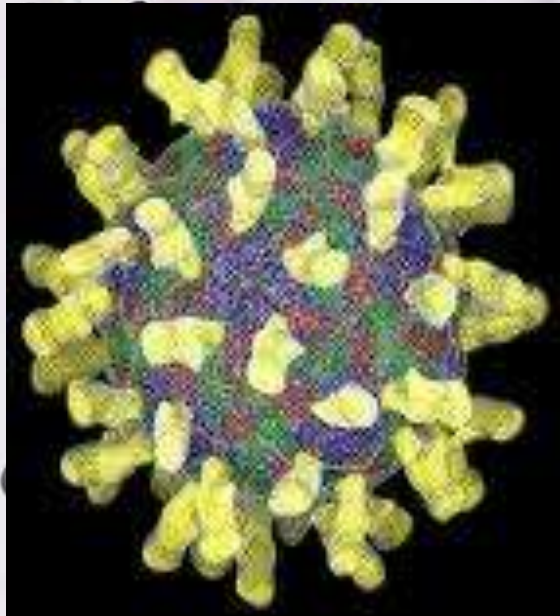


PREPARATE ANTIVIROTICE, ANTIMICOTICE, ANTISPIROCHETOASE



Conferențiar universitar,
doctor in științe medicale
Ecaterina Stratu

REMEDII ANTIVIROTICE

- o grupă de chimioterapice care acționează prin inhibarea absorbției și pătrunderii virusilor prin membrana celulară sau prin blocarea sintezei specifice a proteinelor și acizilor nucleici virali.



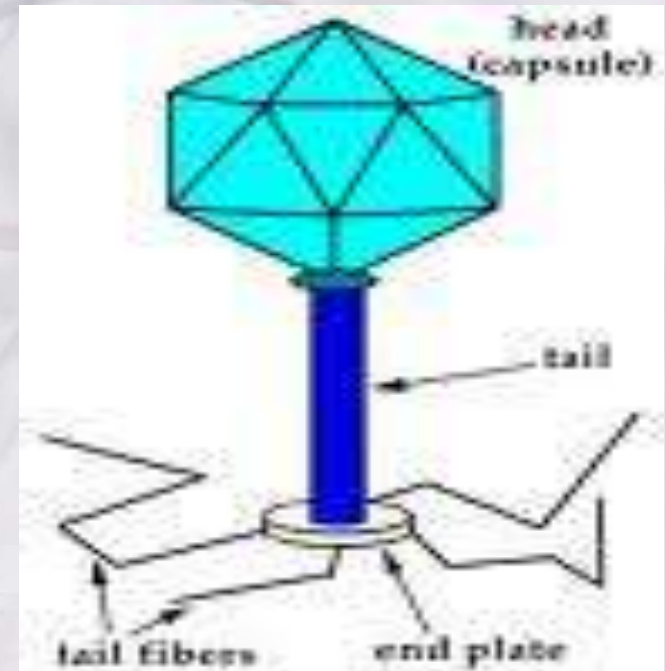
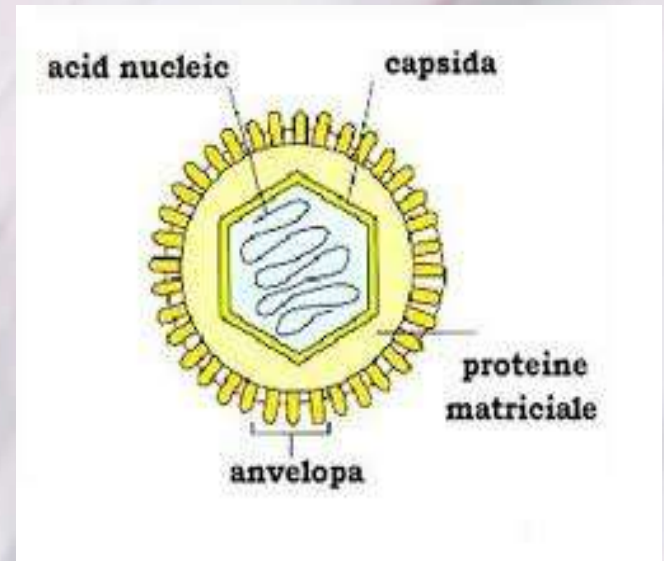
Virus este un agent patogen inframicrobian, invizibil la microscopul optic, care nu are capacitatea de autoreproducere, ci este multiplicat de celula parazitată (de exemplu umana). Virusurile provoacă diverse boli infecțioase numite viroze.

Virusurile reprezintă cea mai simplă formă de viață acelulară. Virusurile nu sunt considerate ființe vii, dar cu toate acestea dispun de material genetic, aflându-se la intersecția dintre viu și neviu. Spre deosebire de celelalte forme de viață, nu consumă hrană și nu produc energie.

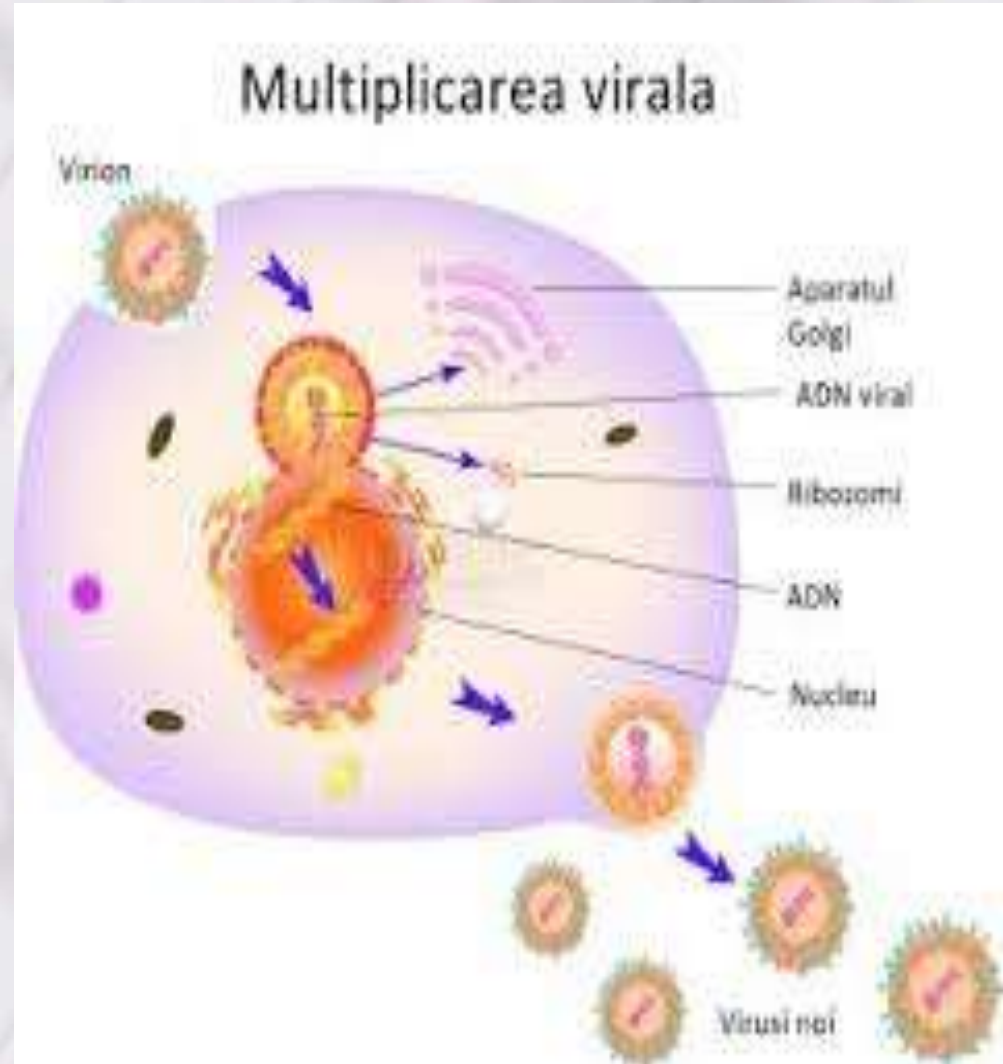
Ca structură, virusul este o particulă submicroscopică, alcătuită dintr-o parte centrală numită genom viral, format din material genetic, care poate fi ADN sau ARN, și o teacă sau înveliș protector de natură proteică, numită capsidă.

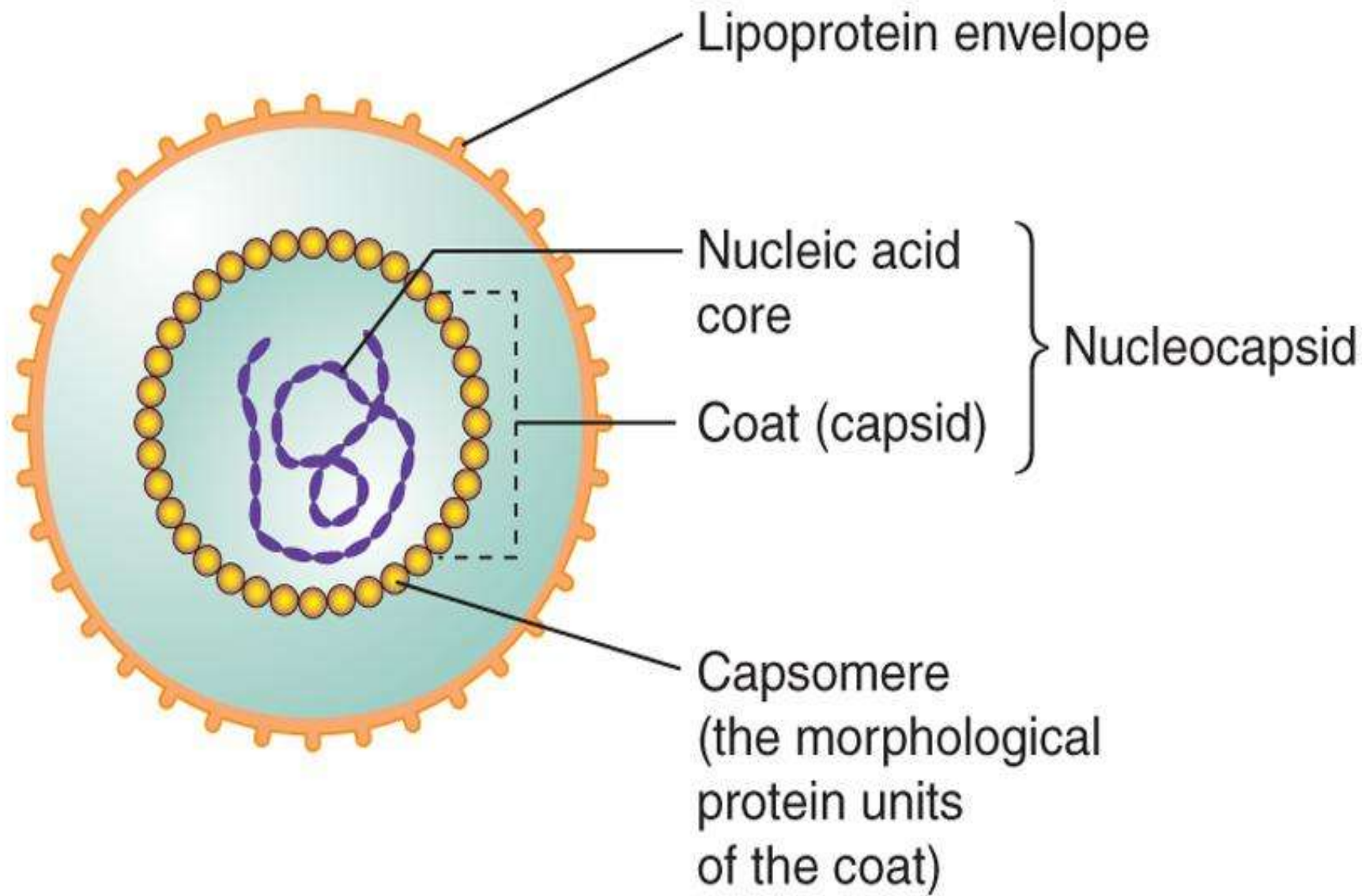


- Capsida și genomul viral alcătuiesc *nucleocapsida*.
- La virusurile mai complexe mai apare un înveliș exterior de natură proteică numit **pericapsidă**, *peplos* sau anvelopă virală. Din punct de vedere al prezenței învelișului pericapsidal, virusurile se împart în două categorii: nude și învelite în peplos.



- Reproducerea virusurilor este posibilă numai în interiorul celulelor vii, în organisme sau în medii de cultură care conțin astfel de celule.





© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

[Add to My Slides](#) [Go to My Slides](#)

Figure 47-1 Schematic diagram of the components of a virus particle or virion.

CLASIFICAREA REMEDIILOR ANTIVIROTICE

A. Clasificarea după origine:

I. Sintetice:

1. Analogii nucleozidelor:

- Zidovudina
- Aciclovir
- Vidarabina
- Ganciclovir
- Trifluridin
- Idoxuridina

2. Derivații peptidelor:

- Sacvinavir

3. Derivații adamantanei:

- Midantan
- Remantadină

4. Derivații acidului indolcarbonic:

- Arbinol

5. Derivații acidului fosfonoformic:

- Foscamet

6. Derivații tiosemicarbonazei:

- Metisazon



- **II. Biologice (produse de celulele organismului):**
- **Interferonii:**
- **-alfa (leucocitari: INF-alfa)**
- **-beta (fibroblastic: INF-beta)**
- **-gama (“interferonul imun”, produs de limocitele T: INF- gama)**



B. După spectrul terapeutic:

I. *Antiviroticile active față de Virusul Gripal (orthomyxovirusuri) (sau active fata de virusurile ARN):*

a) **Tipul A:**

- **Amantadina (Midantan)**
- **Rimantadina**

b) **Tipul A și B:**

- | | | |
|-------------------------------|---------------|------------------|
| • Arbidol | Amixin | Zanamivir |
| • Oseltamivir (Tamflu) | | Ribavirin |
| • Remdesevir | | |



II. a) Antiviroticele active față de Virusul Herpetic (Herpes simplex tip I și II; Varicelo-Zosterian) (sau active fata de virusurile ADN):

Aciclovir; Vidarabina; Idoxuridina; Famciclovir; Trifluridina; Ganciclovir; Foscarnet; Valaciclovir; Penciclovir; Interferonii

B) Antivirotice active în infecțiile citomegalovirotice (activ fata de ADN)

Ganciclovir; Foscarnet sodic; Valganciclovir; Vitraven; Lobucavir, Cidofovir, Fomivursen, Interferonii



- **III. Antiviroticile active față de virusul imunodeficienței umane (retrovirusi) (*active fata de virusurile ARN*):**

- **Zidovudina Stavudina Zalcitabina**
Didanozina

- **Lamivudina Saquinavir Abacavir**
Nelfinavir

- **Ritonavir Nevirapin**
Delavirdin Amprenavir Lopinavir

- **Emtricitabina Amdoxovir Enfuvitrida**



- **IV. Agenți Anti virus hepatic B (hepadnavirusuri) (activ fata de virusurile ADN)**

- Interferon $\alpha 2b$
- PEG interferon $\alpha 2b$
- Lamivudina
- Entecavir
- Adenovir

- Interferon $\alpha 2a$
- PEG interferon $\alpha 2a$
- Ribavirina
- Emtricitabina

- **V. Agenți anti virus hepatic C (flavivirusuri) (activ fata de virusurile ARN)**

- Interferon $\alpha 2b$
- PEG interferon $\alpha 2b$
- Ribavirina

- Interferon $\alpha 2a$
- PEG interferon $\alpha 2a$
- Levovirina



- ***VI. Antivirotoice active în infecțiile cu picornaviruși (rinoviruși) , antienteroviruși (active fata de virusurile ARN):***

- Pleconaril
- Amicin

- ***VII. Antivirotoice active în virusul sincitial respirator –VSR (paramyxovirusuri) (active fata de virusurile ARN):***

- Palivizumab
- Ribavirin
- IG anti VSR

- ***VIII. Antivirotoice cu spectrul larg de acțiune (active fata de virusurile ARN si ADN):***

- Interferonii: (VHB; VHC; Virusul Citomegalovirotic, Papilomavirusi, Herpesvirusi)
- Ribavirina : (VSR, Virusurile gripale, Herpesvirusi, Adenovirusi, Poxvirusi)

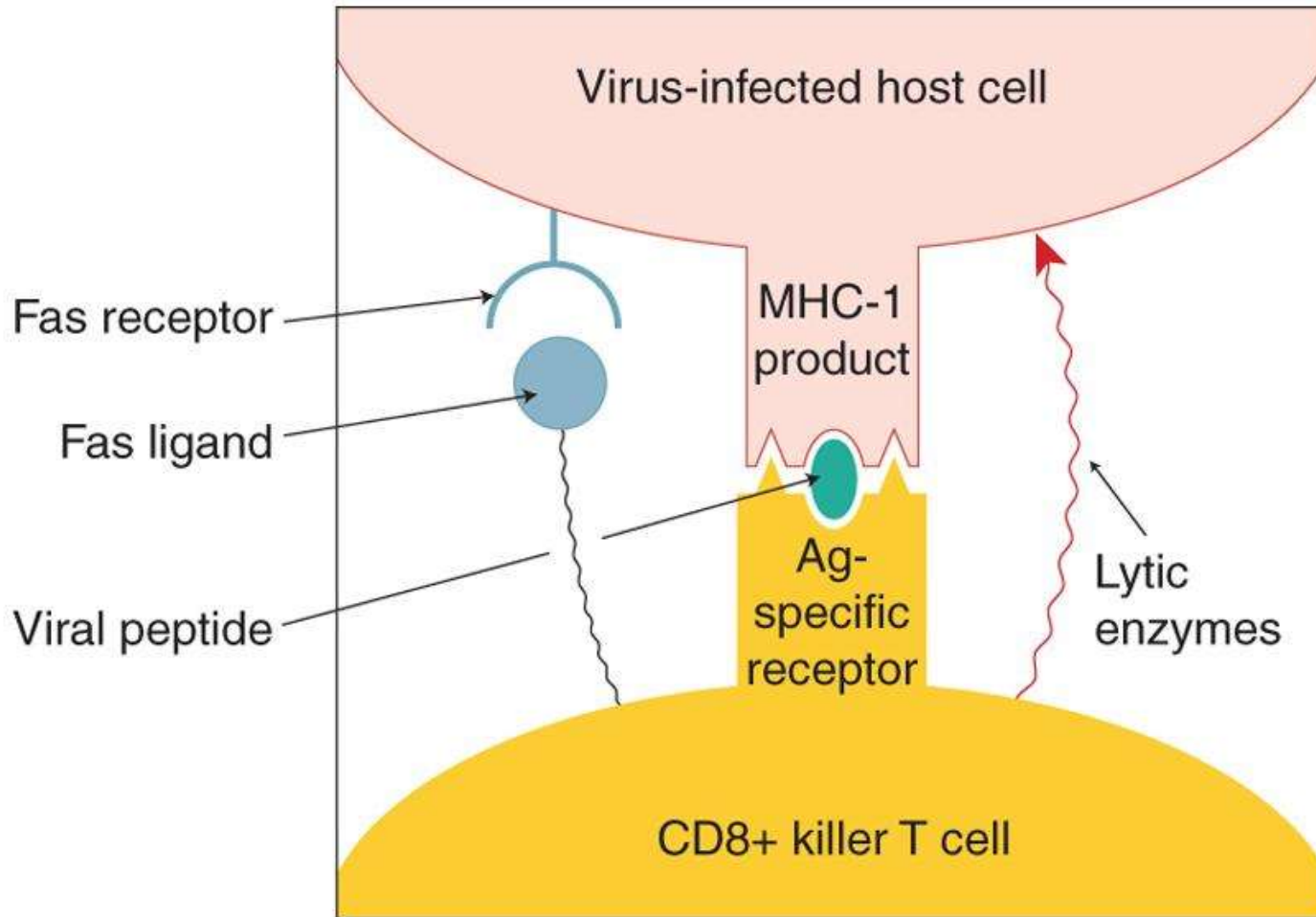
- ***IX. Alte preparate antivirotoice***

- Arbidol Oxolina Metisazon



C. Clasificarea după mecanismul acțiunii:
*(vezi manualul "Farmacologie" autori Ghicavii V.,
Bacinschii N., Gusuila.,) pag. 887-904*





© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

[Add to My Slides](#) [Go to My Slides](#)

Figure 47-2 The mechanisms whereby a CD8⁺ T cell kills a virus-infected host cell. The virus-infected host cell expresses a complex of virus peptides plus major histocompatibility complex class I product (MHC-I) on its surface. This is recognised by the CD8⁺ T cell, which then releases lytic enzymes into the virus-infected cell and also expresses a Fas ligand. This triggers apoptosis in the infected cell by stimulating its Fas 'death receptor'.

Antivirolice active față de virusul gripal.

Amantadina și Rimantadina- sunt (inhibitori ai proteazei M_2) antivirale ce inhibă specific replicarea virusului gripal. Rimantadina este de 4-10 ori mai activă.

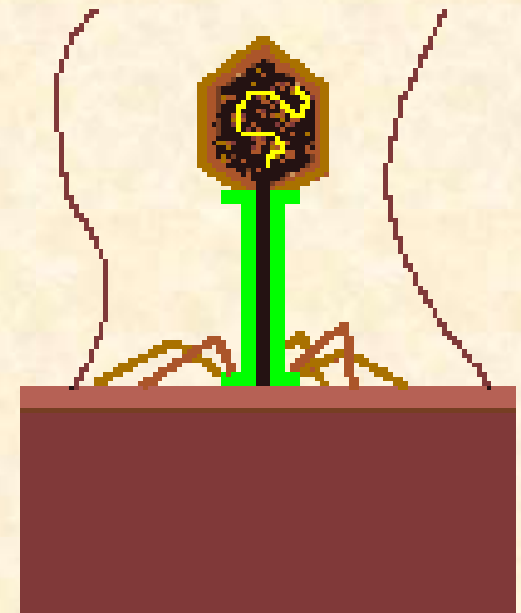
Mec. de acțiune:

Blochează proteina matricială virală M_2 - care funcționează ca un canal ionic ce permite influxul H^+ din citoplazma celulei gazdă în virus, deasemenea acest canal este necesar pentru difuziunea dintre membrana virală cu membrana celulară care în final formează endozomul. Blocarea acestei proteine **împiedică transferul materialului genetic viral în nucleu.**

Indicații: gripa cu virusul A

Reacții adverse:

- Tulburări neuropsihice
- Anxietate
- Dificultate în concentrare
- Amețeli
- Insomnii
- Anorexie
- Grețuri
- Constipații



Osetamivir (Tamiflu) - un tranzitor al acidului sialic

Zinamivir- un analog a acidului sialic

Mec. de acțiune:

Inhibă specific neuroaminidaza virușilor gripale A și B.

Indicații: Virusul gripal tip A și B.

Reacții adverse:

- Tulburări neuropsihice
- Anxietate
- Dificultate în concentrare
- Amețeli
- Insomnii
- Anorexie
- Grețuri
- Constipații
- Greață, vomă, diaree
- Tusa

Contraindicații: în insuficiență renală.



Antivirotice active față de virusul herpetic

Aciclovirul și valaciclovir- un analog nucleozid aciclic al guanezinei.

Mec. de acțiune:

Aciclovirul este captat în celulă infectată, apoi se fosforilează de timidinchinaza virală. Aceasta enzima celulară transformă aciclovirul monofosfat în aciclovir trifosfat.

Analogul nucleozidic format *inhibă ADN polimerază virală* competiționând cu deoxiguanozintrifosfat (dGTF). **Fragmentul de ADN terminal care conține aciclovir se leagă de enzima pe care o inhibă ireversibil. Incorporat în ADNul viral are loc de „codon-stop” împiedicând alungirea lanțului de ADN prin adăugarea de nucleotide.** Are efect numai pe virusurile cu replicare rapidă și nu influențează pe cele latente.





Indicații:

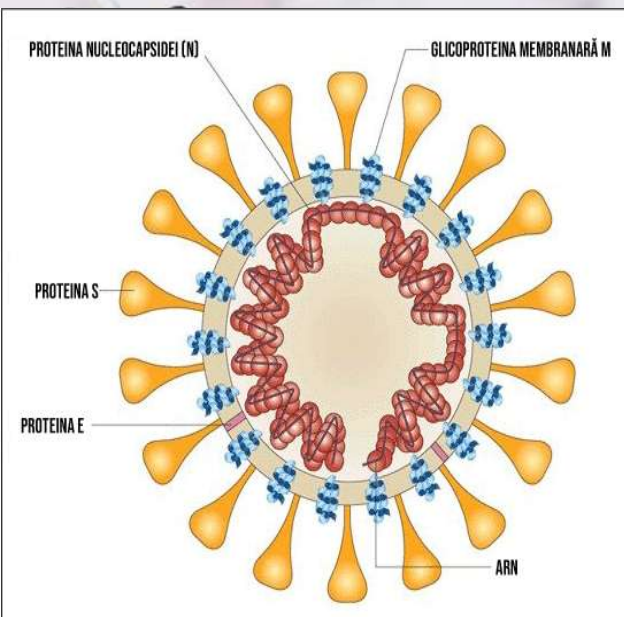
- Infecții herpetice
- Herpes ocular, orofacial, genital, neonatal
- Encefalite cu virusul herpetic
- Varicelă la adulți
- Pacienți imunocompromiși cu forme severe de encefalită herpetică, varicela zoster.

Reacții adverse:

- Administrare topică- iritație locală, senzație de arsură, înțepătură, eritem.

Administrare parenterală- flebite, greață, vomă, diaree, cefalee, erupții cutanate, fenomene toxice neurologice și psihice, nefrotoxicitate, uneori insuficiență renală.

Contraindicații: sarcină, alăptare, insuficiența renală



In 2020 omenirea se confrunta cu o pandemie de gripa numita **COVID 19** *Coronavirului (SARS-CoV-2)*

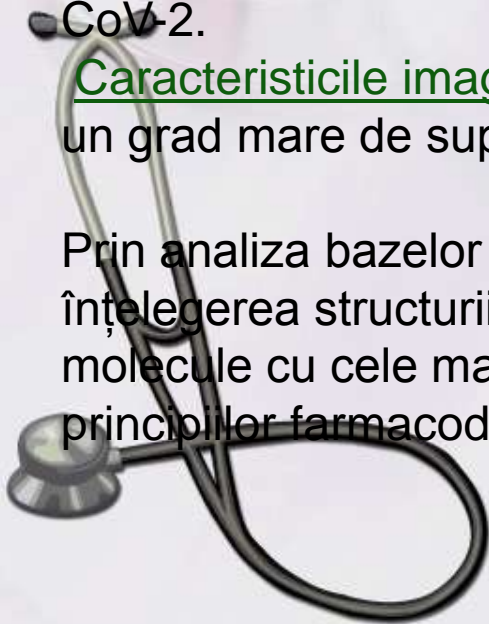
SARS-CoV (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) – responsabil cu un număr ridicat de cazuri în 2002-2003;

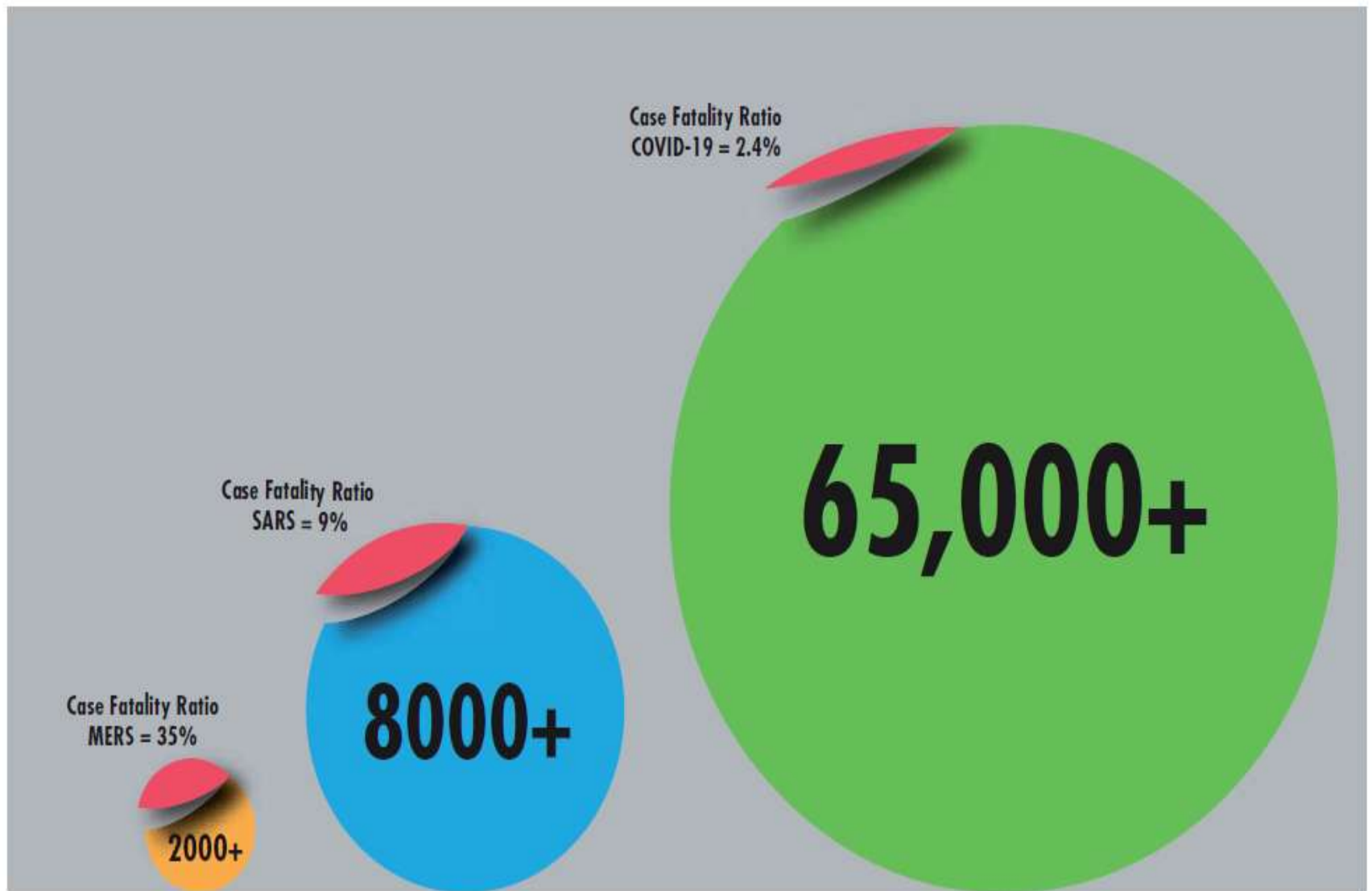
MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus) – descoperit la om în 2012, poate fi responsabil de infecții respiratorii grave.

SARS, SARS-CoV-2 și MERS au în comun o serie de simptome clinice și semne radiologice. **Toate pot determina febră, dificultate în respirație** (dispnee), **dureri musculare** (mialgie) **și de cap** (cefalee), **tuse seacă** (toate tulpinile) sau productivă (doar MERS). Diareea, greața și vărsăturile sunt comune în infecția SARS și MERS, și rare în infecția SARS-CoV-2.

Caracteristicile imagistice ale SARS-CoV-2 sunt variable și non-specifice, având un grad mare de suprapunere cu cele SARS și MERS.

Prin analiza bazelor de date de molecule terapeutice sau experimentale și prin înțelegerea structurii virale SARS-CoV-2, cercetătorii au realizat o listă de molecule cu cele mai mari șanse de reușită în lupta contra COVID-19, conform principiilor farmacodinamicii





MERS

COV

SARS

COVID-19

Total Number of Cases COVID-19 = 67,091

Pentru a dezvolta tratamente care inhibă în mod țintit interacțiunea dintre virus și celulele corpului uman este important să înțelegem mai exact mecanismele infecției.

Datorită secvențierii rapide a SARS-CoV-2, a cunoștințelor acumulate în domeniul *coronaviridae* (care infectează frecvent animale și includ cunoscutele virusuri SARS și MERS) și existenței de antivirale pentru alte infecții, dezvoltarea de medicamente contra SARS-CoV-2 este deja într-o fază avansată, mai mult de 80 de studii clinice fiind în desfășurare.

SARS-CoV-2 este un β -coronavirus cu anvelopă și informația genetică sub forma ARN. Proteinele non-structurale ale SARS-CoV-2 sunt *polimeraza ARN, helicaza și proteazele similare 3-chemotripsinei și papainei*, și ar putea constitui ținte terapeutice pentru antiviralele studiate. În jurul moleculei de ARN se află proteinele structurale virale, dintre care cea mai importantă este *proteina S*, care are funcția de legare de enzima de conversie a angiotensinogenului II (ECA2), cu rol de receptor în cazul virusurilor SARS-CoV-2 și SARS. În plus, proteina S este modificată de către TMPRSS2 (proteinaza transmembranară-serină 2), modificare care facilitează intrarea particulelor virale în celulă.

Enzima de conversie a angiotensinei (ECA2) este o altă țintă terapeutică posibilă, datorită rolului de ligand viral. **ECA2 este frecvent întâlnit la nivelul celulelor epitelului și parenchimului pulmonar, fiind astfel o țintă accesibilă pentru coronavirus, care se transmite pe cale respiratorie.** În acest sens, au fost identificate mai multe molecule care ar putea inhiba ECA2, dintre care **ruxolitinib** este inclus într-un studiu clinic, împreună cu celule stem mezenchimale.



Descoperirea unui tratament eficient contra SAR-CoV-2 poate urma uneia dintre următoarele strategii:

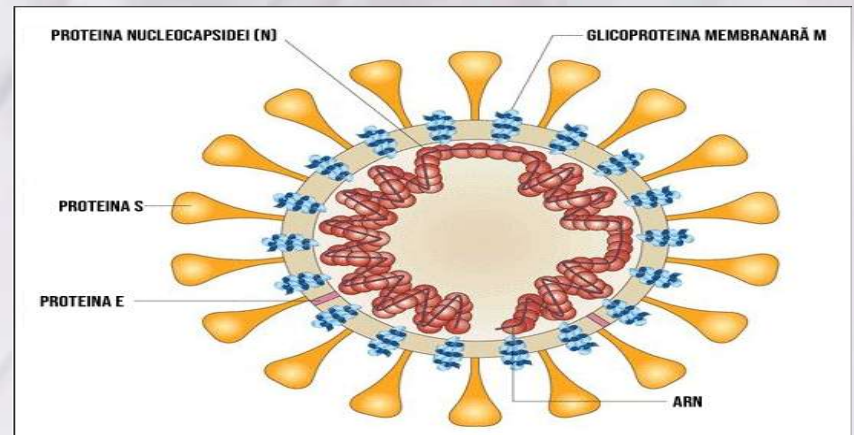
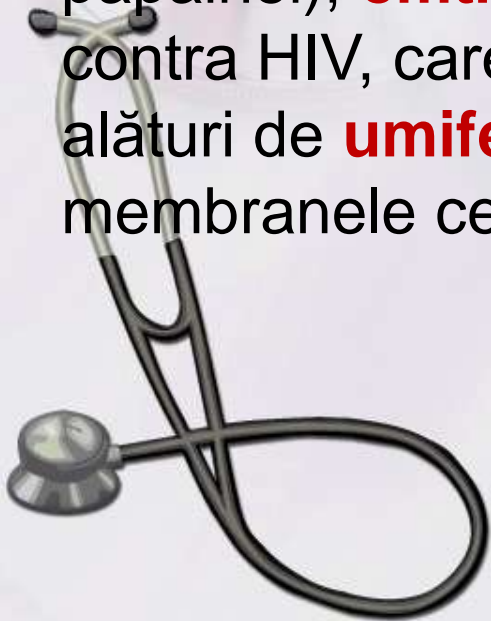
1. Inhibarea enzimelor sau proteinelor funcționale, esențiale în supraviețuirea virusului;
2. Inhibarea proteinelor structurale virale, împiedicând interacțiunea cu celulele umane sau formarea de virioni;
3. Stimularea imunității gazdei umane;
4. Inhibarea proteinelor umane care acționează drept receptori pentru virus.

Actualmente nu există un tratament aprobat împotriva infecției cu SARS-CoV-2. **Remdesevir** trece la moment studiile clinice. Deaceia au fost puse in aplicare zeci de scheme de tratament in tratamentul acestei boli.



Preparate care au fost aplicate clinic împotriva infecției cu SARS-CoV-2.

Lopinavir/ritonavir acționează prin inhibiția proteazei similare 3-chemotripsinei, din structura SARS, MERS și SARS-Cov-2. În afară de combinația cu IFN, cei doi inhibitori de protează sunt administrați în cadrul studiilor și alături de **ribavirină** (analog de guanozină și inhibitor al sintezei ARN, care în cadrul COVID-19 ar putea inhiba proteinaza similară papainei), **emtricitabină/tenofovir** (alte terapii aprobate contra HIV, care inhibă enzima revers transcriptază) sau alături de **umifenovir** (inhibitor al fuziunii virale de membranele celulare umane)



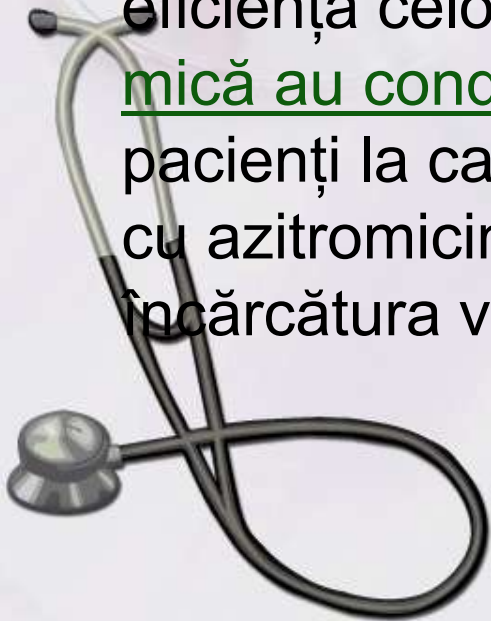
Substanța	Clasa terapeutică	Mecanismul obișnuit de acțiune	Ținta probabilă din structura SARS-CoV-2
Remdesivir		analog nucleotidic - <i>inhibă sinteza acizilor nucleici virali</i>	ARN polimeraza dependentă de ARN (RdRp)
Tenofovir			Proteina non-structurală (NSP) 1
Lopinavir			NSP3b, 3c, helicaza, NRBD, proteina structurală E
Ritonavir		inhibitor protează - <i>inhibă replicarea virală a SARS-Cov-2</i>	NSP3c, proteina structurală E
Darunavir	antiviral		NSP3c, proteaza similară papainei, proteina structurală E sau S
Arbidol			NSP 7, 8, 14, 15; proteina structurală E sau S - <i>inhibă fuziunea membranelor celulare și virale inhibând, astfel, replicarea</i>
Favipiravir		antiviral cu spectru larg	<i>Inhibă sinteza ARN viral</i>
Ribavirină			Proteaza similară papainei - <i>Inhibă sinteza ARN viral</i>
Clorochină	antimalaric și antireumatic		NSP3b, proteina structurală E - <i>inhibă intrarea virusului în celule</i>

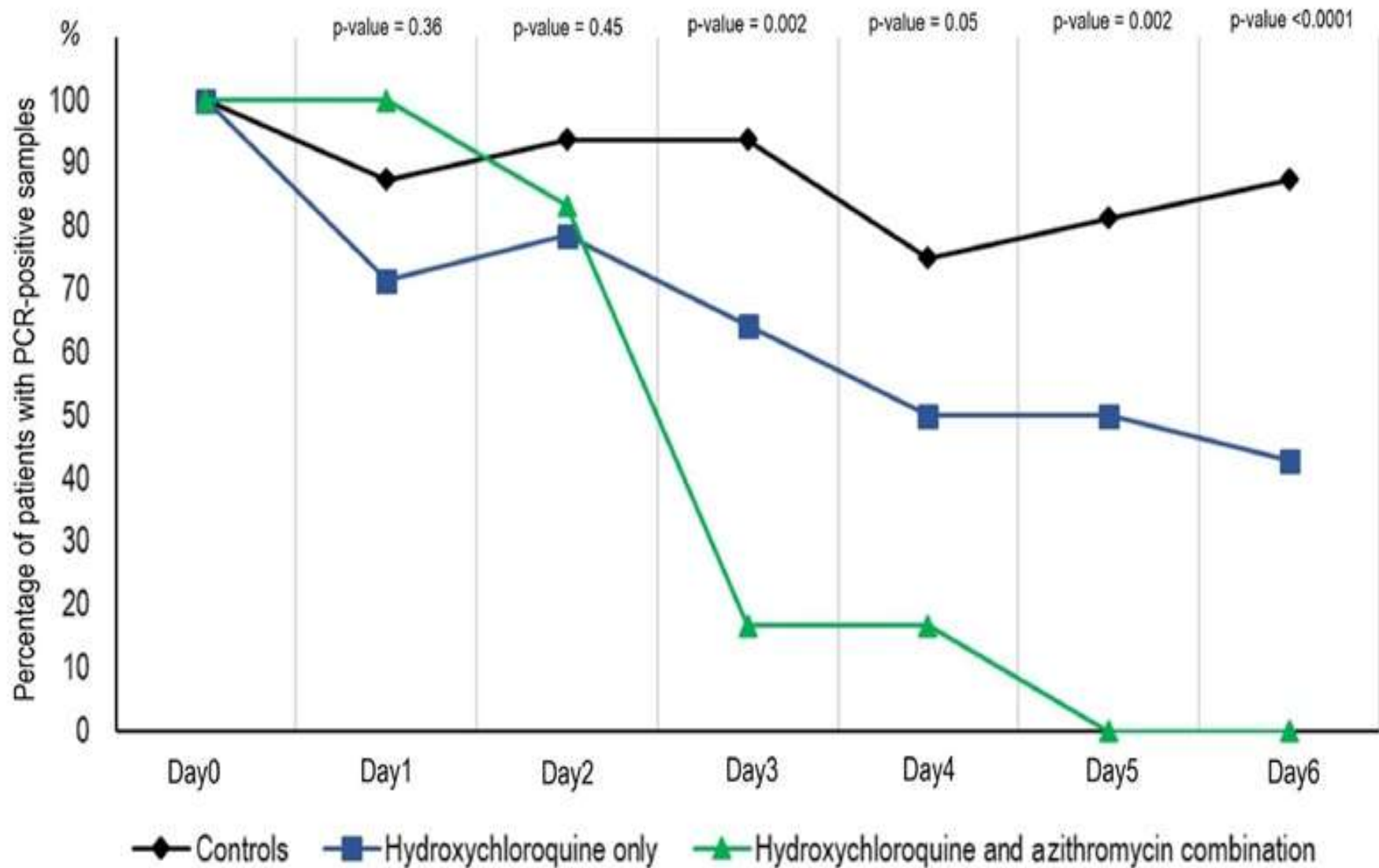
Canrong Wu, Yang Liu et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods, Acta Pharmaceutica Sinica B, 2020, doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008.

Hidroxiclorochina este un preparat antimalaric, antiinflamator de lunga durata, imunosupresiv utilizată în tratamentul malariei și al unor boli autoimune și inflamatorii. Actualmente este utilizata in scheme de tratament a Covid 19. Aceasta acționează prin modificarea pH-ului intracelular, modificare care alterează fuziunea virusului de membrana celulelor umane.

Azitromicina- antibiotic din grupul macrolidelor pe langa efectul antibacterian, mai posedă efect antiinflamator, bronhodilatator, imunostimulator și prokinetic.

Mai multe studii au fost demarate pentru a determina eficiența celor două molecule, iar studii de anvergură mai mică au condus deja la rezultate: un studiu mare de pacienți la care sa administrat hidroxiclorochina împreună cu azitromicina și a condus la observația că aceasta scade încărcătura virală a pacienților după 6 zile de tratament.





Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial
 Philippe Gautret, Jean-Christophe Lagier, et al., International Journal of Antimicrobial Agents, 20 March 2020
 © 2020 Published by Elsevier B.V.

Antivirotice active în infecțiile citomegalovirotice.

Ganciclovir- analog aciclic al guanozinei.

Mec. de acțiune:

Ca și aciclovirul, ganciclovirul este activat prin conversia la nucleozidul trifosfat de către enzimele virale și celulare, calea depinzând de virus. Virusul citomegalic nu posedă timidin kinază și în consecință formează trifosfatul pe altă cale.

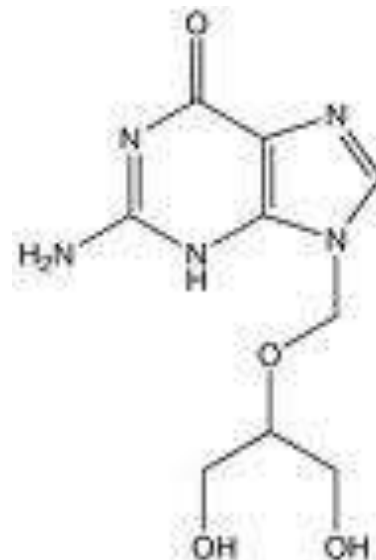
Nucleotidul *înhibă competitiv ADN- polimerază virală și poate fi încorporat în ADN pentru a reduce rata de sinteza a lanțului ADN.*

Indicații:

- Retinita cu CMV (citomegalovirus).
- Prevenirea infecției CMV în transplant de organ.
- Keratita cu CMV.
- Hepatita cu virus hepatic B.

Reacții adverse:

- Mielosupresie manifestată prin neutropenie, trombocitopenie, mai rar anemie.
- Neurotoxicitate- cefalee, confuzie, delir, tulburări de comportament, convulsii, comă.
- Rar insuficiență hepato-renală.
- Febră, flebită, greață, vomă, dureri abdominale.



Foscarnetul- compus pirofosfat anorganic, nu este analog nucleozidic.

Mec. de acțiune:

Inhibă sinteza acizilor nucleici (ADN și ARN virali) interacționând direct cu ADN polimeraza herpes virusurilor și revers transcriptaza HIV prin blocarea reversibilă.

***! Inhibă reversibil ADN- polimeraza și ARN-polimerazei virale, împiedicând astfel sintezei ADN și ARNviral)**

Indicații:

- retinită cu CMV, HIV,
- herpes zoster, herpes simplex.

Reacții adverse:

- are toxicitate ridicată, nefrotoxicitate , hipokaliemie, hipo/hipercalcemie, hipomagnezemie, hipofosfatemie.
- tulburări hematologice, anemie, leucopenie, trombocitopenie.
- Neurotoxicitate: cefalee, tremor, iritabilitate, convulsii, halucinații.

Antivirotele active față de virusul imunodeficienței umane (agenți antiretrovirusuri)

Dupa datele OMS în 2017, aproximativ 36,9 milioane identificate cu HIV, dintre care:

- 35,1 milioane adulți (15 ani și peste);**
- 1,8 milioane copii (mai jos de 15 ani)**

Cele mai multe persoane care trăiesc cu HIV au fost înregistrate în iulie 2018 în Africa (25.700.000 cazuri, prevalență 4,1%), iar cele mai puține în Regiunea Est Mediteraneană (350.000 cazuri, prevalență 0,1%)

In Republica Moldova pina in 2015 au fost inregistrate 10 213 de cazuri persoane infectate HIV, iar neînregistrați numărul lor ar fi de 10 ori mai mare.

Analogii nucleozidici inhibitori ai revers-transcriptazei.

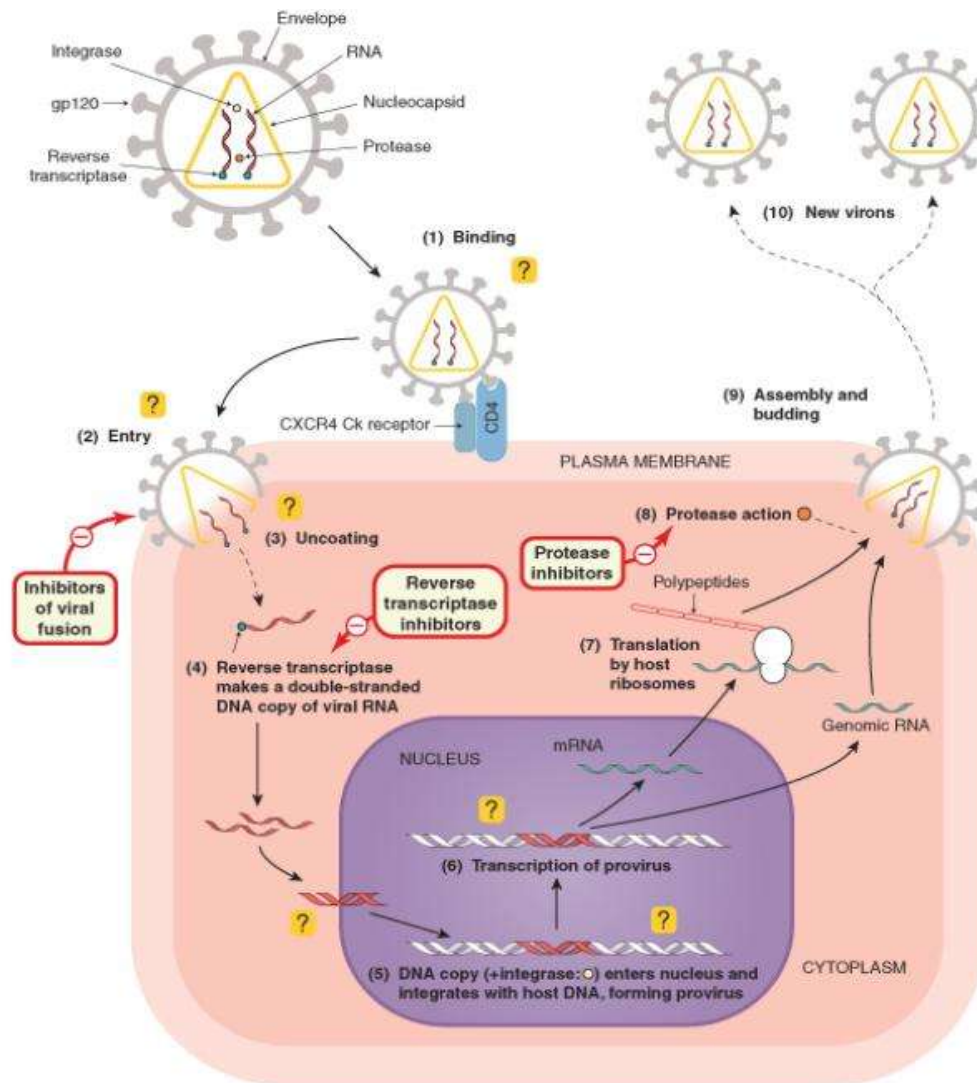
Zidovudina (AZT)

Mec. de acțiune: Este fosforilată de enzimele celulare => zidovudină 5 trifosfat, aceasta **blochează revers transcriptaza retrovirusilor. Zidovudina trifosfat** prin competiție cu timidina trifosfat **se încorporează în ADN-ul viral- blocând elongarea ADN-ului.**

Indicații: tratarea infecțiilor HIV la adulți și copii, se asociază cu alți inhibitori ai revers transcriptazei. Zidovudina+lamivudina, un inhibitor de protează și un analog nucleozidic + un inhibitor non-nucleozidic.

Reacții adverse:

- toxicitate mare;
- astenie, greață, vomă, cefalee, agitație, insomnie, febră, erupții cutanate,
- anemie, neutropenie, trombocitopenie.
- hepatotoxicitate, miopatie, acidoză lactică.
- **Nu se asociază** cu sulfamide, antiinflamatoare nesteroidiene => toxicitate mare;



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com
 Add to My Slides Go to My Slides

Figure 47-3 Schematic diagram of infection of a CD4⁺ T cell by an HIV virion, with the sites of action of the two main classes of anti-HIV drugs. The 10 steps of HIV infection, from attachment to the cell to release of new virions, are shown. The virus uses the CD4 coreceptor and the chemokine (Ck) receptor CXCR4 as binding sites to facilitate entry into the cell, where it becomes incorporated into host DNA (steps 1-5). When transcription occurs (step 6), the T cell itself is activated and the transcription factor nuclear factor κ B initiates transcription of both host cell and provirus DNA. A viral protease cleaves the nascent viral polypeptides (steps 7 and 8) into structural proteins and enzymes (integrase, reverse transcriptase, protease) for the new virion. The new virions are assembled and released from the cells, initiating a fresh round of infection (steps 9 and 10). The sites of action of the currently used anti-HIV drugs are shown.

Didanozina (al II medicament aprobat pentru tratarea HIV)

Mec. de acțiune:

La intrarea în celula gazdă este transformat în dideoxiadenazină 5 trifosfat (ddATP), apoi este încorporat în lanțul ADN-lui determinând întreruperea sintezei ADNului viral.

Indicații: HIV copii și adulți mai ales în boala avansată, în combinație cu alți inhibitori ai RT.

Reacții adverse :

- neuropatii periferice;
- rar pancreatită acută dar potențial fatală
- acidoză lactică, hepatomegalie
- greață, vomă, diaree, dureri abdominale, cefalee, insomnii, mialgii, erupții cutanate, uneori trombocitopenie;
- retinita și nevrită optică;

Interacțiuni : se evită asocierea cu substanțe ce produc pancreatită (etambutol) sau neuropatie (etambutol, izoniazidă, vincristină).



Compuși non-nucleozidici inhibitori ai revers transcriptazei. (delavirdin, nevirapin)

Delavirdin

Mec. de acțiune:

După intrarea în celulă infectată se leagă de un buzunar al subunității pGb a RT (revers transcriptazei), provocând o modificare stabilă, nefuncțională a enzimei, împiedicând astfel replicarea HIV.

Indicații: HIV adulți și copii.

Reacții adverse:

- Cefalee, greață, diaree,
- Uneori dereglarea țesutului hepatic sau neutropenie;
- Rar dermatite severe.



Inhibitori ai proteazei virale. (nelfinavir, indinavir, ritonavir, sanquinavir)

Sanquinavir

Mec. de acțiune:

Blochează proteaza virală (HIV) cu împiedicarea desfacerii polipeptidelor virale precursorare, consecutiv nu se mai pot forma proteine virale funcționale.

Indicații: HIV cu evoluție, se asociază cu analogi nucleozidici în bi- și triterapie

Reacții adverse: greață, vomă, discomfort abdominal.

Interacțiuni: Nu se asociază cu alcaloizii din ergot, cizaprid (risc de aritmii); cu triazolam, midazolam (somnolență ridicată); rifampicina, fenobarbital- reduc concentrația plazmatică;

Inhibitori ai fusului virus-celulă țintă. (nouă clasă introdusă în 2003)

Enfuvitrida

Mec. de acțiune- blochează acțiunea glicoproteinei virale GP 41 de ancorare în membrana celulei țintă și de inițierea a fuziunii celor două învelișuri lipidice (viral și membrana celulară)

Indicații: în HIV cu tulpini multirezistente.

Reacții adverse:

Local: durere, eritem, noduli.

Sistemic: vomă, greață, diaree, eozinofilie, chisturi.

Nu se cunosc efecte adverse pe termen lung.



Agenți antiviruși a hepatitei B și C

Interferoni (IFN)- sunt citokine active care posedă acțiune antivirală, imunomodulătoare și antiproliferative.

Interferonii se clasifică în 3 familii: α , β , γ ;

Mec. de acțiune: IFN se cuplează cu un receptor membranar specific și activează calea de traducere a semnalului JAK-STAT (tirozin kinaza din familia Janus kinazelor ce fosforilează proteinele STAT-signal transducer and activators of transcription). Tirozinkinazele JAK au rol central în căile de semnalizare inițiate de citokine ca IFN- α . STAT sunt factori latenți care pot activa expresia unor gene. După activare STAT se mută în nucleu, se leagă de genele care conțin un element ce răspunde specific la IFN și le derepresează.

Efectele antivirale a IFN sunt realizate prin:

- Inhibiția penetrării virusului și decapsidării;
- Inhibiția sintezei de ARNm viral;
- Inhibiția translației proteinelor virale și/sau asamblării și eliberării virusului

Inhibiția sintezei proteinelor- este acțiunea principală inhibitoare a IFN în cazul multor viruși. Interferonii induc enzime care blochează replicarea virală prin inhibarea translației ARNm-ului în proteine.

Indicații: hepatite cronice cu virusul B și C , infecții cu papilomovirus (candiloma acuminatum), sarcom Kaposi, pacienți infectați cu virusul HIV, boli maligne.

Reacții adverse:

- Astenie, febră, frisoane, transpirații, cefalee, mialgii, artralгии, greață, vomă, diaree.
- Neurotoxicitate (somnolență, confuzii, tulburări de comportament).
- Mielosupresie
- Tiroidită autoimună
- Insuficiență cardiacă
- Retinopatii
- Fibroză pulmonară;



ANTIMICOTICE

Sunt preparate utilizate în tratamentul micozelor. Micoza este o patologie provocată de ciuperci patogene sau condiționat patogene din clasa (Candina, Asspergillus).

Clasificarea remediilor antimicotice (Antifungice).

I. Preparate utilizate în tratamentul patologiilor provocate de fungii patogeni.

1. *În micoze sistemice sau profunde (coccidiomicoza, paracoccidiomicoza, histoplazmoză, criptococoză, blastomicoză)*
 - **Antibiotice**- amfotericină B, ac. undecilenic
 - **Derivați de imidazol**- miconazol, ketoconazol, clotrimazol, econazol.
 - **Derivații de triazol**- itraconazol, fluconazol
 - **Derivați de 5- fluoro-citozină** -fluocitosin.
 - **Alilamine:** terbinafină

2. În epidermomicoze (dermatomicoze), pentru uz local

Antibiotice- Grisiofulvină, nistatina, levorina

Derivații de triazol- itraconazol, fluconazol, terconazol

Alilamine (derivații de N-metilnaftalină)- terbinafină
(lamizil)

Derivații de nitrofenol- nitrofungină

Alte antifungice- ciclopirox, tolnaftat,

Preparate combinate: poliginax, pimafulcin, micofit,
pimafulcort etc

**II. Preparate , utilizate în tratamentul patologiilor
provocate de fungii condiționat patogeni**

Antibiotice- mepartricină, natamicină, nistatină,
levorină, amfotericina B

Săruri bicuaternare de amoniu- decvaliniu clorid
(decamin)

Amfotericina B

Spectrul de acțiune: Candida albicans, Cryptococcus, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Paracoccidioides brasiliensis, Aspergillus fumigatus, Mucor etc.

Acțiune limitată față de unele protozoare: Leishmania brasiliensis și Naegleria fowleri și relativ inactivă față de Candida lusitanae.

Posedă efect fungicid și fungistatic.

Mecanismul de acțiune: Se leagă, ireversibil de membrana lipidică a pereților fungilor (mai ales de structurile ergosterolice sau sterolice a membranei), care duce la dezorganizarea permeabilității și formează porii și canalele prin care iese K și alte componente celulare necesare pentru viața celule și astfel celula moare. Rezistența se formează lent și se întâlnește rar.

Indicații:

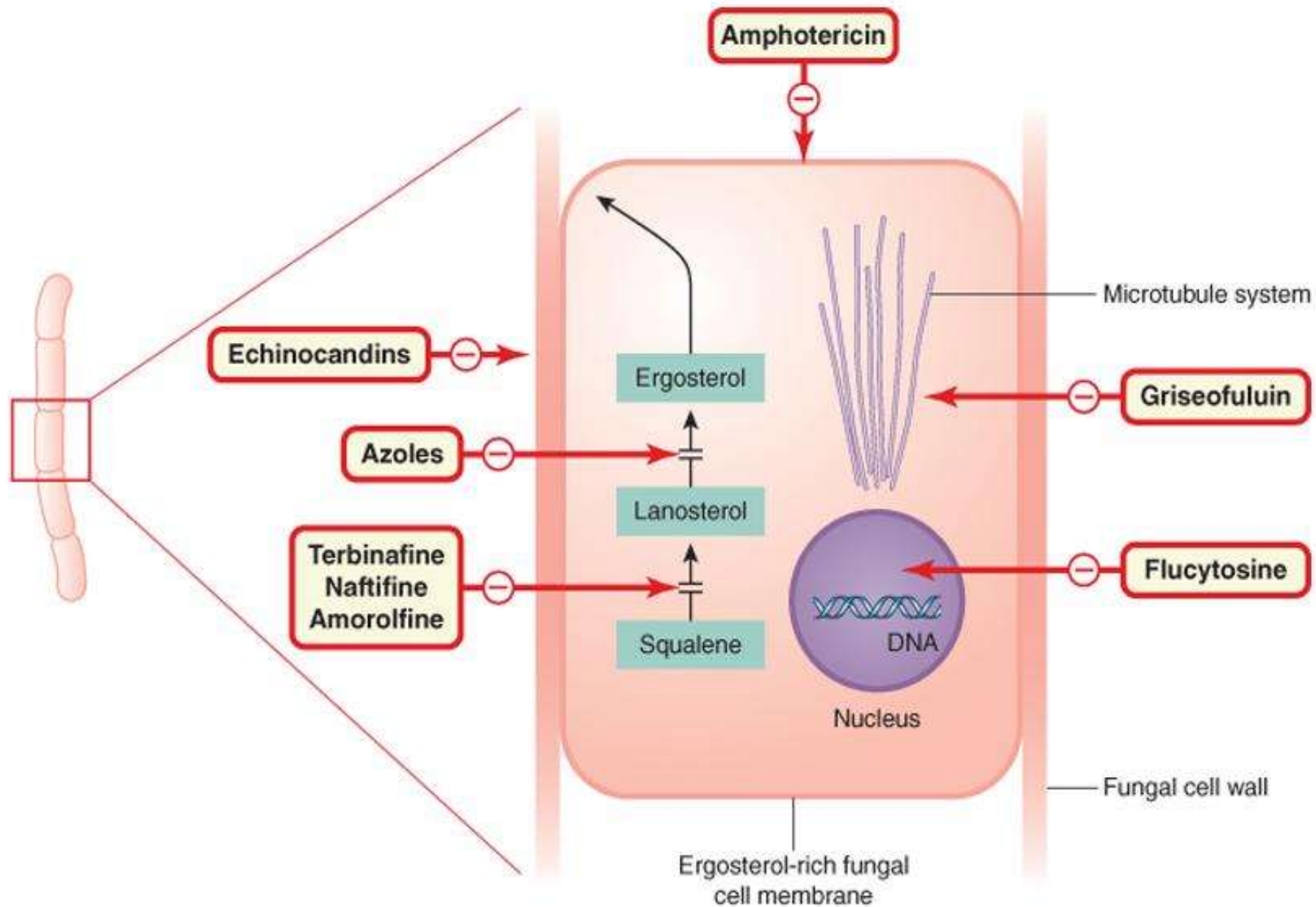
- În micoze sistemice grave: blastomicoze, criptococoze, histoplazmoze, candidoză diseminată;
- Meningite fungice;
- Candidoze cutaneo-mucoase, vaginale.

Reacții adverse:

- Nefrotoxicitate (dacă depășesc 3g/ cure de tratament)
- Hematurie, cilindurie, hipomagnezemie, hipokaliemie cu acidoză (modificări pe ECG),
- Slăbiciune musculară
- Tromboflebite , creșterea presiunii arteriale, febră, frisoane
- Artralgii
- Anemii hipocromă normocitară (probabil din cauza unui deficit de eritropoetină)
- Rar leucopenie și trombocitopenie
- Dureri lombare și în membrele inferioare parestezii
- Reacții alergice.

Containdicatii:

- Boli a rinichilor, ficatului
- A sistemului hematopoietic
- Diabet zaharat
- Sensibilitatea la preparat.



Nistatină- antibiotic polienic.

Mecanismul de acțiune asemanător cu cel al amfotericinei B.

Farmacocinetica:

Administrat oral se absoarbe în cantități mici

Se elimină prin fecale de obicei nemetabolizat.

Spectrul de acțiune: (îngust) cuprinde levuri și fungii imperfecti:

Candida albicans, Cryptococcus neoformans, Hystoplasma capsulatum, Microsporium, Epidermophyton, Tricophyton.

Rezistență: nu a fost descrisă rezistență fungilor la nistatină

Indicații:

- Candidoze cutaneo- mucoase:
- Bucofaringiene
- Vulvo-vaginale
- Digestive
- Tricofitie
- Pitiriasis
- În profilaxia candidomicozelor la tratamentul îndelungat cu peniciline.

Reacții adverse: greață, vomă, diaree, reacții alergice



Derivați de imidazol (miconazol, ketokonazol)

Ketokonazol

Spectru larg de acțiune: fungicid sau fungistatic: *Candida albicans*, *C. Tropicalis*, *C. Neoformans*, *Blastomyces dermatidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Microsporum furfur*, *Corinebacterium*.

Mecanismul de acțiune: inhibă C-14 α -steroldemetilaza (o enzimă a citocromului P450). Astfel blochează transformarea lanosterolului în ergosterol (steroid esențial al membranei fungice), consecutiv această inhibiție dereglează funcția membranei și creșterea permeabilitatea membranei fungice.

Indicații: Micoze sistemice și de organ

- Blastomicoze
- Histoplasmoză
- Coccidioidoză
- Paracoccidioidoză.
- Candidoză (cutaneo mucoase, orale, vaginale)
- Micoze ale pielii, părului și mucoaselor rezistente la tratament local.

Reacții adverse: tulburări gastro-intestinale: greață, vomă, dureri abdominale, diaree

- Tulburări endocrine (inhibă sinteza steroizilor corticosuprarenali)
- Ginicomastie, micșorarea libidoului, oligospermie, tulburări menstruale.
- Hepatotoxicitate
- Rar alergii, cefalee, somnolență, amețeli.

Contraindicații: sarcină (acțiune teratogenă), femei care alăptează (se elimină parțial prin lapte), asocierea cu amfotericina B (antagonism antifungic).



Derivații de tiazol.

Fluconazol

Spectru de acțiune- este medicamentul de elecție în infecția cu *Cryptococcus neoformans*, în candidemie, coccidioidomicoză, blastomicoză histoplasmei.

Rezistența-rar dar se întâlnește (cu HIV)

Mecanismul de acțiune- inhibă sinteza ergosterolului din membrana fungică ca și ketoconazolul.

Indicații:

- Candidoza digestivă superioară
- Candidoza vaginală acută (150 mg/ doze unice)
- Candidoza severă (oral 400mg inițial, apoi 200mg/zi-4 săptămâni)
- Meningită criptococică
- Histoplazmoze, blastomicoze, sporotricoze.



Reacții adverse:

- Greață, vomă, diaree, dureri abdominale
- Cefalee, erupții cutanate
- Crește transaminazele hepatice, dar nu posedă hepatotoxicitate sporită
- Alopeție
- Nu inhibă citocromul P450 (implicat în sinteza androgenilor) și nu are efecte adverse endocrine ale ketoconazolului.

Contraindicații:

- Asocierea cu rifampicină, fenitoină.

Alte antimicotice.

Flucitozina- spectru îngust de acțiune fungistatic.

Mecanismul de acțiune se desfășoară pe etape:

I. Pătrunderea flucitozinei în celula fungilor cu ajutorul unei permeaze citozinsensibile

II. În celulă are loc dezaminarea flucitozinei la 5-fluorouracil (5-FU) care acționează apoi ca antimetabolit

III. 5 FU este metabolizat la nucleotidul 5-fluorouracil-riboză-monofosfat numit și acid 5-fluorouridilic (5-FUMP) care apoi parcurge două căi diferite:

a. O parte este încorporată în ADN-ul fungic (trecând prin 2 intermediari: 5-FUDP și 5-FUTP), unde probabil are un efect toxic inhibând sinteza proteică a fungilor;

b. Altă parte este transformată în deoxinucleotidul 5-fluorodioxiuridin monofosfat, numit și acid 5-fluorodioxiuridilic (5-FdUMP)

- 5-FdUMP este un fals deoxinucleotid, este un puternic **inhibitor al timidilatsintetazei**, enzima care transformă deoxiuridinmonofosfat (dUMP) în deoxitimidin monofosfat (dTMP), numit și acid timidilic un component esențial al ADN-ului.

Dermatomicoze- afecțiuni a pielii și componentele ei (părul, unghiile) provocate de fungi (trihofiția, onicomicoza)

Antibioticele

Griziofulvina- extras din mediile de cultură de *penicillium grizeofulvum*. Fungistatic cu spectrul îngust.

Mecanismul de acțiune:

Pătrunde în celulele fungilor sensibili printr-un proces dependent de energie, apoi le inhibă mitoză prin perturbarea fusului ca urmare a interacțiuni cu microtubuli polimerizați (mecanism asemănător cu toxicele fusului)

Indicații:

- Polimicoze (microsporie, tricofiție, sicosis)
- Epidermofiți (tinea cruris, tinea pedis, tinea manum)
- Onicomicoze

Reacții adverse:

- SNC- cefalee, nevrite periferice, oboseală, stări confuze, tulburări de vedere, letargie.
- TGI- uscăciunea gurii, pirosis, greață, vomă, diaree, flatulență, stomatite, hepatotoxicitate.
- Hematologice- leucopenie, neutropenie, bazofilie, monocitoză.
- Renale- albuminurie, cilindrurie
- Cutanate- fotosensibilizare, reacții alergice.
- Rar- reacții de tip estrogenic.

Contraindicații:

- Sarcină (acțiune teratogenă la animale)
- Porfirie
- Alergie specifică

Derivați de N-metilnaftalină

Terbinafina- antifungic alilaminic cu spectru relativ larg.

Spectru- activ față de dermatofiți, mai puțin activ față de Candidă

Mecanism de acțiune: inhibă selectiv scualen 2,3 epoxidaza fungică cu blocarea consecutivă a biosintezei ergosterolului

Indicații:

- Dermatofiți (250mg/zi timp de câteva săptămâni)
- În onicomicoze (250mg/zi timp de câteva luni)
- Topic în:
- Ptiriasis verzicolar
- Candidoze cutanate
- Dermatofiți superficiali

Reacții adverse:

- Greață, vomă, cefalee, erupții cutanate
- Artralgii, mialgii
- Hepatotoxicitate,
- Neutropenie severă
- Sindromul Stevens- Jouson
- Necroza toxică epidermică.



Va doresc succese !

