كلية: الصيدلة	مقرر: الكيمياء الدوائية الصيدلانية 1
الرمز:PHCC629	مدرس المقرر: باسمة عروس

جامعة الشام الخاصة
كلية الصيدلة

الكيمياء الصيدلية -I-

الجزء النظري

المحاضرة التاسعة

الأدوية المضادة للفيروسات

Antiviral Agents

د. باسمة عروس

العام الدراسي 2023-2024

الأدوية المضادة للفيروسات
Antiviral Agents

الفيروسات والأمراض الفيروسية

- تعد الفيروسات Viruses عوامل معدية ممرضة غير خلوية تقوم باحتلال خلية مضيفة كي تنجو وتتكاثر، لا يمكن مشاهدتها بالمجهر الضوئي وإنما باستخدام المجهر الالكتروني.
- هناك عدد كبير من الفيروسات المختلفة القادرة على عدوى الخلايا الجرثومية أو النباتية أو الحيوانية بالإضافة إلى أكثر من 400 فيروس قادر على إحداث عدوى للإنسان.
- تستطيع الفيروسات الانتقال عبر طرائق متعددة:
  - الأنفلونزا influenza، والحصبة measles، والنكاف mumps، والجدري smallpox جميعها قادرة على الانتقال عن طريق الهواء من خلال العطاس أو سعال المضيف المصاب.
  - حمى قراد كولورادو والحمى الصفراء وهذه الفيروسات تنتقل عن طريق مفصليات الأرجل.
  - بعض الفيروسات غير قادرة على النجاة لفترة طويلة خارج المضيف حيث تنتقل عبر الاتصال الفيزيائي مثل الفيروس المسبب لمرض الايدز AIDS والهربس التناسلي genital herpes وداء الكلب rabies.
  - قد تسبب الفيروسات المنقولة بوساطة الغذاء أو الماء حدوث التهاب الكبد hepatitis من النمط A وشلل الأطفال poliomyelitis والتهاب المعدة والأمعاء الفيروسي viral gastroenteritis.

تاريخياً:

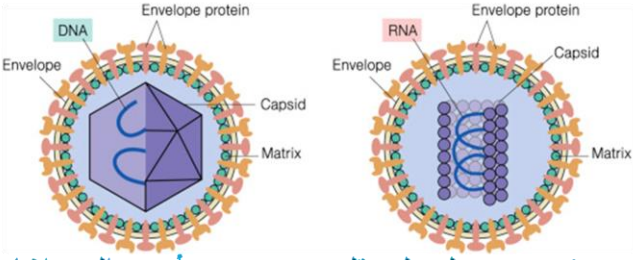
- ثبت أن العداوى الفيروسية كانت مدمرة للتجمعات السكانية.
- مرض الجدري كان مسؤولاً عن الأوبئة الرئيسة التي أضعفت الإمبراطورية الرومانية.
- 30 مليون شخص قد لقوا حتفهم نتيجة الإصابة بفيروس HIV منذ ثمانينيات القرن الماضي.
- كان للقارة الأفريقية نصيبها من الفيروسات المميتة والتي تشمل : فيروس إيبولا Ebola virus والفيرس المسؤول عن حمى لاسّا Lassa fever.
- تفشي المتلازمة الرئوية الحادة الشديدة Sever acute respiratory syndrome SARS في الشرق الأقصى خلال 2003 كاد أن يكون لها أثرٌ وبيلٌ في جميع أنحاء العالم.

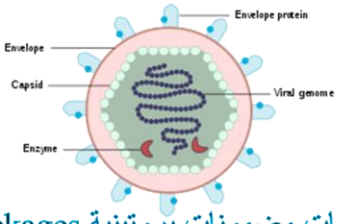
ويعد تفشي المتلازمة الرئوية الحادة الشديدة SARS بمثابة تحذير ملائم حول مدى خطورة العداوى الفيروسية التي يمكن أن تحدث.

- بالنظر إلى مدى الخراب devstation المحتمل الذي يمكن أن تعيثه الفيروسات في المجتمع، لذلك من الجلي أن تحتل الأبحاث في مجال الأدوية ذات الفعالية المضادة للفيروسات أولوية رئيسة في مجال الكيمياء الدوائية.

بنية الفيروسات

❑ الفيروسات Viruses





➢الفيروسات مضمونات بروتينية protein packages تعمل على نقل حمض نووي أجنبي إلى خلايا المضيف.

➢ تحتوي جميع الفيروسات على واحد أو أكثر من جزيئات RNA أو DNA لكن ليس كليهما معاً. لذلك يمكن تعريفها بأنها فيروسات رنا أو دنا RNA or DNA viruses.

➢ تحتوي معظم فيروسات الرّنا على RNA مفرد الطاق Singel-stranded لكن قد تحتوي بعض الفيروسات على RNA مضاعف الطاق Double-stranded.

➢تحتوي معظم فيروسات الدّنا على DNA مضاعف الطاق Double-stranded لكن هناك عدد قليل من الفيروسات التي تحتوي على DNA مفرد الطاق Singel-stranded.

➢ يتم احتواء الحمض النووي الفيروسي وحمايته ضمن محفظة بروتينية تدعى القفيصة Capsid، تتكون عادة من وحدات بروتينية صغيرة تدعى بروتوميرات Protomers التي يتم تشكيلها في الخلية المضيفة ثم من خلال التجميع الذاتي تشكل الـ capsid الذي يحتوي على الحمض النووي الفيروسي .

➢تعرف البنية الكاملة للفيروس بالفيريون Virion

دورة حياة الفيروسات

توصف عمليات تكاثر الفيروسات بأنها عمليات تناسخ وليس تكاثر، وذلك بسبب تركيب الفيروسات، حيث أن هذه الكائنات تحتاج إلى خلايا حية للقيام بذلك التكاثر، والخلية الحية المضيفة هنا لا تقوم فقط بتزويد الطاقة والمواد الأساسية للتكاثر، بل إنها أيضاً تقوم بتوفير المركبات الأساسية ذات الأوزان الجزيئية الصغيرة التي يستخدمها الفيروس في بناء أحماضه النووية وبروتيناته.

لا تتكاثر الفيروسات عن طريق الانقسام الخلوي وإنما تستخدم التمثيل الغذائي للخلية المضيفة لإنتاج نسخ متعددة، وتقوم بتجميعها داخل الخلية.

دورة حياة الفيروس تختلف بشكل كبير بين أنواع الفيروسات ولكن يمكن إجمال المراحل الأساسية بالتالي:

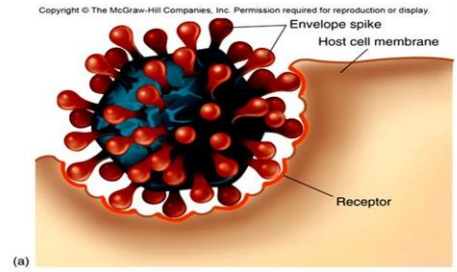
❑ الامتزاز Adsorption

❑ النفاذ والتعرية penetration and uncoating

❑ التضاعف والانتساخ Replication and Transcription

❑ تخليق وتجميع القفيصة المنوّاة Synthesis and assembly of nucleocapsids

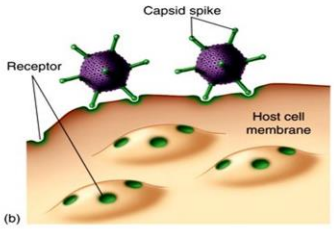
❑ تحرير الفريون Virion release

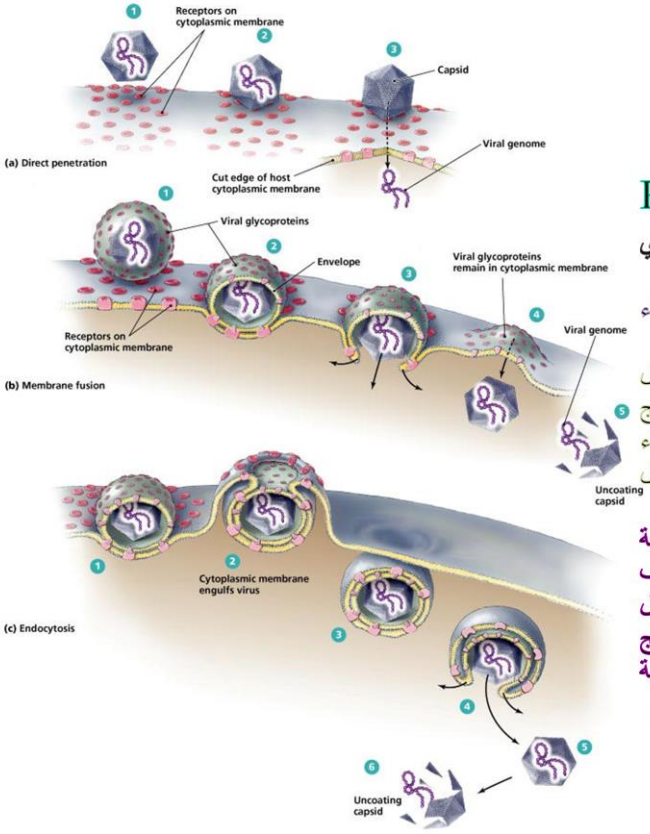


❑الامتزاز Adsorption:

➢يجب أن يرتبط الفيريون مع السطح الخارجي للخلية المضيفة، حيث يرتبط مع بروتينات أو كربوهيدرات نوعية موجودة على غشاء الخلية المضيفة والتي تصبح بمثابة مستقبلة للفيريون **Receptor**.

➢ حالما يرتبط الفيريون تبدأ المرحلة التالية وهي إدخال الحمض النووي الفيروسي إلى داخل الخلية المضيفة.





❑النفاذ والتعرية

Penetration and uncoating

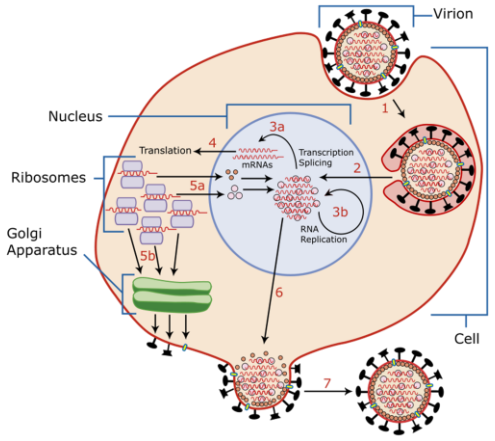
تقوم مختلف الفيروسات بإدخال حمضها النووي داخل الخلية المضيفة عبر طرائق مختلفة:

- يقوم بعضها بحقن حمضه النووي عبر غشاء الخلية.
- بينما تدخل فيروسات أخرى سالمة إلى داخل الخلية ومن ثم تتعرى (تنزع غلافها). حيث يندمج الغلاف الفيروسي لبعض الفيريونات مع الغشاء البلازمي ويتم إدخال القفيصة المنوّاة إلى داخل الخلية.
- **وهنالك فيريونات أخرى يتم إدخالها إلى الخلية عن طريق الالتقام Endocytosis حيث يلتف غشاء الخلية حول الفيريون وينغمس ليشكل حويصلة تدعى الجسيم الداخلي لا يلبث أن يندمج مع الجسيمات الحالة وتقوم إنزيمات الخلية المضيفة بمساعدة الفيروسات في عملية التعرية .**

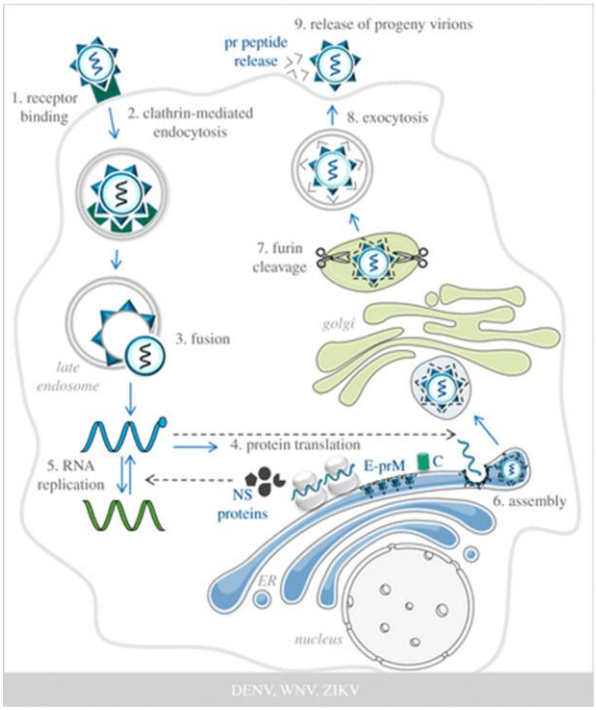
Copyright © 2006 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

التضاعف والانتساخ Replication and Transcription

وهذا يشمل تصنيع RNAm الفيروسي وتخليق البروتينات الفيروسية وتجميعها وتكرار الجينوم الفيروسي.

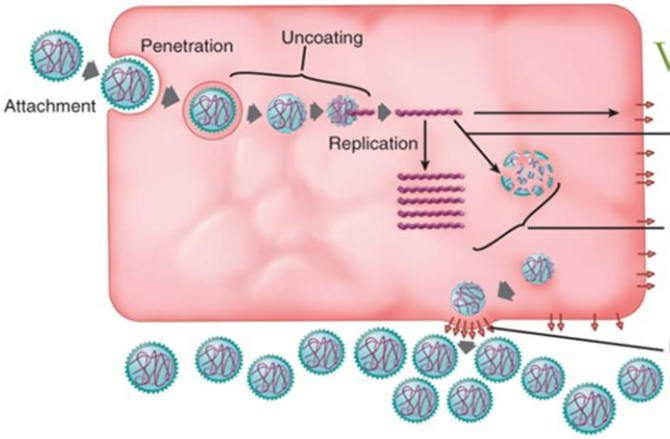


تخليق وتجميع القفيصة المنوّاة
Synthesis and assembly of nucleocapsids



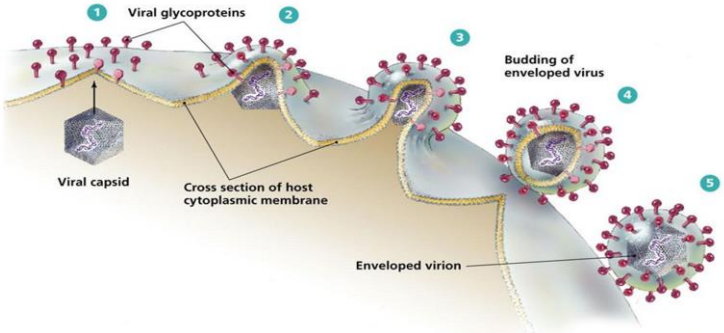
- توجه الجينات الفيروسية نحو تخليق بروتينات القفيصة والتي تتجمع ذاتياً لتشكل القفيصة.
- يتم بعد ذلك إدخال الحمض النووي الفيروسي إلى داخل القفيصة Capsid لتكوين الفيروسات الجديدة التي يتم تحريرها فيما بعد من الخلية المضيفة.

تحرير الفريون Virion release

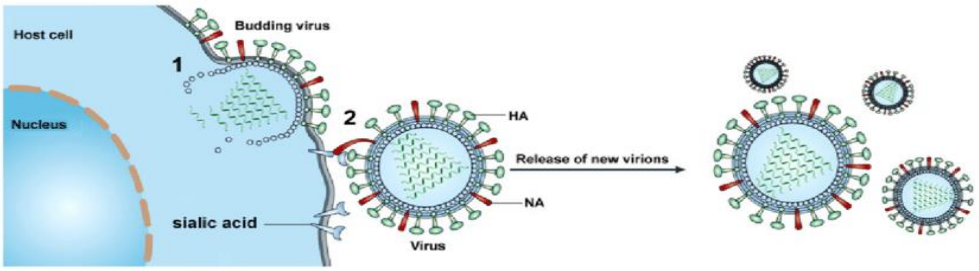


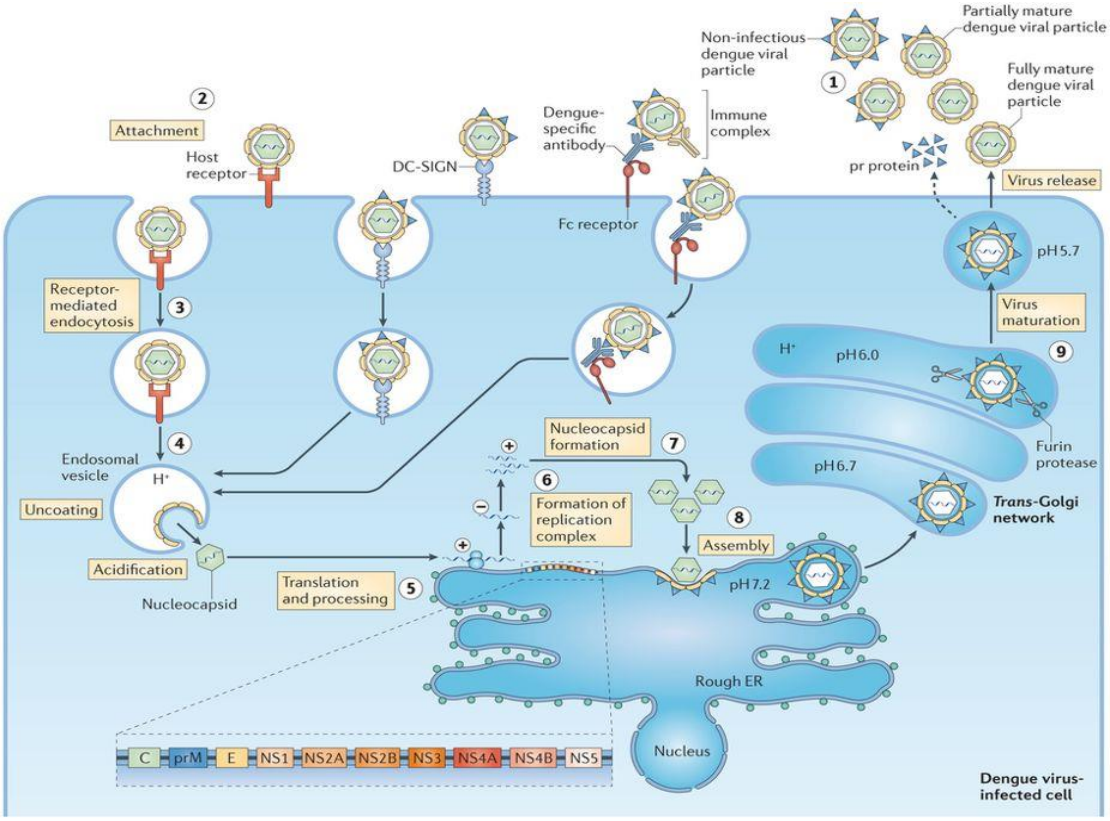
- يتم تحرير الفيريونات العارية التي لا تملك طبقات خارجية عبر تحلل الخلايا حيث يتم تدمير الخلية المضيفة.

Release of Enveloped Viruses by Budding



- بينما يتم تحرير الفيروسات ذات الأغلفة عبر عملية تدعى التبرعم budding حيث يكتسب الفيروس من خلال هذه العملية غلافه والذي هو جزء من الغشاء الخلوي.





Nature Reviews | Immunology

التلقيح Vaccine

➢ يعد التلقيح الطريقة المفضلة للحماية من الأمراض الفيروسية وقد أثبت نجاحاً باهراً ضد أمراض الطفولة مثل شلل الأطفال والحصبة والنكاف إضافة إلى الأمراض الخطرة مثل الجدري والحمى الصفراء .

➢ تم إجراء أول تلقيح ناجح من قبل العالم Edward Jenner في القرن الثامن عشر، الذي لاحظ أن العاملات في المحلبة اللواتي تعرضن إلى فيروس جدري البقر الأقل فوعة قد اكتسبن مناعة ضد الجدري، فقام بتلقيح بعض الناس بمادة مشتقة من آفة جدري البقر واكتشف أنهم قد اكتسبوا مناعة ضد الجدري. ومنذ ذلك الوقت تم تطوير العديد من اللقاحات.

➢ تعمل تقنية التلقيح عبر تقديم مادة غريبة إلى الجسم والتي تحمل بعض التماثل الجزيئي مع بعض مكونات الفيروس، لكنها تفتقر إلى طبيعته المسببة للعدوى أو الآثار السمية . عندئذ يمتلك الجسم الفرصة لتمييز البصمة الجزيئية للفيروس ويتم برمجة الجهاز المناعي لمهاجمة الفيروس المفترض أنه سوف يسبب العدوى للجسم.

الأدوية المضادة للفيروسات Antiviral Agents

➢ الأدوية المضادة للفيروسات هي مجموعة من الأدوية المستخدمة خصيصاً لمعالجة العدوى الفيروسية. وشأنها شأن المضادات الحيوية المستخدمة في القضاء على البكتريا، تستخدم الأدوية المضادة للفيروسات لمعالجة فيروسات معينة بحسب نوعها. ولكنها تختلف عن معظم المضادات الحيوية في أنها لا تدمر مسبب المرض المستهدف وإنما تحول دون نموه من البداية. ومن الصعب أن يستهدف الدواء التأثير على الفيروس دون الإضرار بخلايا الكائن الحي المضيف.

➢ **يستهدف المضاد الفيروسي الفيروس في الأماكن التالية:**

❑ قبل دخول الخلية:

من استراتيجيات مكافحة الفيروسات التدخل في قدرة الفيروس على التسلل إلى الخلية المستهدفة.
ويمكن تثبيط هذا الطور من أطوار حياة الفيروس بطريقتين:

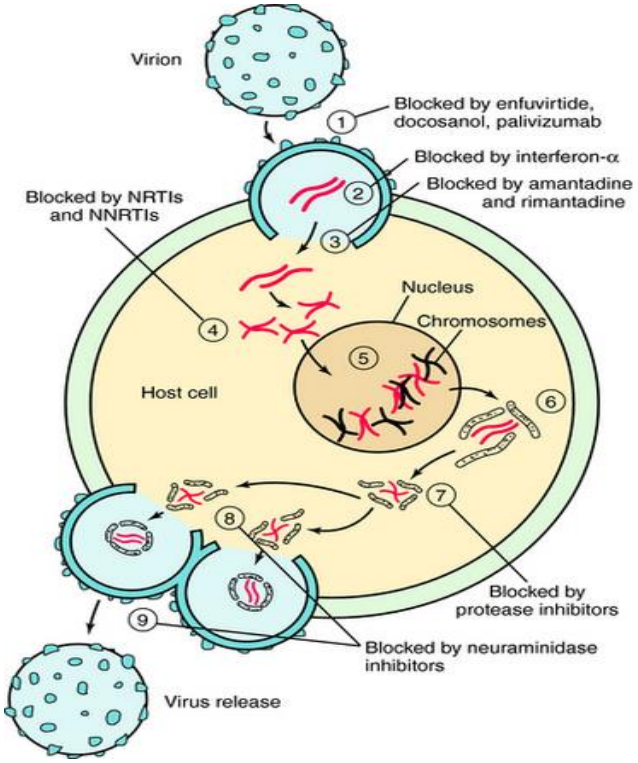
- **استخدام عوامل تحاكي بروتين الفيروس وترتبط بالمستقبلات الخلوية.**
- **استخدام عوامل تحاكي المستقبل الخلوي وترتبط ببروتين الفيروس.**

❑ مثبطات عملية إزالة الغطاء المغلف للمادة الوراثية للفيروس Uncoating inhibitor:

مثال على ذلك، مركب الأمانتادين لعلاج فيروس الأنفلونزا حيث يعمل على تثبيط طور إزالة الغطاء المغلف للمادة الوراثية للفيروس.
أما Pleconaril فيعمل على مقاومة فيروسات الرشح الأنفية التي تسبب نزلات البرد، وذلك من خلال 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 الدماغي.

❑استهداف الفيروس خلال طور تكوينه أي يطال تأثير هذه الأدوية تنسّخ الفيروسات إما بمرحلة تركيب الحمض النووي أو بمرحلة تركيب البروتين:
حيث يتم استهداف العمليات التي تؤدي إلى إنتاج مكونات الفيروس بعد نفاذه إلى داخل الخلية.

❑ مثبطات لمرحلة تجمع مكونات الفيروس .
❑ مثبطات لتحرر الفيروس (الخروج من الخلية):
مثال على ذلك، Zanamivir و Oseltamivir لعلاج الأنفلونزا واللذان يمنعان خروج الجسيمات الفيروسية.



1. Virions bind to host cell receptor
2. Virus penetrates and enters the cell by endocytosis
3. Virus uncoats and disassembles, introducing genetic material as RNA into the cell
4. A reverse transcriptase converts viral RNA into DNA
5. An integrase incorporates DNA into the cell's chromosomes
6. Cell produces new viral RNA, which is the template for protein synthesis
7. A protease hydrolyzes viral proteins into several small subunits
8 and 9. New virus capsules (virions) are formed, bud off, and are extruded from the host cell by exocytosis, infecting new cells

الأدوية المضادة للفيروسات المستعملة ضد فيروسات الـ DNA

مضادات المستقبلات النوكليوزيدية: المثبطة للتنسّخ الفيروسي

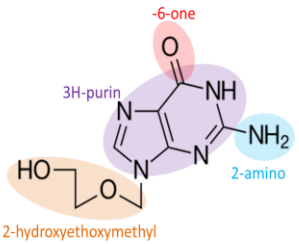
تم تطوير معظم الأدوية المضادة لفيروسات DNA ضد فيروسات الهربس كي تتصدى لأمراض مثل قرحات الزكام والهربس التناسلي genital herpes، وجدري الماء chicken pox، والهربس النطاقي shingles، وأمراض العين. تعد مضاهات النوكليوزيدات فعالة بشكل خاص.

I. مثبطات بوليميراز- الـDNA -الفيروسي
Inhibitors of DNA Polymerase

GUANOSINE analog that acts as an antimetabolite

Acyclovir

2-amino-9-(2-hydroxyethoxymethyl)-3H-purin-6-one



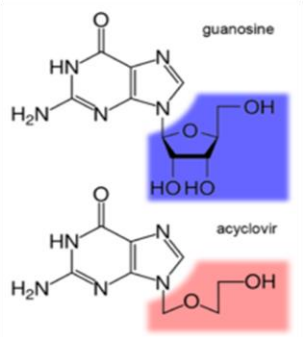
أسيكلوفير
Aciclovir

❑ **البنية:** يملك أسيكلوفير بنية شبه – نوكليوزيد حيث يملك نفس قاعدة الحمض النووي الموجود في الغوانوزين منزوع الأوكسجين. فيعتبر من مشتقات الحمض النووي الغوانين guanin.

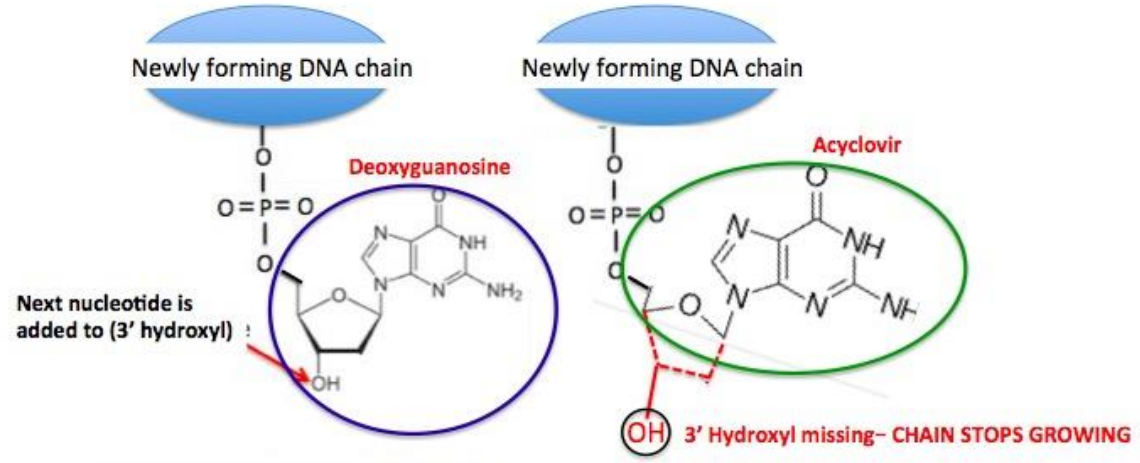
❑ الاستعمال:

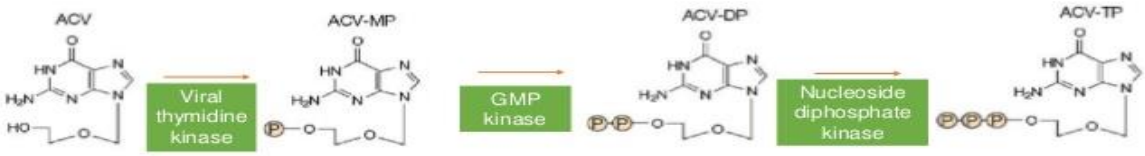
هو أحد مضاهئات النوكليوزيد التي تقوم بتعطيل عملية تكاثر الفيروس عن طريق تخريب عملية بناء الـ DNA للفيروس.

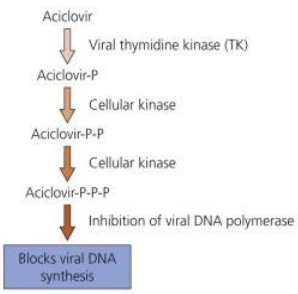
وتتم هذه العملية عندما تتم إضافة مجموعة الفوسفات إلى الأسيكلوفير عن طريق أحد إنزيمات الفيروس المعروف بثيمدين كيناز (الإنزيم يتم إنتاجه في الخلايا البشرية إلا أنه أضعف بـ 3000 مرة من الإنزيم الفيروسي).

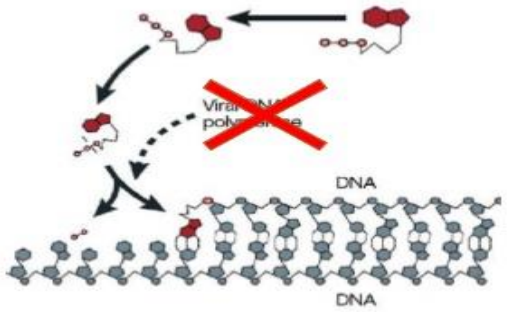


وينتج من هذه العملية الكيميائية أسيكلو-أحادي فسفات الغوانوزين (acyclo-GMP) وتستمر عملية الفسفرة من خلال مجموعة من إنزيمات الكيناز الخلوية لينتج أسيكلو – ثلاثي مسفات الغوانوزين (acyclo-GTP). ويعتبر أسيكلو-ثلاثي فسفات الغوانوزين مثبطاً جيداً لبوليميراز الـ DNA مع قدرة لتعطيل البوليميراز الفيروسي تفوق بـ 100 مرة قدرته لتعطيل البوليميراز الخلوي.







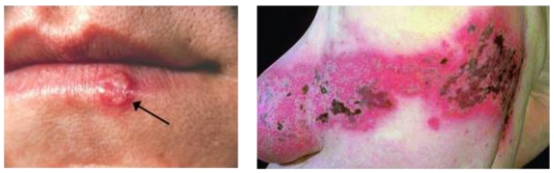


يمنع أسيكلوفير ثلاثي الفسفات تضاعف الـ DNA بطريقتين:

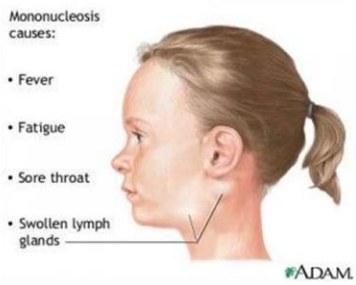
الطريقة الأولى : إنه يشبه إلى حد كبير الوحدة البنائية غوانوزين منزوع الأوكسجين ثلاثي الفسفات مما يسمح له بالارتباط مع إنزيم بوليميراز الـ DNA وتثبيطه.

الطريقة الثانية: يحفز بوليميراز الـ DNA عملية ارتباط نوكليوتيد –أسيكلوفير مع سلسلة الـ DNA النامية وبما أن وحدة السكر غير كاملة وتفتقر إلى مجموعة الهيدروكسيل اللازمة لذلك من غير الممكن إطالة سلسلة الحمض النووي لهذا يعمل الدواء بمثابة ناهٍ للسلسلة.

- **أسيكلوفير هو أحد أكثر المضادات الفيروسية شيوعاً، يستعمل بشكل خاص لمعالجة عدوى فيروس الهربس البسيط herpes simplex ومعالجة عدوى الهربس النطاقي herpes zoster ويمكن ترتيب فاعلية الفيروس تنازلياً:**
  - **فيروس الهربس البسيط 1 (HSV-1)**
  - **فيروس الهربس البسيط 2 (HSV-2)**
  - **فيروس نطاقي حماقي (VZV)**
  - **فيروس إبشتاين – بار (EBV)**
  - **فيروس المضخم للخلايا (CMV) – الأقل فاعلية.**



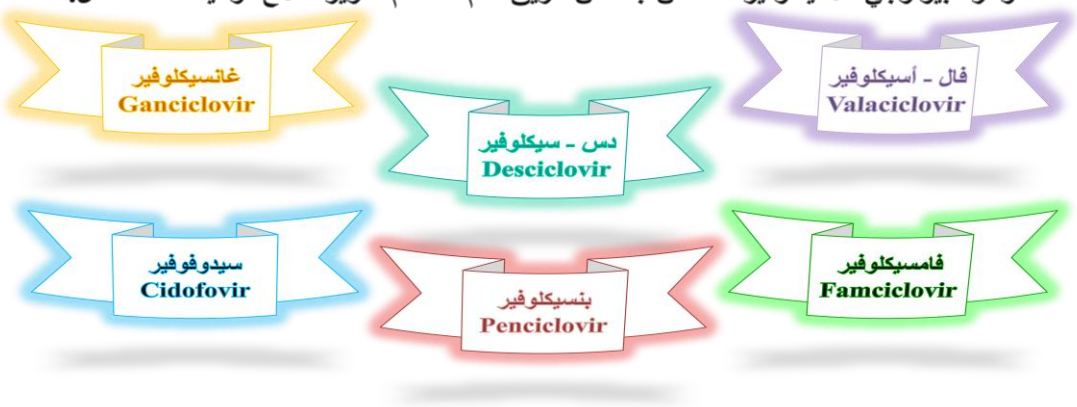
Herpes simplex Herpes Zoster

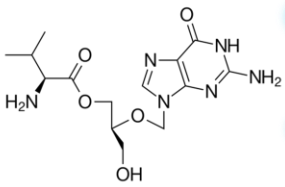


Mononucleosis is caused by Epstein-Barr virus

- **يستعمل فموياً لمعالجة الهربس التناسلي ويعطى بمقدار 200-1000 ملغ ويمكن أن يستعمل حقناً أو موضعياً بشكل مرهم.**
- **يسبب تأثيرات هضمية وعصبية مثل صداع، غثيان أو قيء، إسهال. وإذا أعطي موضعياً فيسبب تهيج الجلد.**

التوافر البيولوجي للأسيكلوفير منخفض جداً عن طريق الفم لذلك تم تطوير طلائع دوائية مختلفة مثل:





فال ـ غانسيكلوفير
Valganciclovir

❑الاستعمال:

➢ يعمل الفالغانسيكلوفير على تثبيط نشاط إنزيم بوليميراز الـ DNA فيمنع الفيروسات من التكاثر، ويسيطر على العدوى، ويساعد الجهاز المناعي على التعامل معها.

➢ فيوصف الفالغانسيكلوفير:

- لمعالجة العدوى الفيروسية في التهاب الشبكية بالفيروسة المضخمة للخلايا CMV عند مرضى متلازمة العوز المناعي المكتسب (الإيدز).
- وفي الوقاية من الإصابة بالفيروسة المضخمة للخلايا CMV عند المرضى الذين يجرى لهم زرع عضو صلب تجنباً للعدوى بهذا الفيروس.

➢يعطى بمقدار 900-1800 ملغ فموياً لمدة 21 يوماً.

➢يسبب استعمال الفالغانسيكلوفير تأثيرات ثانوية كالتي تسببها أدوية السرطانات مثل فقر الدم وانخفاض عدد الصفيحات الدموية، صداع، غثيان أو قيء، إسهال، وعدم القدرة على النوم (أرق).

كذلك تتم فسفتة كل من:

فيدارابين
Vidarabine

إيدوكسوريدين
Idoxuridine

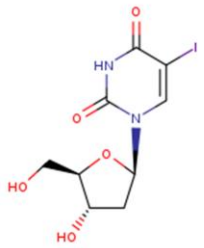
تريفلوريدين
Trifluridine

من قبل كل من إنزيمي ثيميدين –كيناز الفيروسي والخلوي، لذلك فإنها تعدّ أقل انتقائية على الخلايا المصابة بالعدوى الفيروسية. لذلك تتمتع هذه الأدوية بآثار جانبية أكثر سمية.

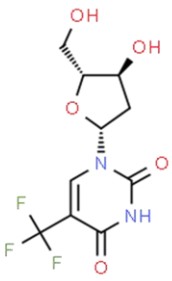
يعد إيدوكسوريدين **كما هو الحال مع** تريفلوريدين **مضاهئاً للتيميدين منزوع الأوكسيجين يقوم بتثبيط بوليميراز- الدنا الفيروسي.**

لم تعرف آلية تأثيره بدقة ولكنه يستعمل لمعالجة التهاب القرنية بفيروس الهربس البسيط Herpes simplex virus.

إيدوكسوريدين
Idoxuridine



بينما يعد تريفلوريدين هو العلاج المختار لهذا المرض حيث إنه فعال بجرعات أقل تواتراً.



تريفلوريدين
Trifluridine

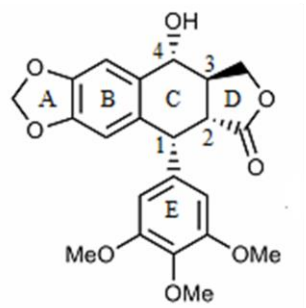
وفي سيتينيات القرن العشرين تم اكتشاف:

فوسكارنت
Fuscarnet

وهو مثبط لإنزيم بوليميراز – الدنا الفيروسي، لكنه سام وغير انتقائي.
يستعمل في معالجة التهاب الشبكية الناجم عن الفيروس المضخم للخلايا حيث يظهر فعالية مساوية تقريباً للغانسيكلوفير.
كما يمكن أن يستعمل عند المرضى منقوصي المناعة في معالجة العداوى الناجمة عن ذراري فيروس الهربس البسيط والفيروس النطاقي الحماقي VZV المقاومة لـأسيكلوفير.

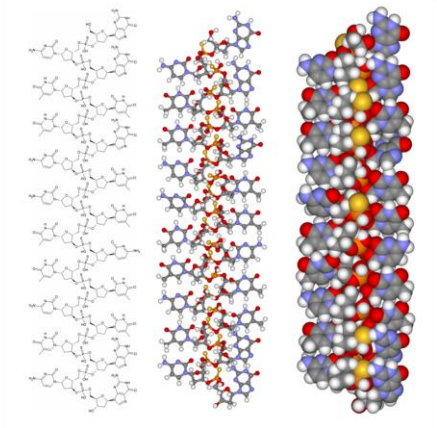
II. مثبطات بلمرة توبولين

تم استعمال المنتج النباتي **بودوفيللوتوكسين** Podophyllotoxine سريرياً لمعالجة الثآليل التناسلية الناجمة عن فيروس الـ DNA فيروس الورم الحليمي Papillomavirus .



III. المعالجة المضادة للطاق

يعد فوميفيرسن Fomivirsen الجزيء المضاد لطاق الـ DNA الأول والوحيد حتى الآن الذي تمت المصادقة عليه كعامل مضاد للفيروسات.
يثبط هذا الدواء ترجمة الـ RNA الفيروسي ويستعمل في حالات التهاب الشبكية الناجم عن الفيروس المضخم للخلايا عند مرضى الايدز.



الأدوية المضادة للفيروسات المستعملة ضد فيروسات الـ RNA

فيروس العوز المناعي البشري

بما أنه لا يوجد شفاء من العدوى بفيروس HIV، تعمل الأدوية المضادة له على وقف أو إبطاء معدل تطور المرض، مما يؤدي إلى زيادة ملحوظة في مأمونية الحياة، وللأسف تمتلك الأدوية المستعملة آثاراً جانبية سامة، الأمر الذي له أهمية ملحوظة بشكل خاص لأنه يتوجب على المرضى تناول هذه الأدوية لبقية حياتهم.
يتم استعمال توليفة من الأدوية التي تعمل ضد هدفين إنزيميين مختلفين، هذا ما يعرف بالمعالجة شديدة الفعالية المضادة للفيروسات القهقرية Highly active antiretroviral therapy HAART.

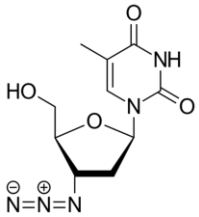
حالياً تستعمل مثبطات البروتياز Protease inhibitors (PIs) مع مثبطات المنتسخة العكسية Reverse transcriptase inhibitors (معالجة متباعدة Divergent therapy)، أو مع دواء آخر من مثبطات البروتياز (معالجة متقاربة Convergent therapy).

يوصى حالياً باستعمال توليفة من:
- **دواءين من مجموعة مثبطات المنتسخة العكسية النوكليوزيدية Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) بالإضافة لأحد مثبطات البروتياز.**
- **أو من الممكن استعمال دواءين من مجموعة مثبطات البروتياز مع دواء من مجموعة NRTIs.**
- **أو استعمال دواء من مجموعة مثبطات المنتسخة العكسية غير النوكليوزيدية Non-Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) مع دواءين من مجموعة NRTIs.**

I. مثبطات إنزيم المنتسخة العكسية الفيروسي

1- مثبطات إنزيم المنتسخة العكسية النوكليوزيدية
Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)

يمثل إنزيم المنتسخة العكسية هدفاً دوائياً مثالياً لأنه إنزيم فريد بفيروس الإيدز.



زيدوفودين
Zidovudine

في بادئ الأمر، تم تطوير زيدوفودين كعامل مضاد للسرطان لكنه كان أول دواء تمت المصادقة على استعماله في معالجة الإيدز.

يعد مضاهاً للتيميدين منزوع الأوكسيجين حيث تم استبدال مجموعة الهيدروكسيل في الموضع 3′ من السكر بمجموعة آزيدو. عند تحوله إلى ثلاثي الفسفات فإنه يقوم بتثبيط إنزيم المنتسخة العكسية وبالتالي يمنع عملية تخليق DNA باستعمال RNA الفيروسي وبذلك يمنع تضمين الـ DNA الفيروسي ضمن DNA الخلية المضيفة ويوقف عملية تكاثر الفيروس.

من جهة أخرى ترتبط الفسفات الثلاثية مع سلسلة DNA النامية وتوقف بذلك إطالة سلسلة الحمض النووي بسبب امتلاك وحدة السكر لمجموعة آزيدو في الموضع 3′ .

2- مثبطات إنزيم المنتسخة العكسية غير النوكليوزيدية
Non-Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)

- **تبدي مجموعة NNRTIs مقارنة مع أدوية NRTIs انتقائية أعلى تجاه إنزيم المنتسخة العكسية لفيروس HIV-1 وذلك بشكل يفوق انتقائيتها تجاه بوليميراز DNA خلية المضيف.**
- **تتمتع NNRTIs بسمية أدنى وآثار جانبية أقل.**
- **لكن لسوء الحظ تنشأ مقاومة سريعة تجاه هذه المركبات في حال استعمالها بشكل منفرد.**
- **من أدوية هذه المجموعة التي تمت المصادقة على استعمالها من قبل FDA لمعالجة فيروس العوز المناعي البشري HIV :**

II. مثبطات إنزيم البروتياز (PIs)

- تعد مثبطات البروتياز من الأدوية المستعملة في معالجة فيروس HIV.
- يجب توخي الحذر عند إعطاء هذه العوامل لأنها تزيد من اختطار حدوث النزف كما تقل من مستوى السكر في الدم.
- كذلك تتمتع PIs بفائدة قصيرة الأمد عند تناولها بمفردها حيث تتطور المقاومة تجاهها سريعاً.
- خلافاً لمثبطات المنتسخة العكسية فمثبطات البروتياز ليست طلائع أدوية ولا تحتاج إلى تفعيل.
- من أهم أدوية هذه المجموعة:

III. مثبطات أهداف دوائية أخرى

إن الهدفين الرئيسين للأدوية المضادة لفيروس HIV هما إنزيما المنتسخة العكسية والبروتياز. ويفضل اتباع نهج المعالجة التوليفية، مع ذلك هناك حاجة لتطوير أدوية تؤثر ضد هدف ثالث.

❖عوامل مضادة للطاق:

تحصر عملية إنتاج بروتين Tat عند فيروس HIV الذي يعد ضروري لعملية نسخ الجينات الأخرى لفيروس HIV.

❖مثبطات إنزيم الإنتغراز

❖مثبطات دخول الخلية

تمت المصادقة على استعمال:
كمناهض للـ CCR5 عام 2007 ويعد أول عامل مضاد لفيروس HIV يعمل على هدف جزيئي على الخلية المضيفة بدلاً من الفيروس.

حيث CCR5: مستقبل موجود على سطح الخلية البشرية حيث يقوم مارافيروك بحصر تأثرات بروتين –بروتين الموجودة بين بروتين فيروسي وبروتين خلية مضيفة.

فيروس الإنفلونزا Influenza

يحتوي فيروس الإنفلونزا على RNA مفرد الطاق وبروتينين سكريين هما الراصة الدموية HA ونيورأمينيداز NA يتوضعان على غشائه الخارجي.

من أوائل الأدوية المضادة للفيروسات والتي أدت إلى إنقاص معدلات الإصابة بالمرض نحو 50-70%:

1- معيقات القنوات الأيونية: أدامانتانات Adamantanes:

تتمتع بآليات عمل متشابهة حيث تمنع العدوى الفيروسية وفق طريقتين:

➢بالتراكيز المنخفضة (أقل من 1ميكروغرام/مل):

تثبط تضاعف فيروسات الإنفلونزا A عن طريق حصر بروتين قناة أيونية فيروسية يدعى بروتين M2.

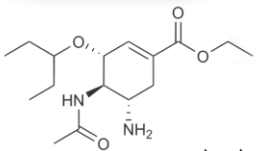
➢بالتراكيز المرتفعة (أعلى من 50 ميكروغرام/مل):

تعمل كدارئة لـ pH الجسيمات الداخلية بحيث تمنع تشكل البيئة الحمضية اللازمة كي يتمكن إنزيم HA من دمج الغشاء الفيروسي مع غشاء الجسيم الداخلي حيث تثبط هذه الآليات النفاذ والتعرية للفيروس.

وهي غير فعالة ضد فيروس الإنفلونزا B الذي يفتقر إلى البروتين M2.

2- مثبطات نيورأمينيداز Neuraminidase:

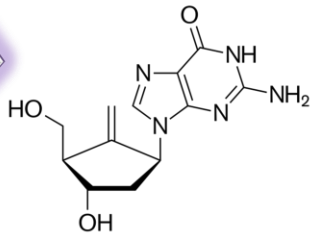
أوسلتاميفير
Oseltamivir



يعد أوسلتاميفير طليعة دواء للإستر الإيتيلي لمركب GS4071 حيث تمت المصادقة على استعماله عام 1999 لمعالجة الإنفلونزا A و B حيث تم تسويقه من قبل شركة Roche تحت اسم ®Tamiflu.
يعطى فموياً ويتحول إلى GS 4071 بفعل إنزيمات الإستراز ضمن السبيل الهضمي.

فيروس التهاب الكبد Hepatitis virus

انتيكافير
Entecavir



➢يعد انتيكافير من مثبطات إنزيم المنتسخة المكسية النوكليوزيدية لفيروس التهاب الكبد البائي Hepatitis B Virus.

➢ يستعمل في معالجة التهاب الكبد المزمن من نوع B، يعطى عن طريق الفم، مرة واحدة في اليوم، ويعيق تكاثر الفيروس في الجسم، عن طريق تثبيط إنزيم المنتسخة العكسية، بشكل أقوى بكثير من الأدوية الأخرى التي تنتمي لنفس العائلة.

➢ إن ميزة الإنتكافير الكبيرة هي في نسبة المقاومة المنخفضة بشكل خاص، التي بمقدور الفيروس تطويرها تجاه هذا الدواء.

- قد يحدث بعد وقف العلاج بالإنتكافير تفاقم لالتهاب الكبد، ولذا يتعين على المرضى الذين يتوقفون عن تناول هذا الدواء، أن يظلوا تحت المراقبة الطبية الدقيقة لوظائف الكبد.
- بالإضافة إلى ذلك هناك خطر لتطور مناعة ضد فيروس عوز المناعة البشري HIV عند الأشخاص الحاملين للمرض، المجهولين أو غير الخاضعين للمعالجة.
- يعطى بمقدار 0.5-1 ملغ، مرة واحدة يومياً. يسبب استعماله عند بعض المرضى ارتفاع مستويات إنزيمات الكبد ALT.