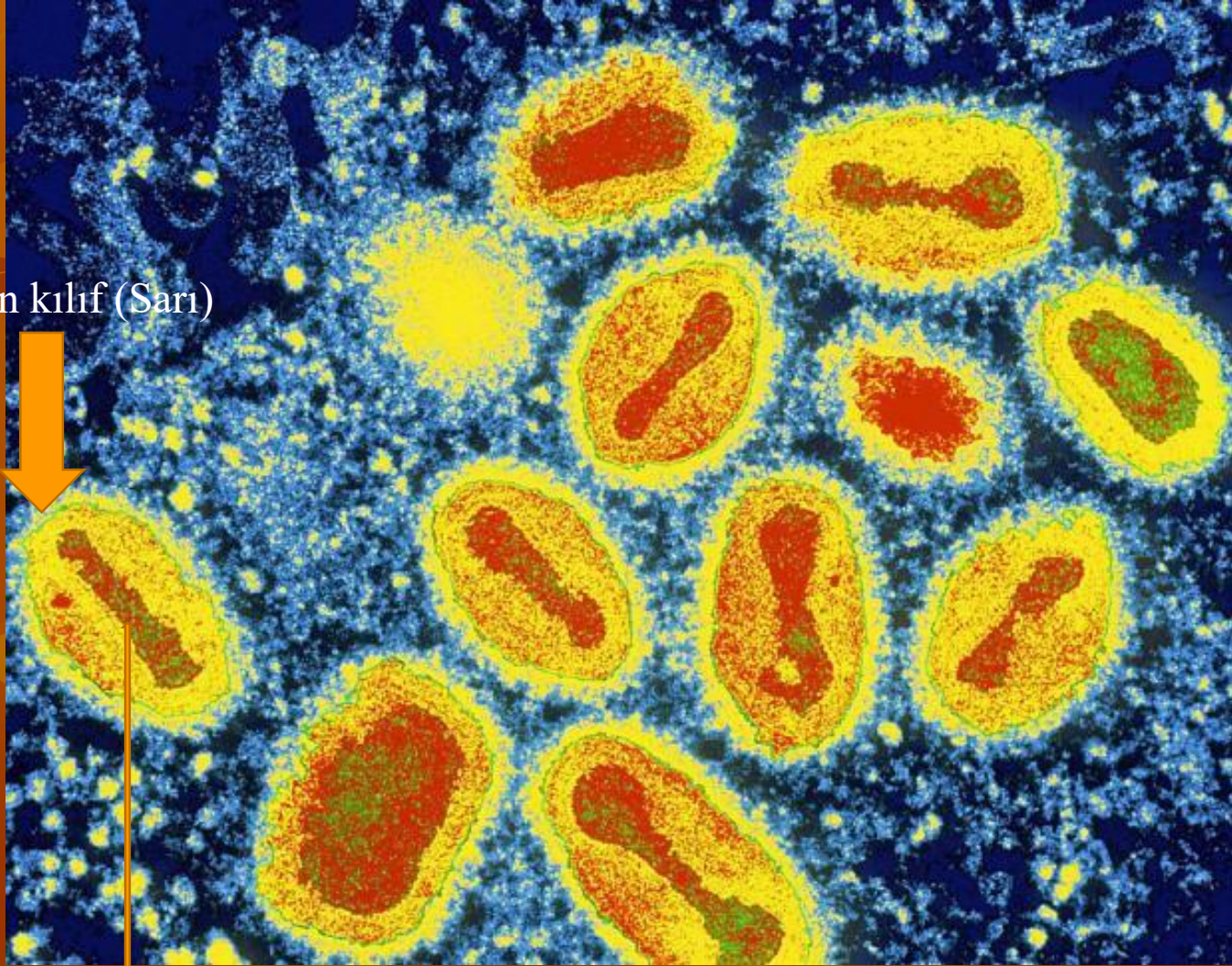
# Genel Bilgiler

- Virüsler, bir protein kılıfla çevrelenmiş, çekirdek nükleik asit genomu içerirler.
- Bazıları ayrıca bir lipoprotein zar veya zarf ile çevrilidir.
- Bağımsız olarak replike olamazlar (zorunlu hücre içi parazitleridir).
- Replikasyon için konakçının enerji üretme yolları, protein sentezi ve DNA veya RNA'sına ihtiyaç duyarlar.



# Çiçek hastalığı virüsün (28500 kat büyütülmüş)

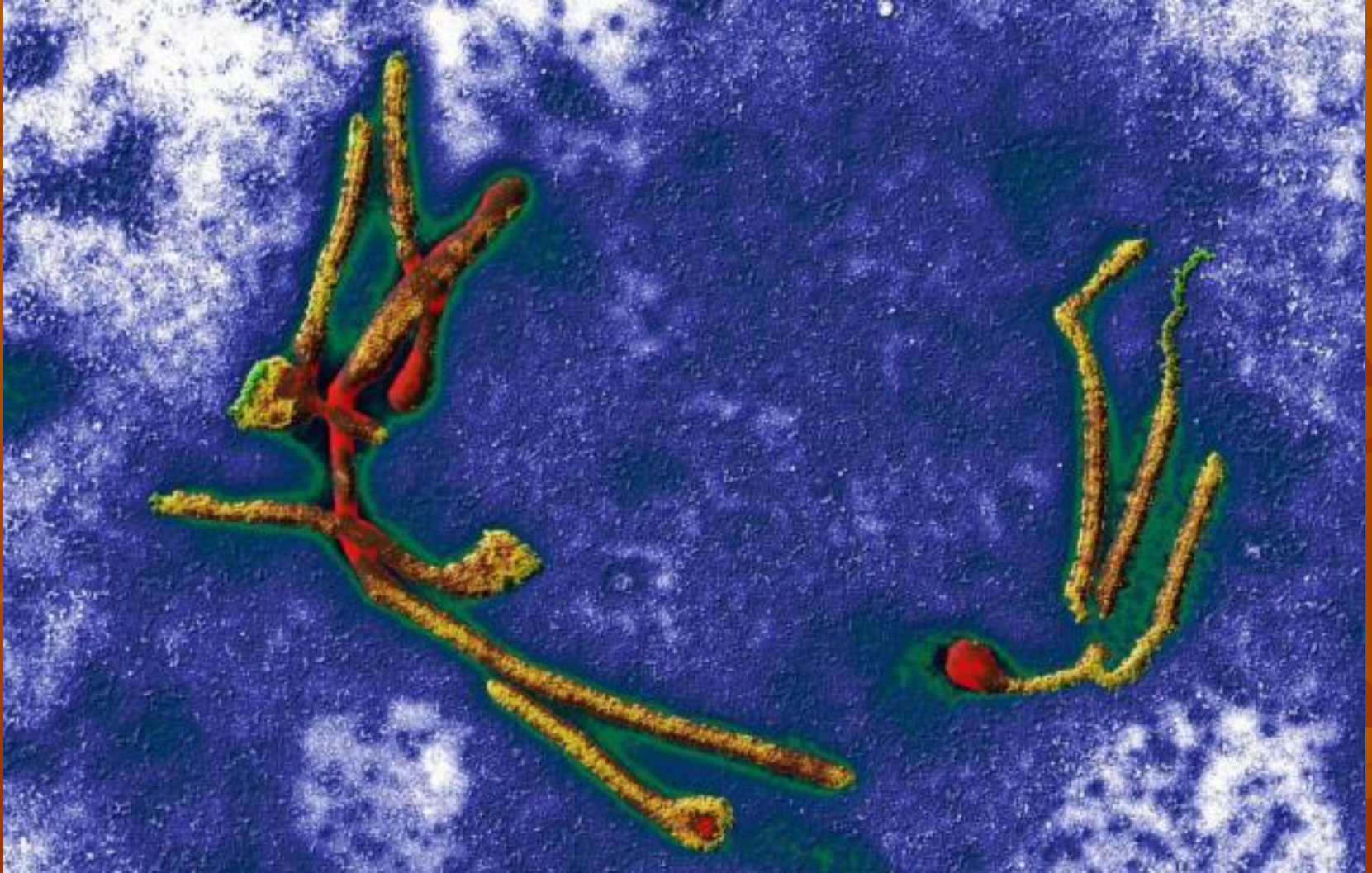
Protein kılıf (Sarı)



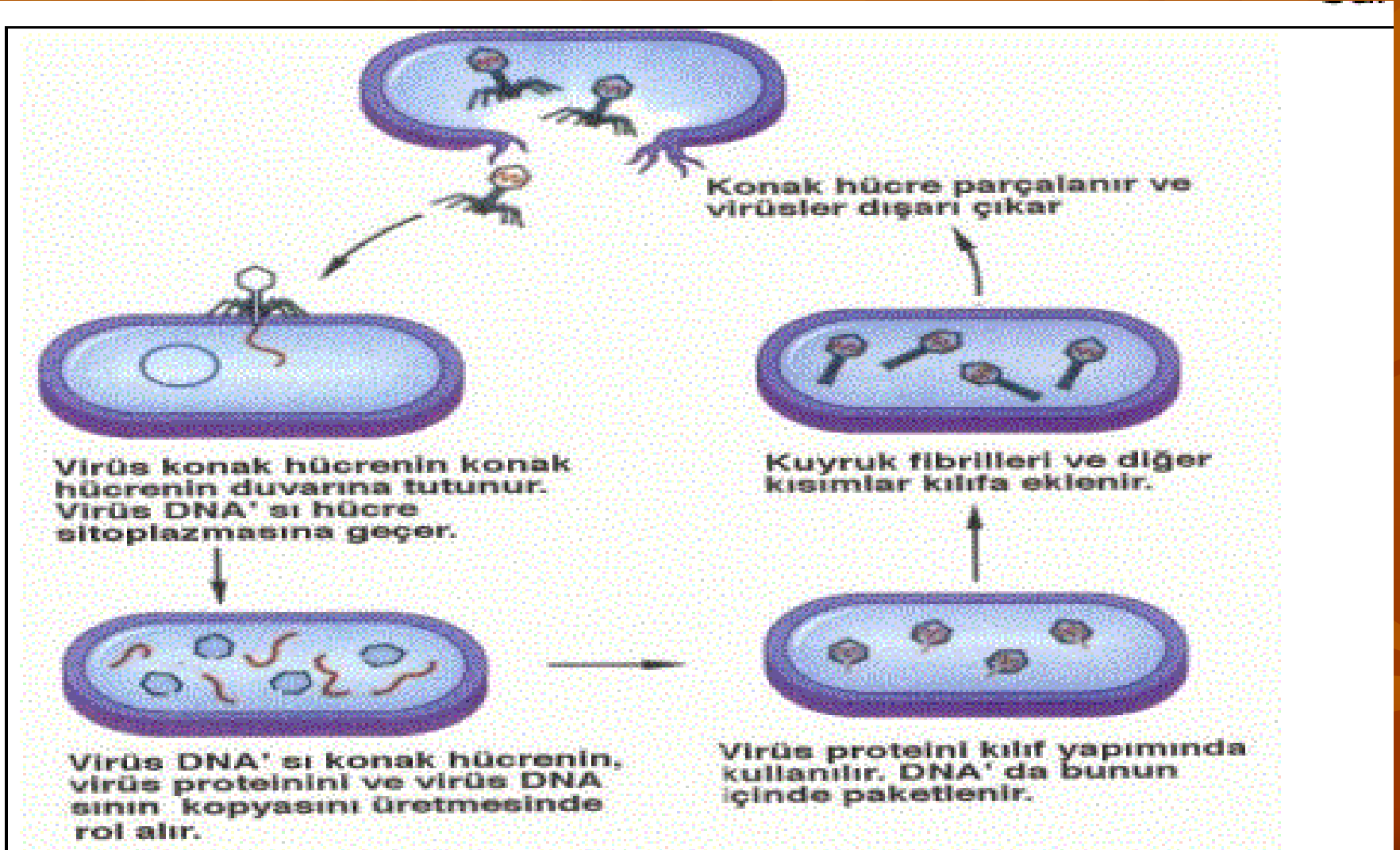
DNA (Kırmızı)



# Ebola Virüsü (12500 kat büyütülmüş)



# Viral replikasyonu 5 aşamalı



# Genel Bilgiler

- Viral prosesleri hedefleyen ilaçlar konakçı hücrelerine girmelidir.
- Virüsler genellikle hücre bölünmesini etkilediklerinden, ona etki eden ilaç konakçıyı da etkiler. O yüzden sağaltım pencereleri dardır.
- En çok görülen olumsuzluk: Nefrotoksisite
- İlaç çoğu kez virüsün gizlenmesine (latent virüs) neden olur.
- İlaçların *in vitro* ve *in vivo* duyarlılık testleri farklı olabilir (ilacın etkinleştikten sonra etkili olması nedeniyle)



# Genel Bilgiler

- Antiviral ilaçlar ve kullanıldıkları viral hastalıklar sınırlıdır (Çoğu insanlar içindir).
- Veteriner Hekimlikte klinik kullanımları yaygın değildir.
- İnsan immün yetmezlik virüsünün (HIV) ortaya çıkması ve HIV modeli olarak kedide gelişmesi, hayvanlarda veri tabanını biraz arttırmıştır.



# SINIFLANDIRMA

- 1. Pirimidin analogları (idoksuridin, trifluridin)
- 2. Purin analogları (vidarabin, asiklovir)
- 3. Diğer ilaçlar (guanidin, rifampin)

# Pirimidin Analogları



- İdoksuridin: Konakçı hücrede trifosfat metabolitine çevrilerek aktif hale geçer; viral DNA polimerazı inhibe eder ve özellikle de sentez edilmekte olan viral DNA zincirinde timidin'in yerine geçerek, replikasyonunu ve transkripsiyonunu durdurur. Çok selektif değildir, konak hücreye de zararlı olabilir. Yalnızca lokal olarak kullanılır (kornea yüzeysel katmanlarının-herpesvirüs keratitisi ve deri herpesvirüs enfeksiyonunun tedavisinde).
- Trifluridin; insanlarda herpesvirüs keratitinin tedavisi için tercih edilir. Kornea ve irise ulaşabildiğinden, stromal keratit ve uveit'te de yararlı olabilir. Gözdeki vaksinia enfeksiyonlarına da etkili olduğu bildirilmiştir.

# Purin Analogları

- Vidarabin (araA)
- Asiklovir
- Pensiklovir ve Famsiklovir
- Ribavirin
- Zidovudin (azidotimidin)
- Amantadin



# Vidarabin (*araA*)

- Bir adenozin türevidir. Purin analogları içinde etkinliği en yüksek buna karşılık toksisitesi en düşük antiviraldir.
- Hücre içinde trifosfatlı türeve dönüştükten sonra, viral DNA polimerazı güçlü bir şekilde inhibe eder.
- Oküler herpesvirüs için topikal olarak ve herpetik ensefalit ve neonatal herpesviral enfeksiyonlar için sistemik olarak kullanılır.
- Büyük hacimli sıvıda damar içi verilir ve hızla inaktive olur.
- Yüksek kan seviyelerine ulaşıldığında kemik iliği baskılanması ve MSS yan etkileri ortaya çıkabilir.
- Bir oftalmik solüsyonu da mevcuttur.



# Asiklovir



- Asiklovir (asikloguanosin) ve onun l-valil ester ön ilacı olan valasiklovir yeni nesil antivirallerdir.
- Virüs tarafından indüklenen timidin kinazı, konakçı timidin kinazına göre daha etkili bir şekilde fosforile eder.
- Trifosfat şekline etkinleştğinde, konakçıdan daha fazla olarak virüsün DNA polimerazına karşı daha iyi bir substrat ve viral inhibitördür.
- DNA polimerazın bağlanması geri dönüşümsüzdür. Asiklovir viral DNA'ya bağlandığında DNA zinciri sonlandırılır.

# Asiklovir

- Asiklovir diğerklerine göre daha güvenlidir (probenesitle kullanılırsa daha güvenlidir).
- DNA virüslerinin, özellikle herpesvirüs ailesinin neden olduğu çeşitli enfeksiyonlara karşı yararlıdır (Direnç artışına dikkat)
- Latent enfeksiyonları ortadan kaldıramaz.
- Benzer bir başka antiviral pürin nükleotid analogu gansiklovir, insan sitomegalovirüsüne karşı etkili bir sentetik guanindir. Etki mekanizması asiklovire benzer.



# Pensiklovir ve Famsiklovir

- Famsiklovir, pensiklovir'in ön ilaç şeklidir.
- Pensiklovir, etki mekanizması ve spektrum açısından asiklovire benzer.
- Asiklovire kıyasla çok daha az güçlü olmasına rağmen, pensiklovir hücre içinde daha yüksek konsantrasyonlarda birikir.
- Pensiklovir, 3 gün boyunca 62.5 mg famsiklovir alan kedilerde çalışılmış ve daha iyi tolere edildiği görülmüştür.

# Ribavirin

- Ribavirin, hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak birçok RNA ve DNA virüsüne karşı geniş etki spektrumu gösteren sentetik bir nükleotittir (guanozinin analogu).
- Duyarlı virüsler, adenovirüsler, herpesvirüsler, ortomiksovirüsler, paramiksovirüsler, poksvirüsler, pikornavirüsler, rabdovirüsler, rotavirüsler ve retrovirüslerdir. (Direnci nadirdir)
- Evcil hayvanlarda güvenlik sınırı dardır (iştahsızlık, kilo kaybı, kemik iliği depresyonu, anemi ve sindirim kanalı rahatsızlığı).
- Topikal, parenteral, oral ve aerosol yollarla başarıyla uygulanabilir. Etkinlik, enfeksiyonun bulunduğu bölgeye, tedavi yöntemine, hayvanın yaşına ve virüsün bulaşma dozuna bağlıdır.



# Zidovudin

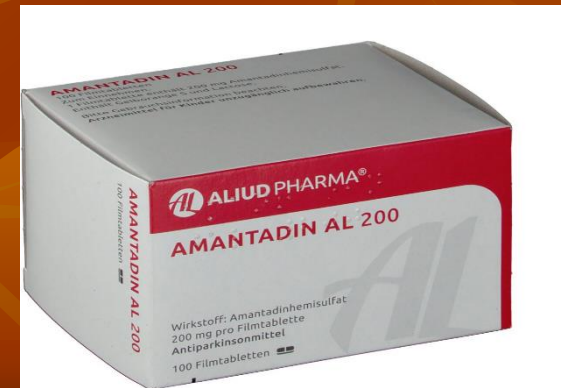
- Zidovudin (azidotimidin, AZT) bir timidin analogudur.
- HIV'nin çoğalmasını inhibe eder.
- Enfekte hücrenin içinde timidin kinaz ile önce azidotimidin monofosfata sonra da diğer kinazlarla trifosfata dönüşerek aktif hale geçer.
- HIV'nin revers transkriptaz enzimi ile sentez edilen viral DNA zincirine sokulur. 3' de azido grubu bulunduğu için, 3'-5' olması gereken fosfodiester bağı kurulamaz ve viral DNA sentezi durdurulur.
- Bu etkiler replikasyonda erken ortaya çıktığı için ilaçlar akut enfeksiyonlar için daha etkilidir, ancak kronik enfekte hücrelerde nispeten etkisizdir.





# Amantadin

- Amantadin ve türevi rimantadin, virüsün hücre reseptörlerine bağlanmasından sonra viral replikasyonun erken aşamasında etki eden sentetik antiviral ajanlardır.
- Normal derişimlerde amantadin, influenza A virüsünün farklı suşlarını, influenza C virüsünü, Sendai virüsünü ve psöydorabies virüsünün çoğalmasını engeller.
- Amantadin ve türevleri PO, intranazal, SC, periton içi veya aerosol yollarıyla verilebilir.
- Birçoğu MSS ile ilgili olan pek az yan etkisi vardır; MSS'nin uyarılması çok yüksek dozlarda belirgindir.



# Diğer Antiviral ilaçlar

- Birçok ilaç başlıca in vitro antiviral etkilerinden dolayı araştırılmaya devam etmektedir. (klinik yararlılıkları belirsiz?)
- Tiyosemikarbazonlar, guanidin, benzimidazoller, arildon, fosfonoasetik asit, rifamisinler ve diğer antibiyotikler ile bazı doğal ürünler

# Oseltamivir

- Hidrolize olduğunda, insan influenza virüslerinin nöraminidazlarını inhibe eden karboksilli metabolit oluşturan bir ön ilaçtır.
- Etkinleşmesi sindirim kanalı ve karaciğerde gerçekleşir.
- İnfluenza virüslerini, konakçı fosfolipit zarından koparır.
- Köpeklerde viral hastalıkların (parvovirüs ve parainfluenza) tedavisi için oseltamivir kullanımını bugüne dek sistematik olmayan bir veri halinde kalmıştır.





İlaç	Karışım	Doz, Yol ve Sıklık	Endikasyon
Idoksuridin	%0.1 oftalmik çözelti	1 damla, topik, her 5–6 saatte bir	
	%0.5 oftalmik çözelti	1 damla, topik, her 1–2 saatte bir	
Trifluridin	%1 oftalmik çözelti	1 damla, topik, başlangıç 2 gün her her 2 saatte bir, sonra günde 3-8 kez	Oküler herpesvirus enfeksiyon
Vidarabin	%3 oftalmik çözelti	0.4–1 cm merhem, topik, her 5-6 saatte bir, günde 3-6 kez.	Oküler herpesvirus enfeksiyon
	200 mg/mL enjeksiyon- luk suspansiyon	10–30 mg/kg/gün, DI, 12-24 saat sabit hızda enfüzyon	
Asiklovir	200-mg kapsül veya tablet	200 mg, PO, günde 4 kez, her 4 saatte bir veya günde 5 kez.	Kedi herpesvirüs
	%5 deri merhemi	Lezyonun üzerine, topik, her 3 saatte bir, günde 6 kez.	
	200 mg/5 mL suspan- siyon	80 mg/kg/gün (fıstık ezmesi ile karıştır), PO, 7-14 gün	Kanatlı Pacheco hastalığı
	500 mg/vial toz	250–500 mg/m <sup>2</sup> , Dİ, günde 3 kez, en az 1 saatte enfüzyon	

İlaç	Karışım	Doz, Yol ve Sıklık	Endikasyon
Gansiklovir	500 mg/vial toz	2–5 mg/kg, IDİ, günde 2-3 kez	
Ribavirin		11 mg/kg/gün, Dİ, 7 gün	Duyarlı viral enfeksiyonlar
	6 g/100 mL vial toz	Nebülizörle, solunum yolu, günde 8-18 saatlik dönem	
Zidovudin	10 mg/mL şurup; 10 mg/mL enjeksiyon	5–20 mg/kg (kedi), PO veya DA, günde 2-3 kez	Kedi İmmünyetmezlik virüsü (FIV) Kedi Lösemi Virüsü (FeLV)
Amantadin	100- ve 500-mg kapsül	100 mg total (insan), PO, günde 1-2 kez	
	Şurup 10 mg/mL	100 mg/day total (çocukluk dönemi), PO	
Rimantadin		200–300 mg/gün toplam( insan), PO	
Interferon $\alpha$ -2	$3 \times 10^6$ IU/vial	$3 \times 10^6$ IU/kişi/gün, DA; Kİ; 0.5–5 U/kg/gün, PO; 100,000 U/kg/gün, DA	FeLV-ile ilgili hastalıklar
		1 U/day, PO	FeLV iştahı uyarmak
		15–30 U, PO, Kİ, DA, sonraki hafta günde 1 kez	Kedi enfeksiyöz peritonis (FIP), FIV