

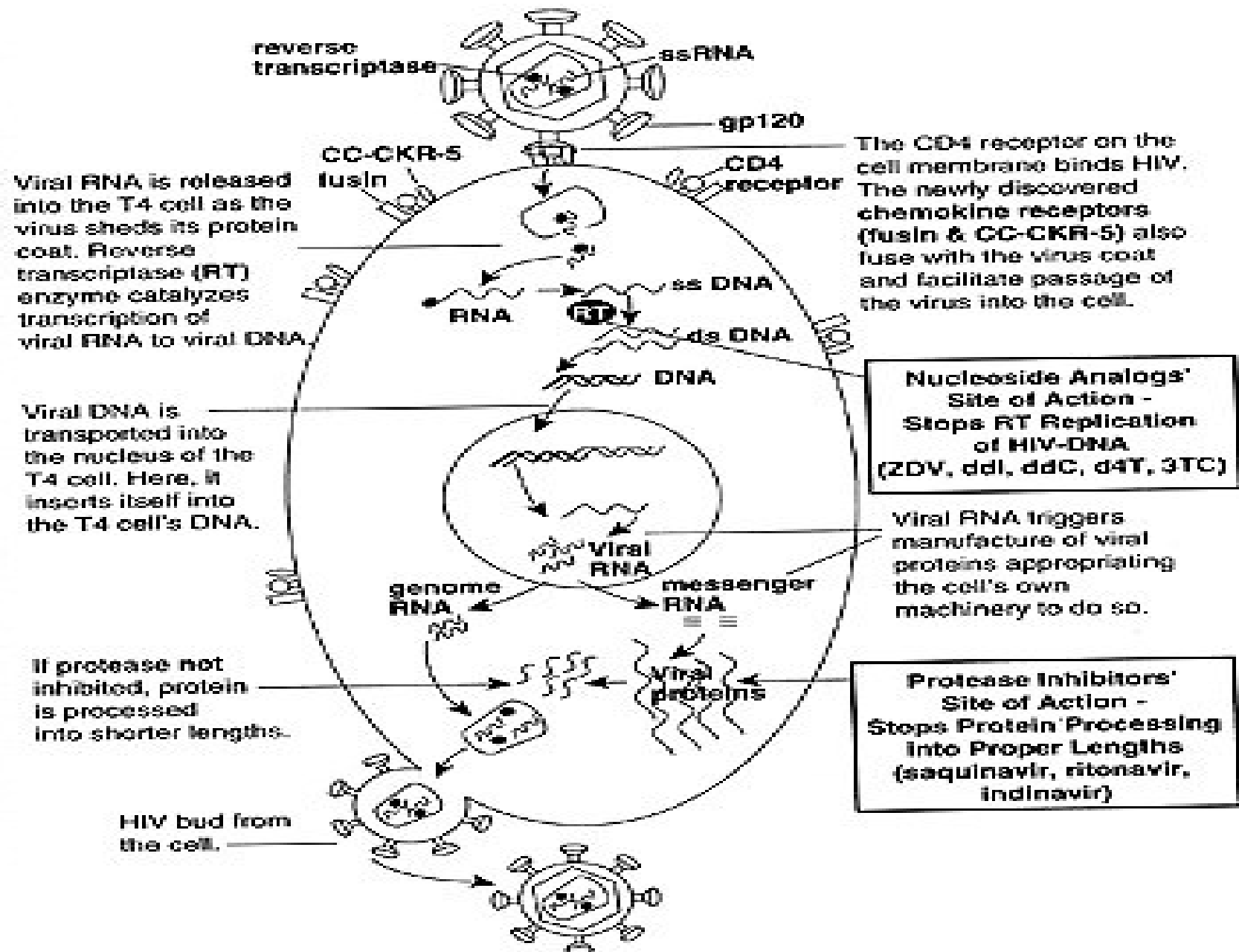
Yeni Antiviraller

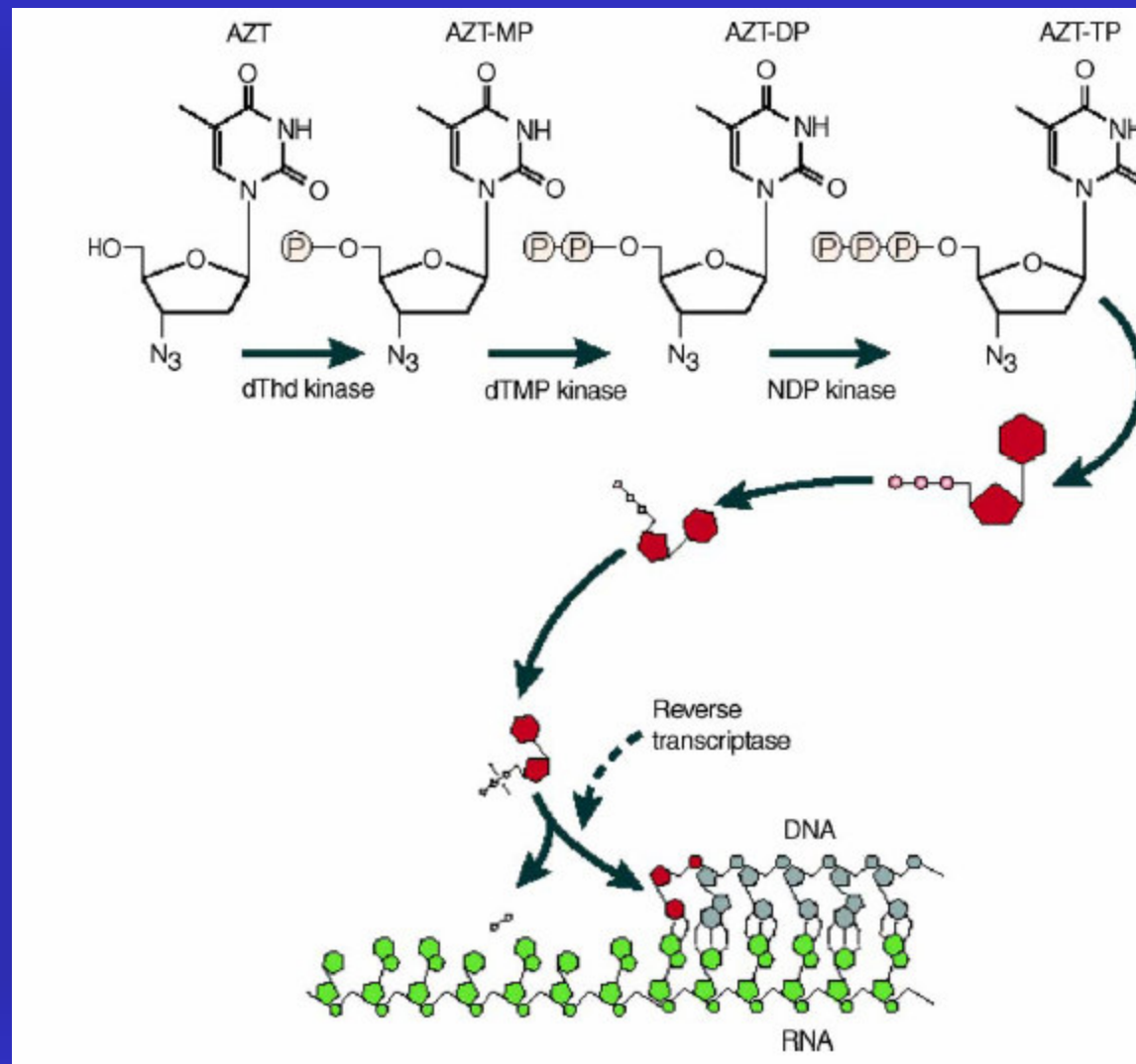
Yeni Antiviraller

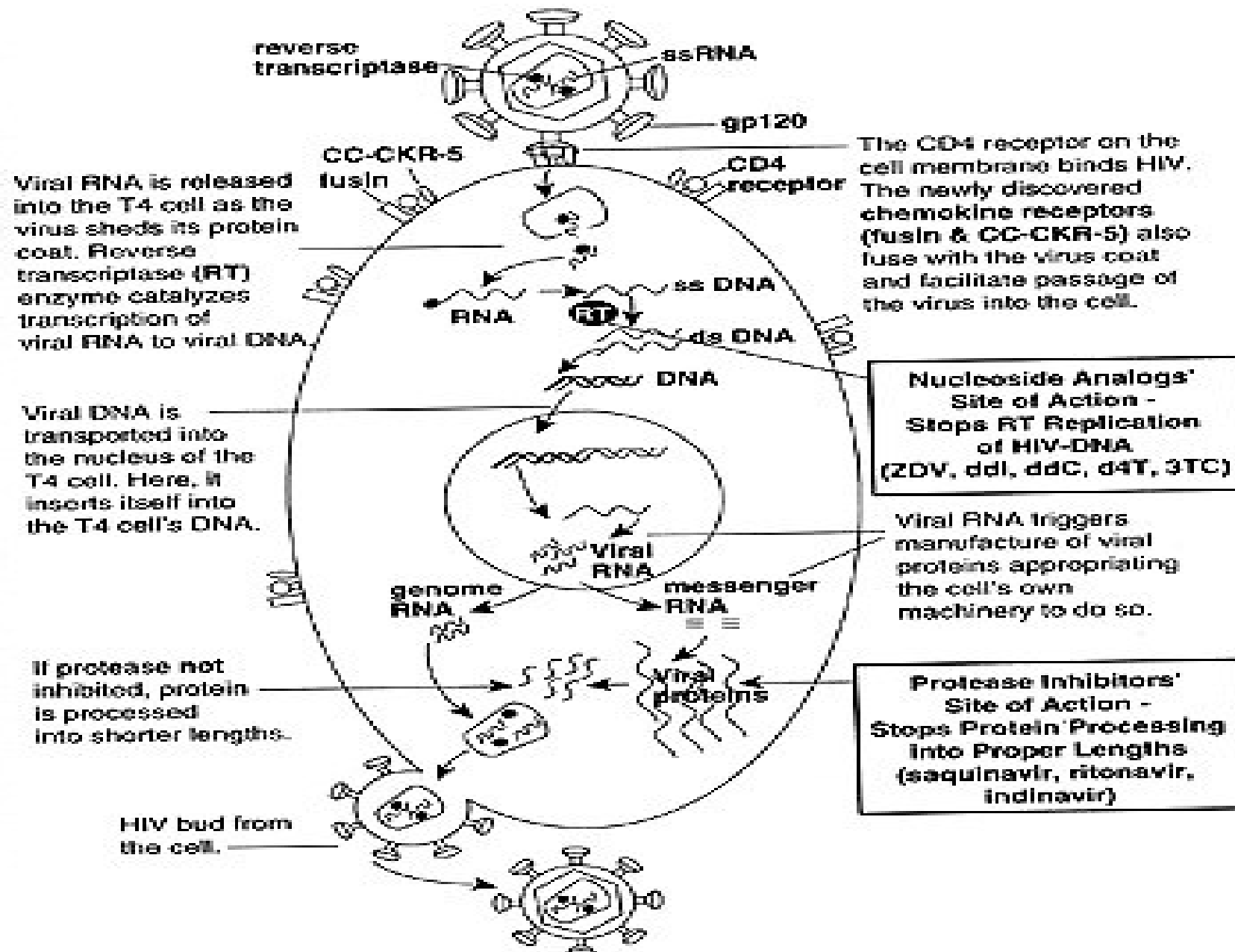
1-Antiretroviral ilaçlar

2-Antiretroviral dışı antiviraller

Antiretroviraller







Antiretroviraller

1-HIV revers transkriptaz inhibitörleri

- a. Nükleozid analogları**
- b. Non-nükleozid analogları**
- c. Nükleotid analogları**

2-HIV proteaz inhibitörleri

Saquinavir

Ritonavir

İndinavir

Nelfinavir

Amprenavir

Lopinavir/ritonavir

Araştırma Dönemindeki Antiretroviraller

a-HIV revers transkriptaz inhibitörleri

Nükleozid analogları

Emtrikabin

Amdoxovir

Non-nükleozid analogları

DPC-083

Kapravirin (Ag 1549)

TMC 125

Kalanolid A

Nükleotid analogları

GS-7340 (tenofovir pro-drug)

c-HIV giriş inhibitörleri

CD4 bağlanma inhibitörleri

PRO 542

BMS-806

Kemokin reseptör inhibitörleri-CXCR4

AMD-3100 (Geliştirilmesi durduruldu)

Kemokin reseptör inhibitörleri-CCR5

Schering C (SCH-C, SCH 351125)

PRO 140

Schering D (SCH-D)

UK 427, 857

Füzyon inhibitörleri

**Enfuvirtid (T-20); füzyon inhibitörüdür. HIV'in konak CD+ lenfositlere bağlanır,
T-1249**

b-HIV proteaz inhibitörleri

Atazanavir

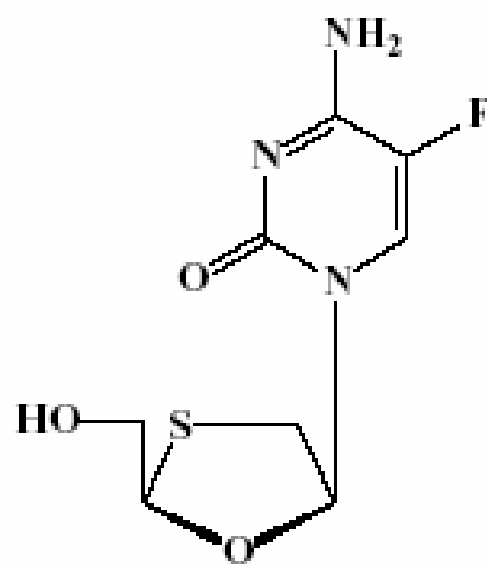
Tipranavir

Mozenavir

TMC 114

d-HIV integraz inhibitörleri

S-1360



Emtricitabine

Emtrisikabin

Nükleozid analogu; sitozin

HBV ve HIV' e karşı etkisi var

Yalnızca 5 pozisyonundaki fluorin bulunması ise lamivudin' den ayrılır. Hbe-Ag pozitif hastalarda başarılı sonuçlar alınırken, Hbe-Ag negatif kronik B hepatiti içinde umut verici sonuçlar bildirilmektedir.

HIV revers transkriptaz inhibisyonunda lamivudin' den 10 kat etkili

Direnç; revers transkriptaz enziminin M184V bölgesinde mutasyon ile (Bu direnç mutasyonu lamivudinde en sık görülen bölgedir).

Günde tek doz kullanılmalıdır.

Didanozin+efavirenz ile günde tek doz kullanılmıştır; 24. haftada HIV RNA'da 50 cpm'in altına düşme %93 hastada saptanmıştır. 96. haftada süpresyon devam etmiştir. Bir başka çalışmada tedavide, lamivudin yerine kullanılmış ve virolojik yanıt alınmıştır.

Tenofovir disoproksil ile tek tablet olarak kullanıma uygun

Amdoxovir (DAPD, diaminopurin dioksolat)

Nükleozid (guanozin) analogu; Diokolan guanozin'e indirgenir (deaminasyon); etki eden molekül—HIV ve HBV' ye etkilidir.

Nükleozidlere dirençli bazı viruslara karşı aktiftir.

Direnç; K65R veya L74V şeklinde mutasyon ile

Tedavinin 14. gününde –1.1 log cpm düşme saptanmıştır.

Obstruktif nefropati, hiperglisemi, katarakt

DPC 083

Quinazolinon NNRTI' dir ve efavirenz türevidir. Yarılanma düzeyi 90 saatin üzerindedir ve günde tek doz kullanılabilir. Çalışmalarda 16. haftada HIV RNA düzeyi 400 cpm'in altında saptanmıştır. Özellikle NNRTI' lere dirençli virüslara karşı kullanılması önerilmektedir.

TMC 125

NNRTI

Kullanımda olan ve direnç gelişmiş NNRTI' lere karşı aktiftir.

Direnç gelişmesi için revers transkriptaz geninde en az iki bölgede yer değişimi gerekir. Bir pilot çalışmada, tedavi almamış hastalarda, TMC 125 900 mg günde iki kez kullanıldığında 7. günde HIV RNA düzeyi bazale göre $-20\log$ cpm düşme göstermiştir. Bir başka pilot çalışmada, daha önce NNRTI kullanmış hastalarda HIV RNA düzeyinde bazale göre tedavinin 7. gününde $-1\log$ cpm düşme saptandı.

Uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır.

HIV Proteaz inhibitörleri

Atazanavir

“wild-type” virusa ve PI-ile ilişkili mutasyon gelişen virüslara karşı etkilidir. Pediatrik hastalarda, PI ile ilgili çapraz direnç bildirilmiştir. İki büyük çalışma bildirilmiş;

Birincisi, tedavi almamış hastalarda yapılmış; stavudin+lamivudin veya atazanavir (400-600mg/gün), ya da nelfinavir (2X1250 mg/gün) verilmiş. 24. hf’ da HIV RNA düzeyinde 400 cpm düzeyinde azalma saptanmıştır. Diğer çalışmada ise iki nükleozid analogu ile atazanavir/saquinavir-veya ritonavir/saquinavir verilmiş; HIV RNA düzeyinde 1.2-1.7 log düşüş saptanmıştır.

Her ikisinde de serum lipid düzeylerinin karşılaştırma gruplarında arttığı saptanırken atazanavir gruplarında yükselme bildirilmemiştir.

Tipranavir (PNU-140690)

Nonpeptidik PI

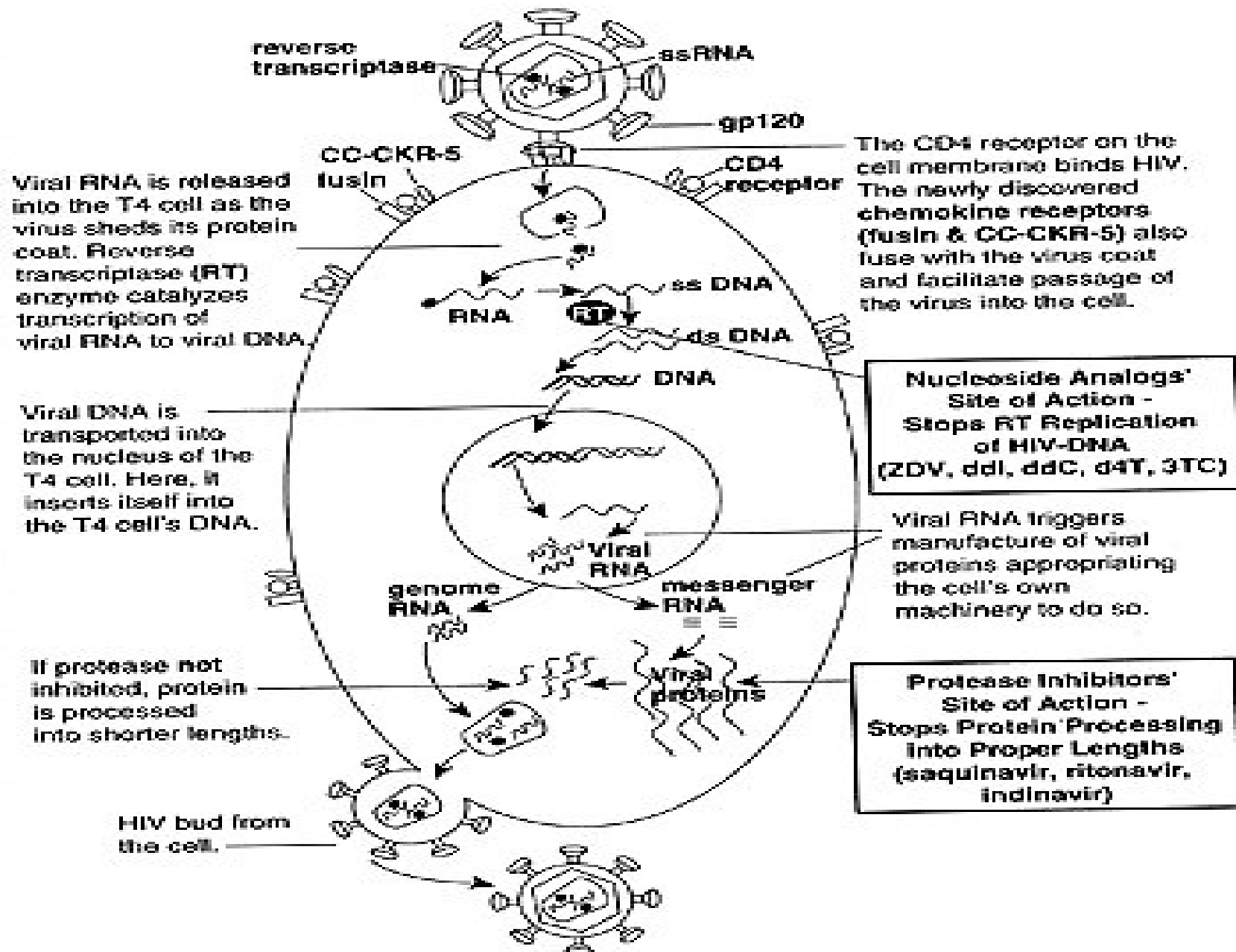
HIV' e karşı invitro oldukça etkili,

Ritonavir ile birlikte kullanıldığında ilaç düzeyi belirgin olarak artmaktadır. 16. haftada HIV RNA düzeylerinde $-1.4-1.8$ log cpm düşme saptanmıştır.

TMC 114

TMC 126 analogudur. Direnç kovucu olarak tanımlanmaktadır. Bazı virüslara özellikle yüksek düzeyde PI direnci olan virüslarda in vitro aktivitesi vardır. Çalışmalar devam etmektedir.

HIV giriş inhibitörleri



HIV giriş inhibitörleri

HIV girişi

Viral yaşam siklusunun ilk basamağıdır: CD4 hücre reseptörüne bağlanma

Kemokin reseptörlerine (CCR5 veya CXCR4) bağlanma

Membran füzyonu

HIV giriş inhibitörleri her basamağı da hedef alır.

PRO 542

Araştırmaların devam ettiği bir ilaç; Antikora benzer CD+4 ve IgG2 füzyon proteinleridir. CD+4'e yapışmayı önler. İlaç, HIV gp120'ye bağlanır. 0.2, 1.5, 10 mg/kg dozlarında çalışma yapılmış ve doza bağlı HIV RNA düzeyi saptanmıştır. 4 haftalık 10 mg/kg'lık dozlarda HIV RNA da 0.7 log cpm düşme saptanmıştır.

Schering C (SCH 351125, SCH-C)

Araştırmaların devam ettiği bir ilaç; oral biyoyararlanımı iyi, kemokin reseptör (CCR5) inhibitörüdür. Günde iki kez kullanılır. Direnç CCR5'ten CXCR4'e dönüşme ile olur. Ancak SCH-C ile in vitro olarak saptanmıştır. Yüksek dozlarda QTc aralığında uzama gösterilmiştir. Tedavinin 10.gününde HIV RNA düzeyinde -0.7 log cpm düşme saptanmıştır.

Enfuvirtid(T-20);

Parenteral

HIV füzyonunu inhibe eden bir peptiddir.

HIV gp41 molekülünün bir kısmına bağlanıyor ve virus ve hücre membran füzyonunu inhibe ediyor

T1249

İkinci olarak araştırılan HIV füzyon inhibitörüdür. İn vitro olarak, T-20'den 2-100 kat daha aktiftir. Günde 1-2 kez verilebilir. Derialtı uygulamalarla, 6.25-50 mg' a kadar olan dozlarda denenmiştir. Ancak en yüksek dozlarda HIV RNA düzeylerinde -1.4 log cpm düşme saptandı. Önceden varolan revers transkriptaz ve proteaz inhibitörlerine direnç olan durumlarda bu ilaca karşı virolojik yanıtı etkilememiştir.

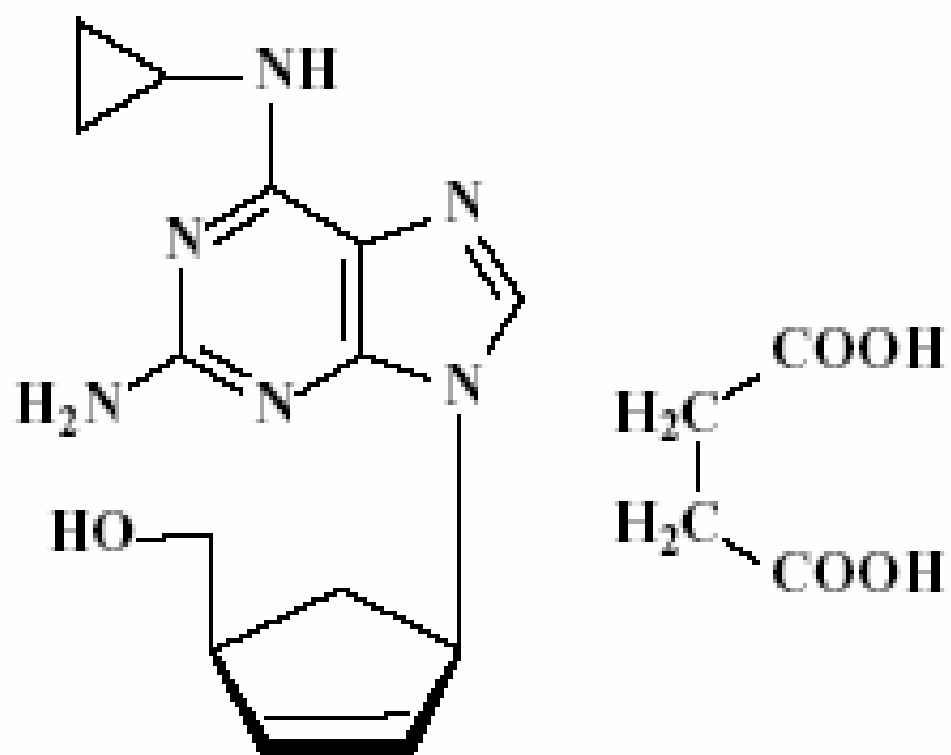
HIV integraz inhibitörleri

HIV bütünleşmesi HIV integraz enzimi ile katalizlenir ve 3 basamaktan oluşmaktadır;

1-Viral DNA kompleksi topluluğu

2-Viral DNA kompleksi işlenmesi

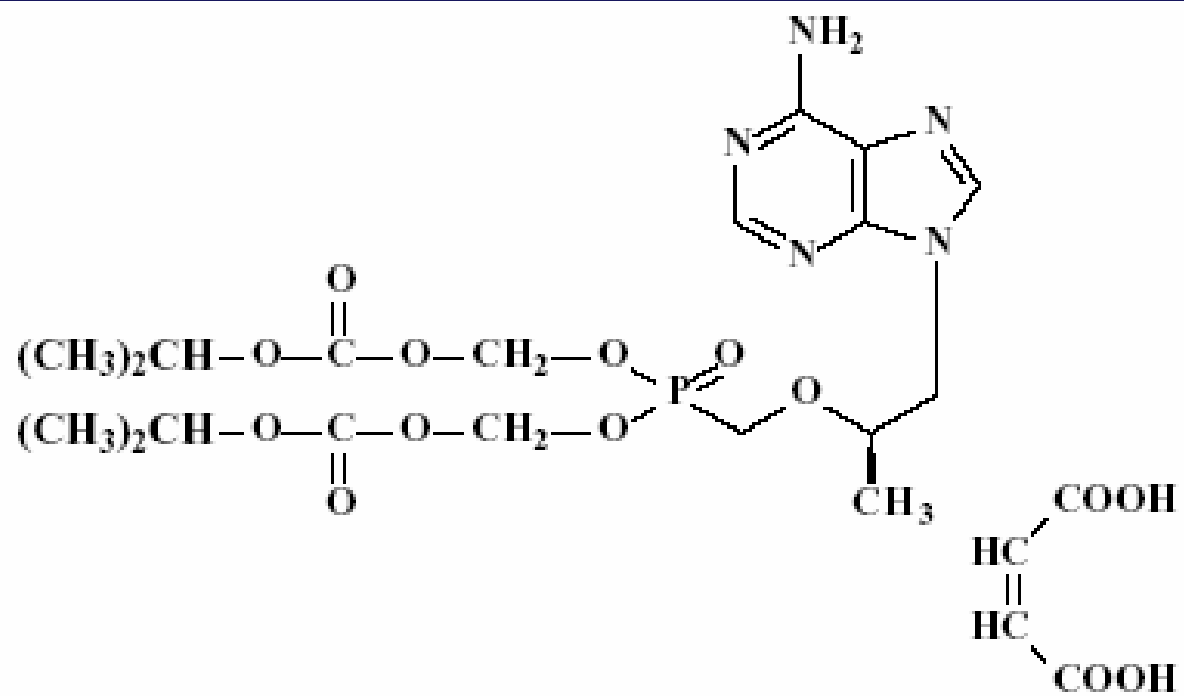
3-Sarmal transferi



Abacavir

Abakavir

- HIV 1/2'ye etkili
- HIV RT' yi hedef alır.
- Diğer antiretroviraller ile birlikte kullanılır
(ZDV+ lamivudin+Abakavir--Trizivir®)



Tenofovir disoproxil fumarate

Tenofovir disoproksil fumarat

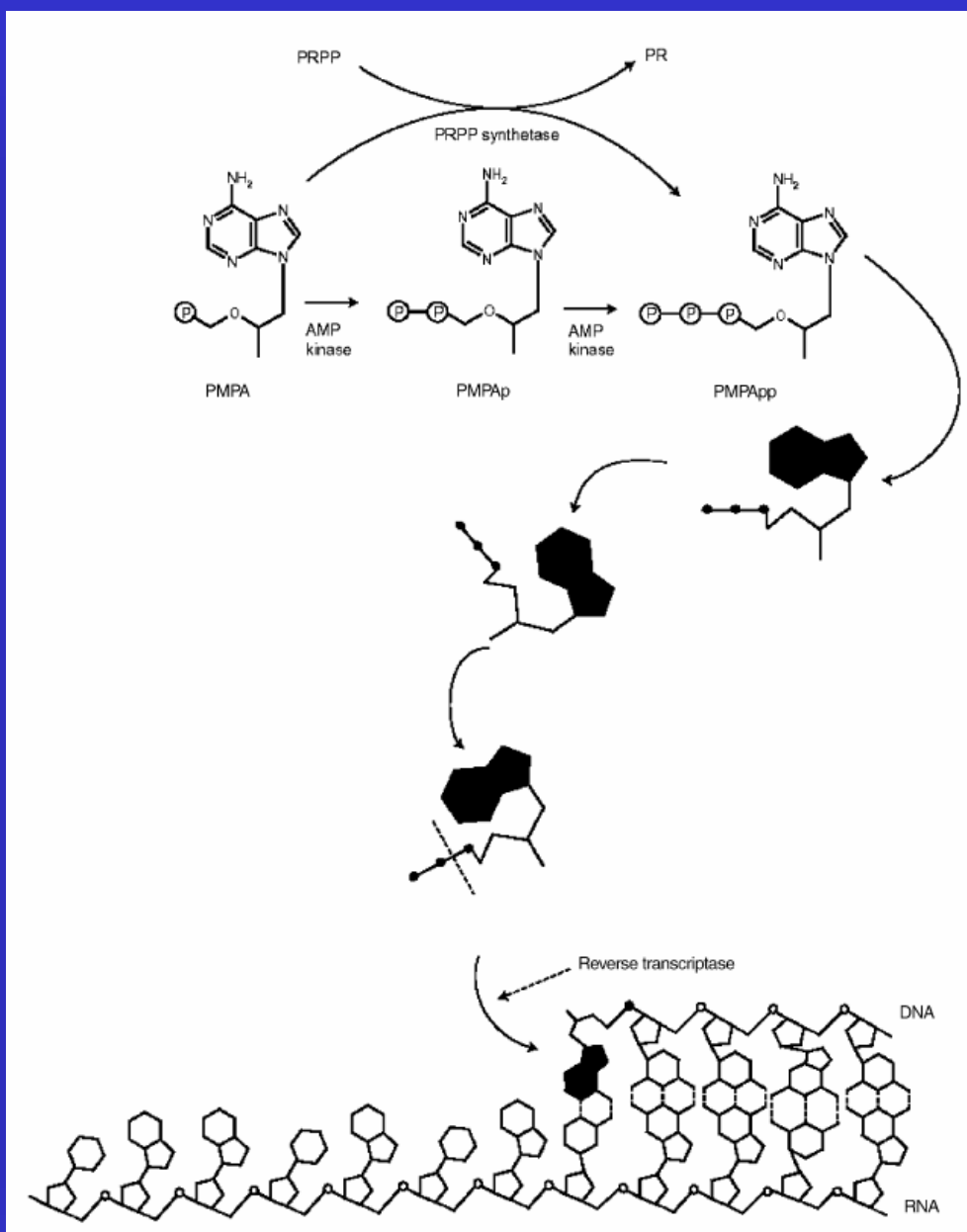
Yeni bir asiklik nükleozid analogudur. Yapısal olarak adefovir' e benzer, HIV ve HBV RT' a etki eder, sonlandırıcı zincir olarak rol oynar, hücre içinde fosforilasyon ile etki eder.

HIV enfeksiyonu için onaylanmış ve aynı zamanda YMDD mutantlarının replikasyonunu baskılamada etkilidir.

Toksisitesi düşüktür ve en sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, ishal ve gaz gibi gastrointestinal şikayetlerdir. Tenofovir' in, HIV ile birlikte olan HBV enfeksiyonunda etkisi kanıtlanmıştır. Ancak tek başına daha önce tedavi almamış kronik B hepatitli hastalarda tenofovir etkisini araştıran yayınlanmış bir çalışma yoktur.

HIV enfeksiyonunda diğer antiretroviraller (lamivudin, efaviranz gibi) ile kombine edilebilir.

Lamivudin+abakavir kombinasyonuna eklenmez



Scheme 2. Mechanism of antiviral action of tenofovir (PMPA). PMPA needs to be phosphorylated, in one or two steps, to the diphosphate form before it interferes, as chain terminator, with the reverse transcriptase reaction (after [De Clercq, 2003a](#)).

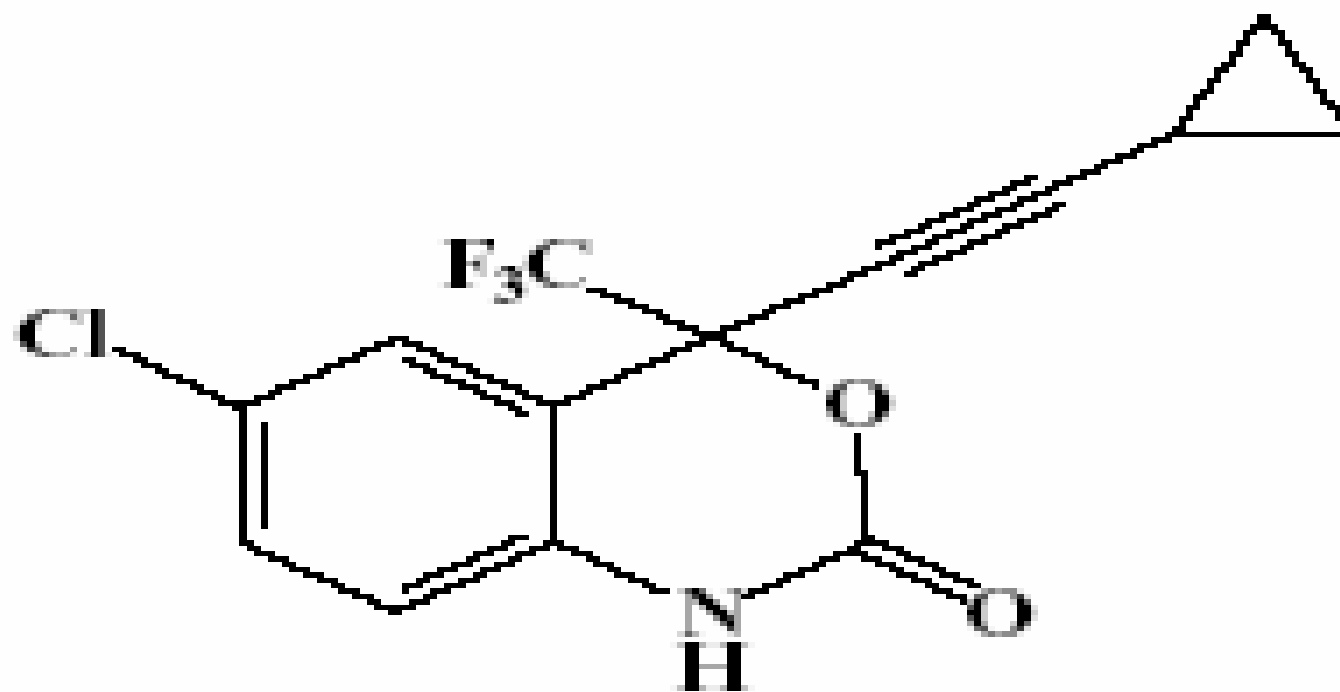
Clevudin (L-FMAU;1-(2-Fluoro-5methyl-b-L-arabinoysl uracil); Primidin analogudur, tedavi kesildikten sonra HBV DNA konsantrasyonunda çok yavaş geri çekilmesi ile ayrılır. Hbe-Ag pozitif kronik B hepatiti tedavisinde başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Her ikisi de YMDD mutantlarında etkili değildir. (Chu CK, et al. *Antivir Ther* 1998; 3:113-21)

Chu CK, et al. *Antivir Ther* 1998; 3:113-21

Entecavir; guanozin analogudur. Guanozin trifosfat ile HBV polimeraz' ın ateşlenmesine güçlü inhibitor etkisi var.

3 yıllık tedavi sonrasında entecavir' e dirençli mutant henüz saptanmamıştır. 0.5 mg/gün dozda viral süpresyonda lamivudin'den 100 kat etkili, 1 mg/gün dozda YMDD mutantlarına karşı etkilidir.

Telbuvudin; Özgül HBV inhibitör aktivitesi olan 3 L-nükleozid' den biridir. Lamivudin gibi yan etkisi yoktur.



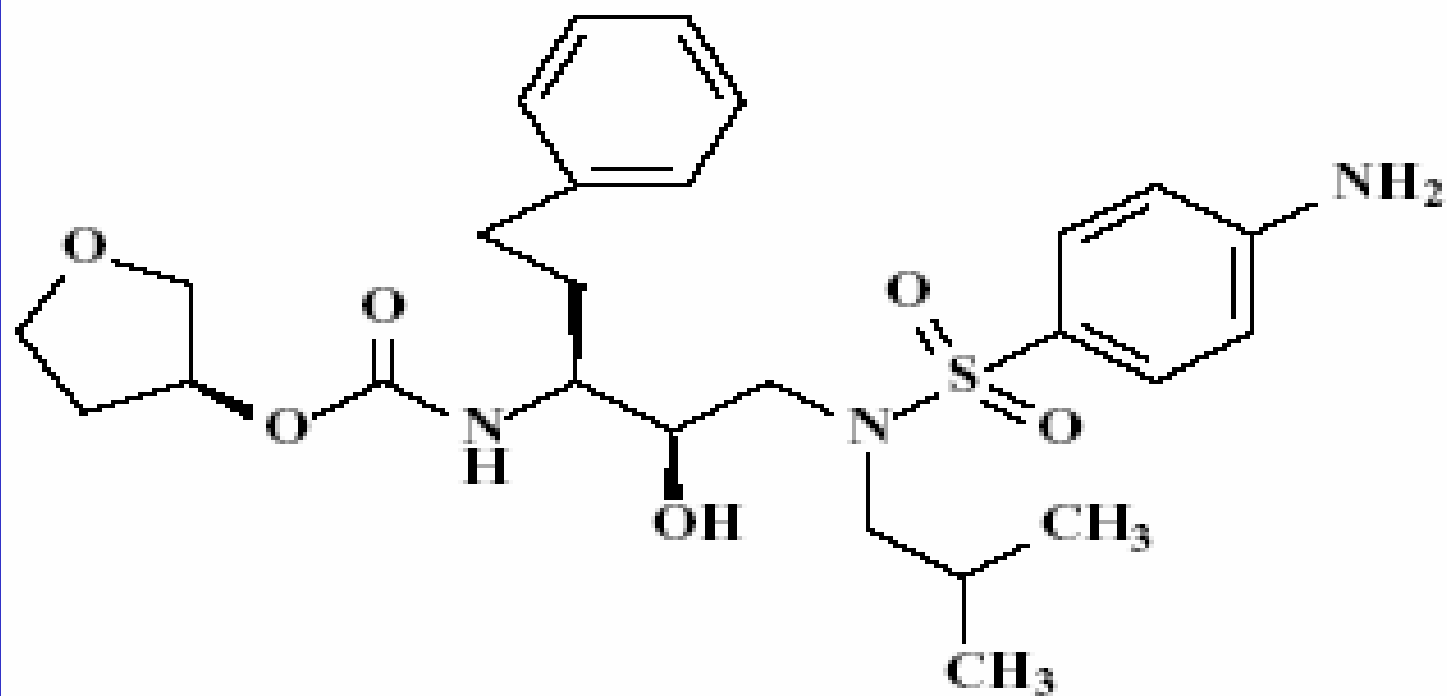
Efavirenz

Efavirenz

HIV 1'e etkir.

Etkisi nevirapine benzer (HIV RT' sine allosterik “paket” non-substrat bölgesine bağlanarak etki)

NRTI ve NtRTI (tenofovir)' ler ile kombine edilebilir.

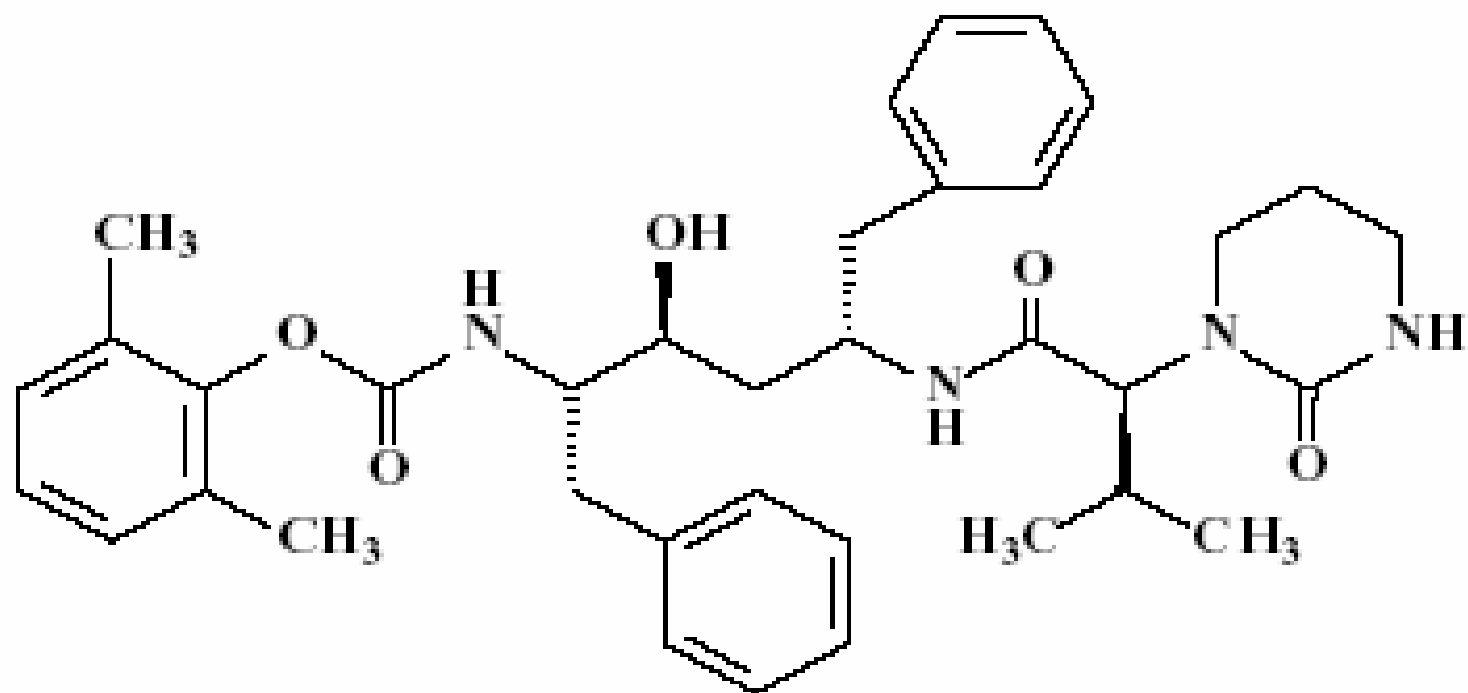


Amprenavir

Amprenavir

PI

HIV 1 ve 2' ye etkir.

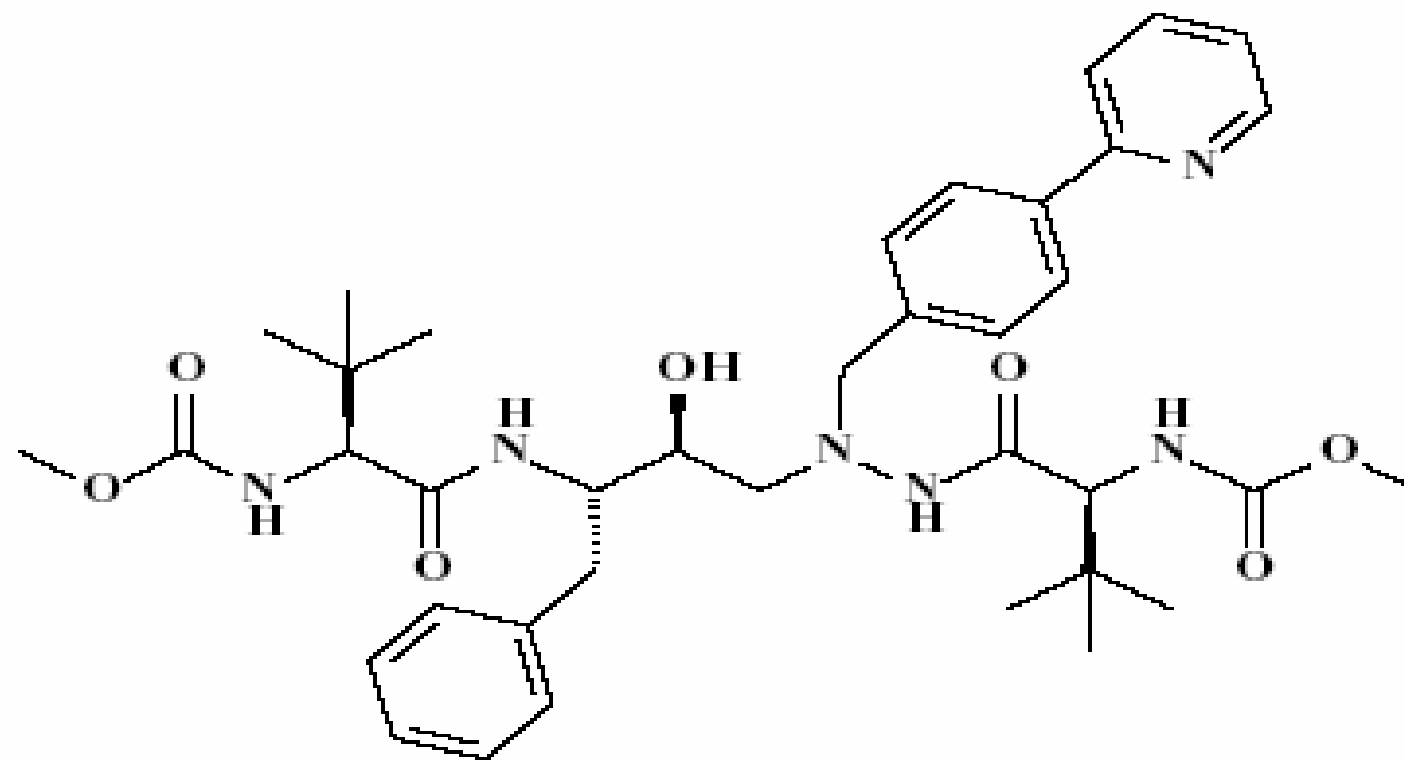


Lopinavir

Lopinavir

Ritonavir ile kombine edilir

(4/1 oranında;133.3+33.3)

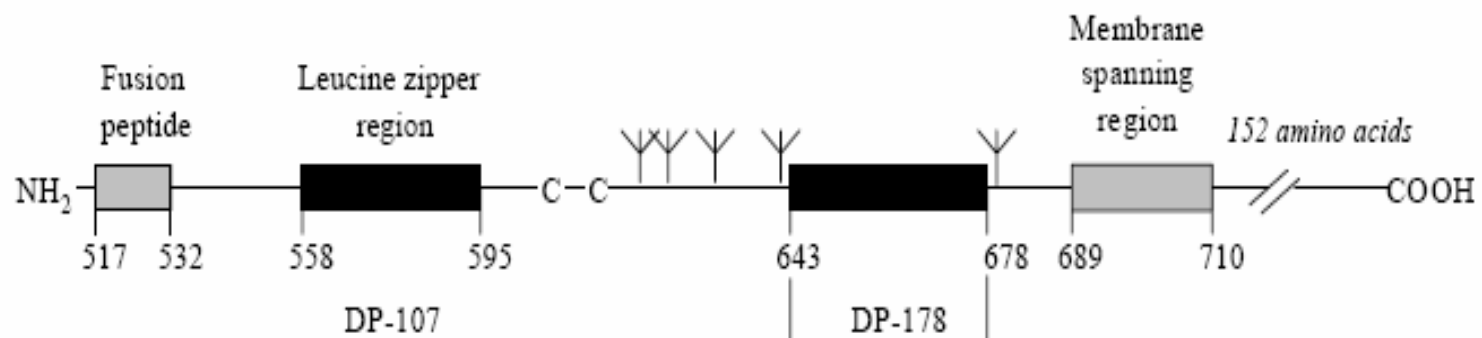


Atazanavir

Atazanavir

HIV 1 ve 2'ye etkilidir.

Yiyeceklerle alınmalı



Y T S L I H S L I E E S Q N Q Q E K N E Q E L L E L D K W A S L W N W F

Enfuvirtide

Enfuvirtid

Giriş inhibitörüdür.

HIV 1 'e karşı etkilidir.

Virus-hücre füzyonunu önler, gp41 bölgesinde homolog oluşması önlenir.

Diğer antiretrovirallere ek kullanılması durumunda tedavinin etkinliğin artırdığı ve bazı immünolojik yararları da olduğu bildirilmiştir.

Uygulama; SC, günde iki kez

Lalezari, et al. 2003

Lazzarin, et al. 2003

Lamivudin

- HIV ve HBV' ye karşı etkilidir.
- Kronik HBV hepatitinde;

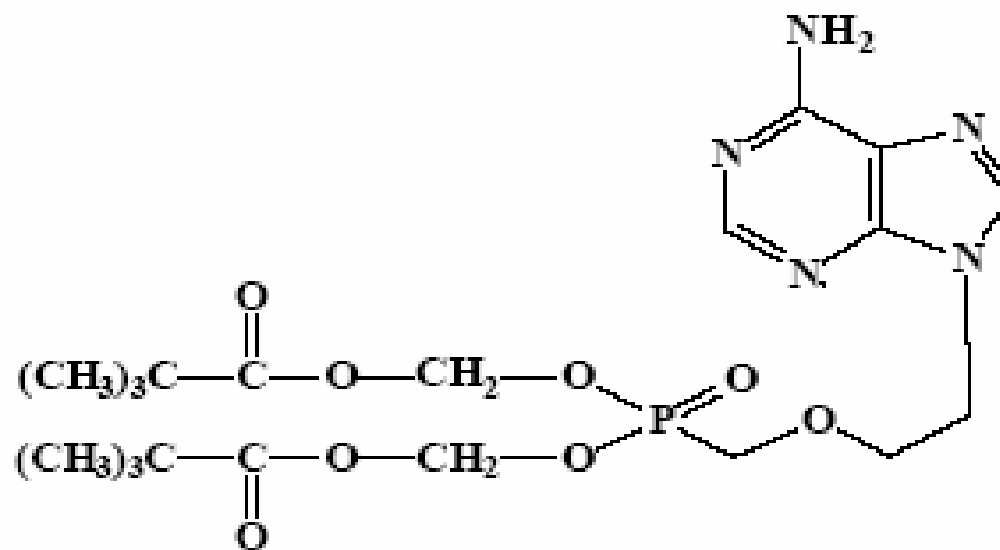
En önemli dezavantajı tedavi sırasında yüksek oranda direnç gelişmesidir. YMDD mutasyonuna bağlı direnç sıklıkla tedavinin ilk 6-9 ayında gelişir. Tedavi süresi uzadıkça direnç sıklığı artmaktadır. Direnç, ilk yılda %17, ikinci yılda %40, üçüncü yılda %55, dördüncü yılda %66 ve 5. yılda %69 oranında görülmektedir.

Direnç-Relaps

Avantajı; kullanım kolaylığı, yan etki profili ve göreceli olarak ekonomik oluşudur.

Tedavi süresi ?

Adefovir dipivoksil



Adefovir dipivoxil

Adefovir dipivoksil

İkincil nükleozid analogudur.

Hepatit B virus enfeksiyonunda kullanılabilir. Deadenozin monofosfatın fosfonat nükleozid analogu olup amplifikasyonunu inhibe etmektedir; hepadnavirusların, retrovirusların ve herpesviruslarının polimeraz enzimini şiddetle inhibe etmektedir.

Klinik; Ön hazırlık çalışmalarında; 5, 30, 60 mg'lık dozlarda hem Hbe-Ag pozitif, hem de negatif olan hastalarda etkili bulunmuştur.

Lamivudin' e dirençli hastalarda başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Direnç gelişme olasılığı oldukça düşüktür. HbeAg-pozitif kronik B hepatitis olan hastalarda tedavinin 96. haftasında yeni tanımlanmış bir adefovir' e dirençli mutant (rtN236T) (%1.6). Bu düşük direnç oranının nedeni doğal yapısı ile ilgili veya esnek asiklik adefovir molekülünün çeşitli bağlanma modları nedeni ile ilgili olabilir.

Adefovire direnç gelişen HBV suşları lamivudin ve entekavire duyarlıdır.

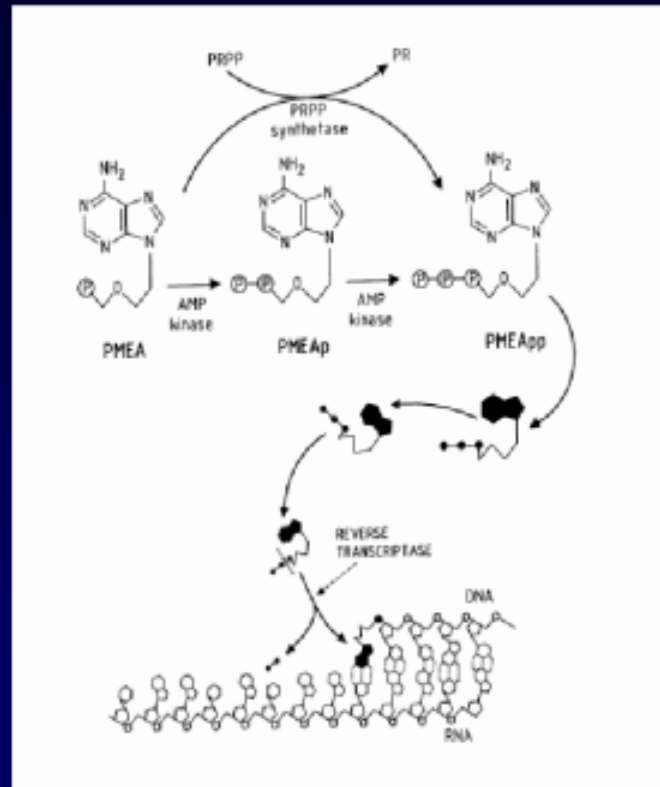
Yan etki; Kronik B hepatiti tedavisinde olağan dozlarda (10 mg/gün)- plasebo ile aynı oranlarda yan etkiye sahiptir.

Böbrek yetmezliği bildirilmemiştir, ancak böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir. 30 mg ile orta düzeyde değişiklikler gözlenmiştir. HIV enfeksiyonu tedavisinde 60-120 mg/gün dozlarındaki tedavide hafif-orta dereceli değişiklikler görülmekte olup geriye dönüşümlüdür.

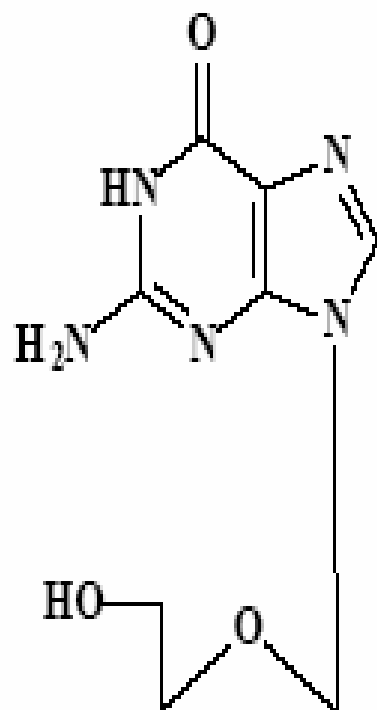
Westland CE, et al. 54th Annual Meeting AASLD, 2003.

Villeneuve JP, et al. J Hepatol 2003

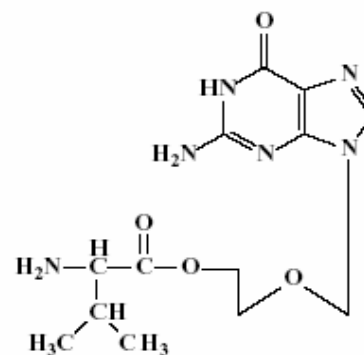
Mechanism of action of adefovir (PMEA)



Herpes infeksiyonlarında kullanılan antiviraller



Acyclovir



Valaciclovir

Valasiklovir

Asiklovirin önölacı olup L-valil esterleridir. Biyoyararlanımı iyidir. Birkez absorbe edilirse valasiklovir hidrolaz enzimi ile hızlı bir şekilde asiklovire dönüşür. Valasiklovir oral biyoyararlanımı asiklovirin 3-5 katıdır, ancak famsiklovirden düşüktür.

1-Herpes zoster

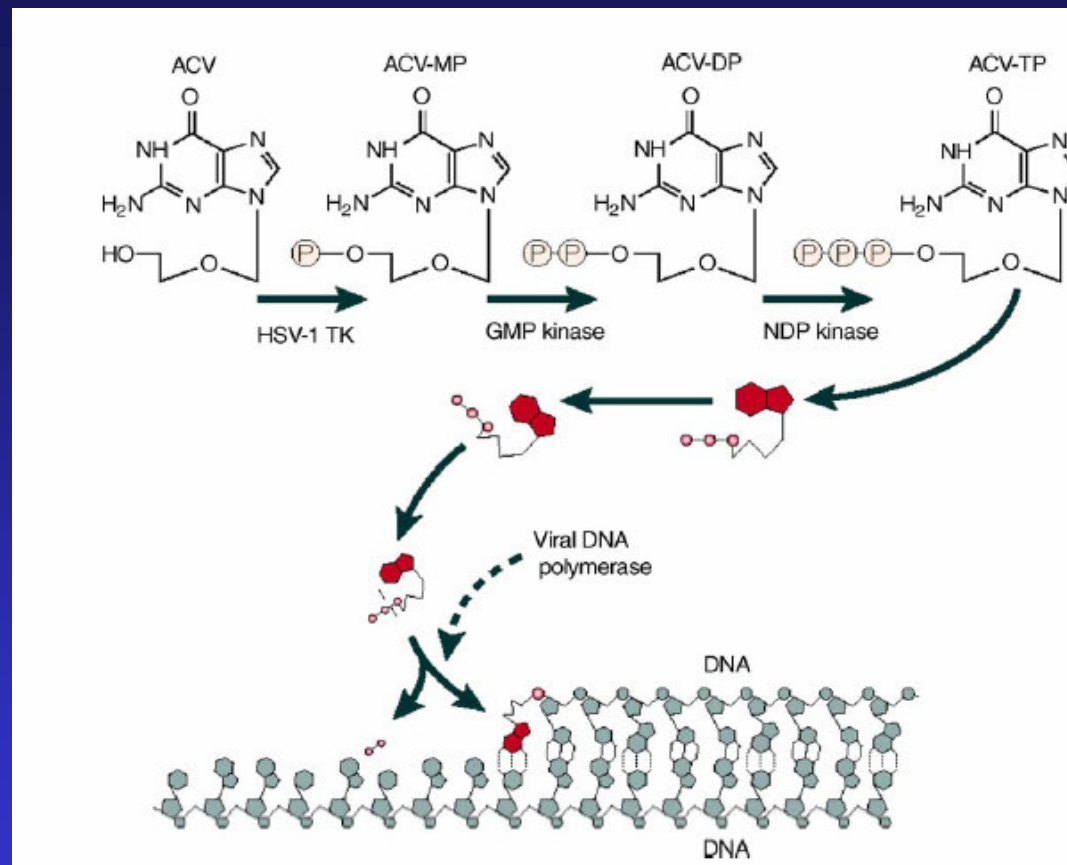
2-Genital herpes infeksiyon

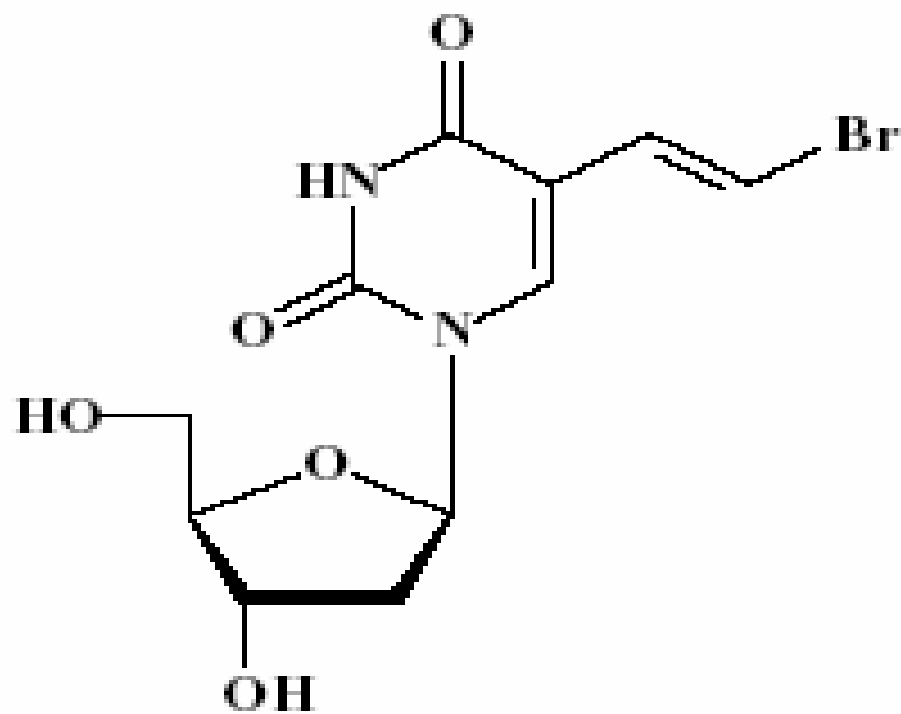
3-Tekrarlayan genital herpesler

4-Süpresif tedavi

5-Herpes labialis

Scheme 7. Mechanism of antiviral action of acyclovir (ACV). ACV targets viral DNA polymerases, such as the herpesvirus (HSV) DNA polymerase. Before it can interact with viral DNA synthesis, it needs to be phosphorylated intracellularly, in three steps, to the triphosphate form. The first phosphorylation step is ensured by the HSV-encoded thymidine kinase (TK), and is therefore confined to virus-infected cells (after De Clercq, 2002a).



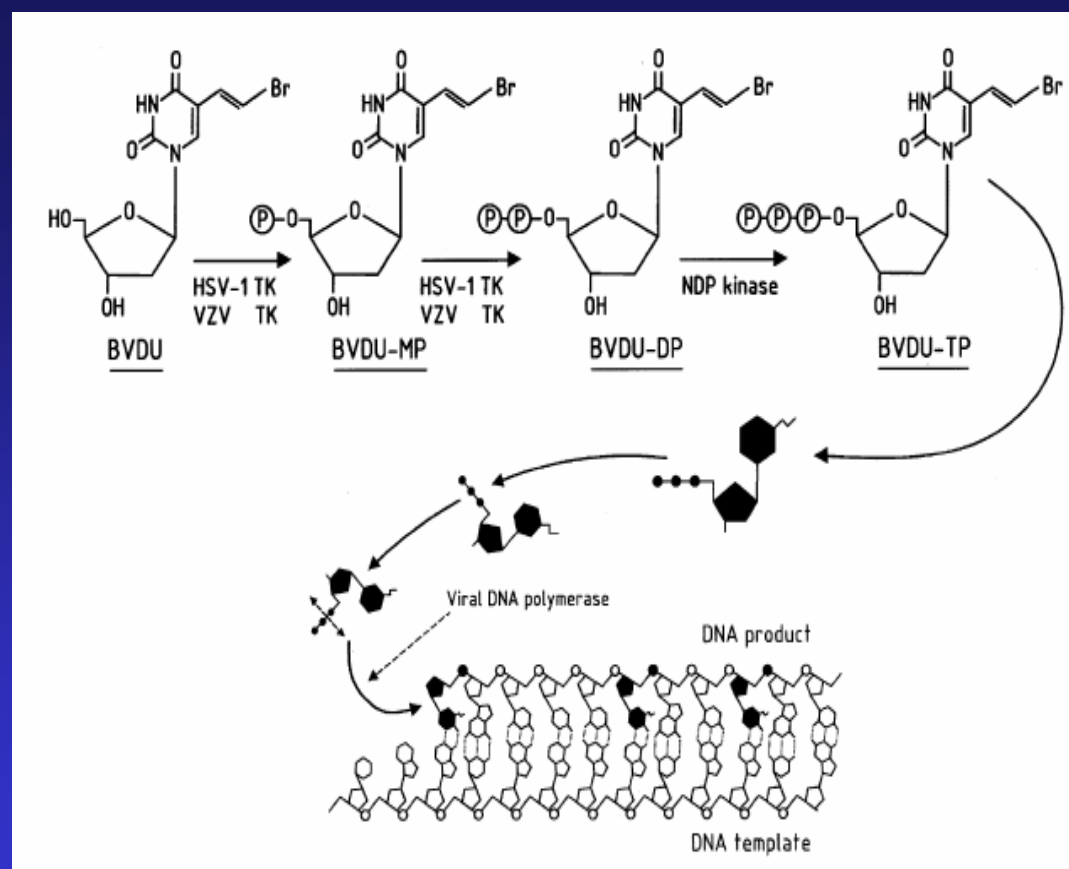


Brivudin

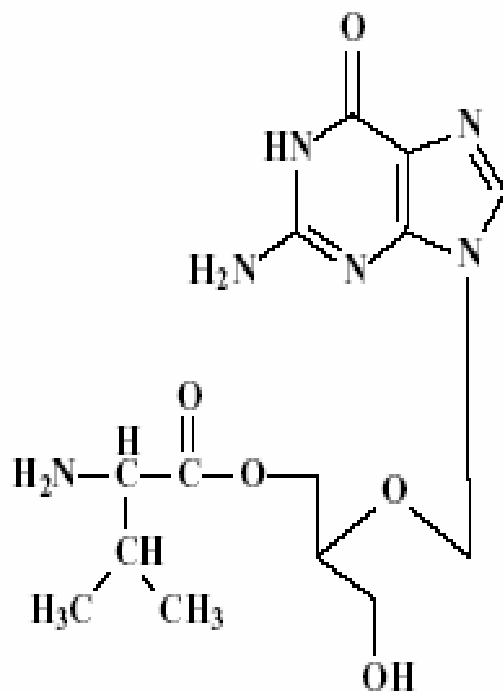
Brivudin

HSV, VZV, ve diğer herpesviruslara etkilidir.

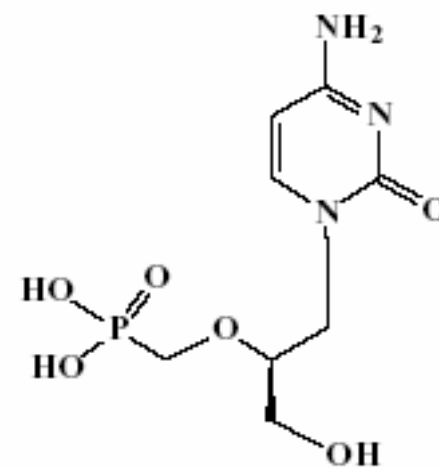
Scheme 8. Mechanism of antiviral action of BVDU. Following uptake by the (virus-infected) cells, BVDU is phosphorylated by the virus-encoded thymidine kinase (TK) to the 5'-monophosphate (BVDU-MP) and 5'-diphosphate (BVDU-DP), and further onto the 5'-triphosphate (BVDU-TP) by cellular kinases, i.e. nucleoside 5'-diphosphate (NDP) kinase. BVDU-TP can act as a competitive inhibitor/alternative substrate of the viral DNA polymerase, and as a substrate it can be incorporated internally (via internucleotide linkages) into the (growing) DNA chain (after [De Clercq, 2002b](#)).



CMV inhibitörleri



Valganciclovir



Cidofovir

Valgansiklovir

- Gansiklovir+ valin esteri
- Yalnızca CMV infeksiyonlarında kullanılır.

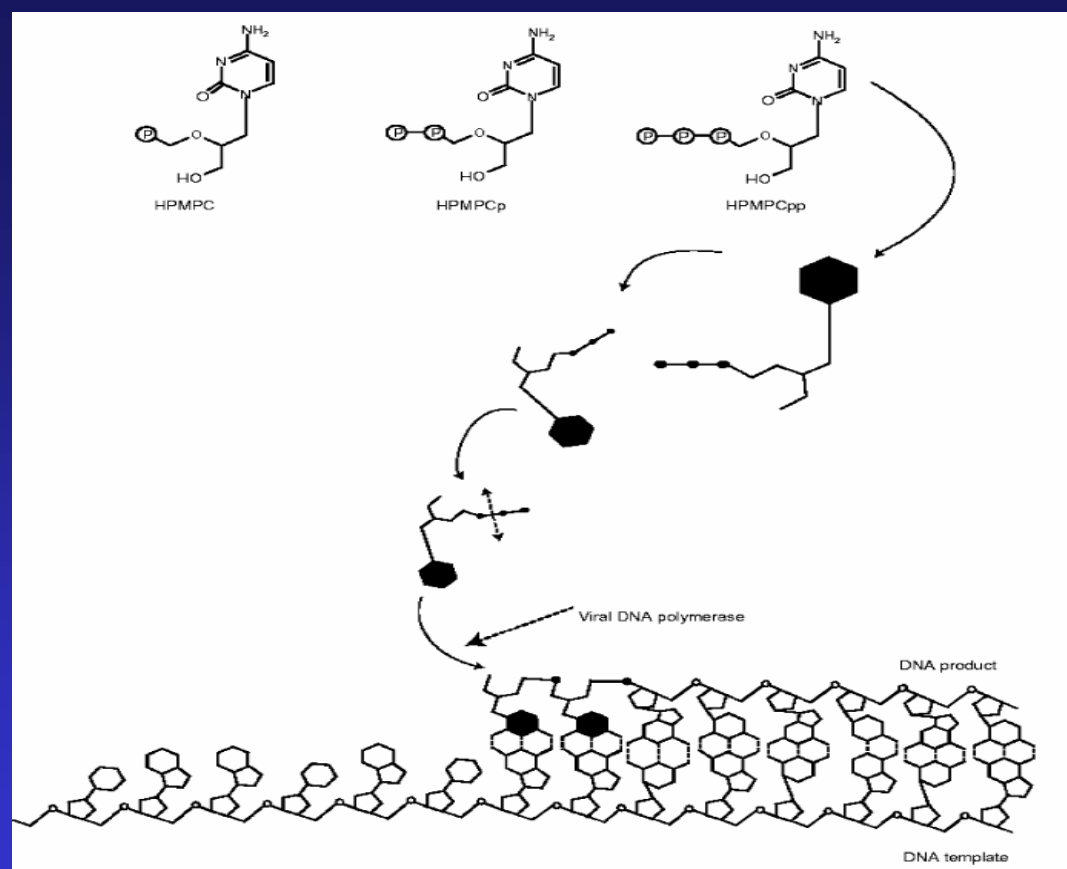
Cidofovir

Herpesviruslara (HSV1, HSV2, VZV, CMV), papilloma virusa, Adenovirusa, Poxvirusa etkili)

Fomivirsen

Özellikle CMV infeksiyonlarında etkili
CMV’Nin erken mRNA gelişimini önleyerek etkili olur.
Özellikle CMV retinitinde intraoküler

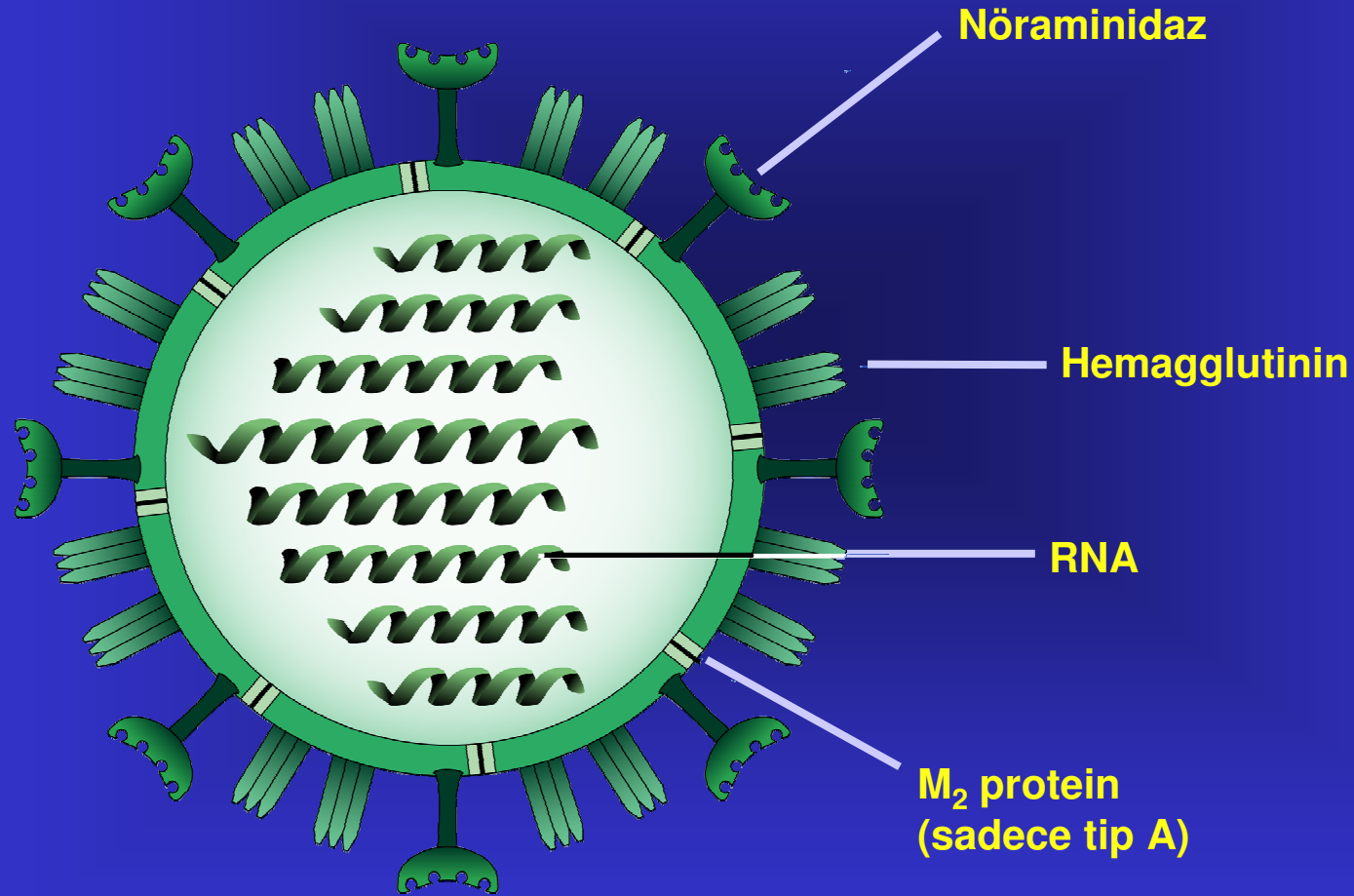
Scheme 9. Mechanism of antiviral action of cidofovir (HPMPC). HPMPC needs to be phosphorylated, in two steps, to the diphosphate form before it interferes, as chain terminator (following two consecutive incorporations in the case of CMV) with the DNA polymerase reaction (after [De Clercq, 2003a](#)).



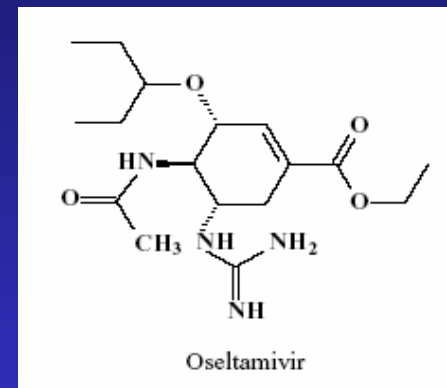
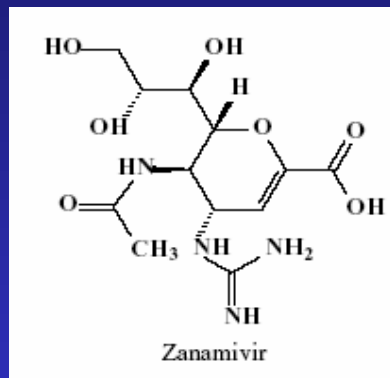
Nöraminidaz İnhibitörleri

İnfluenza(Grip) Virusu

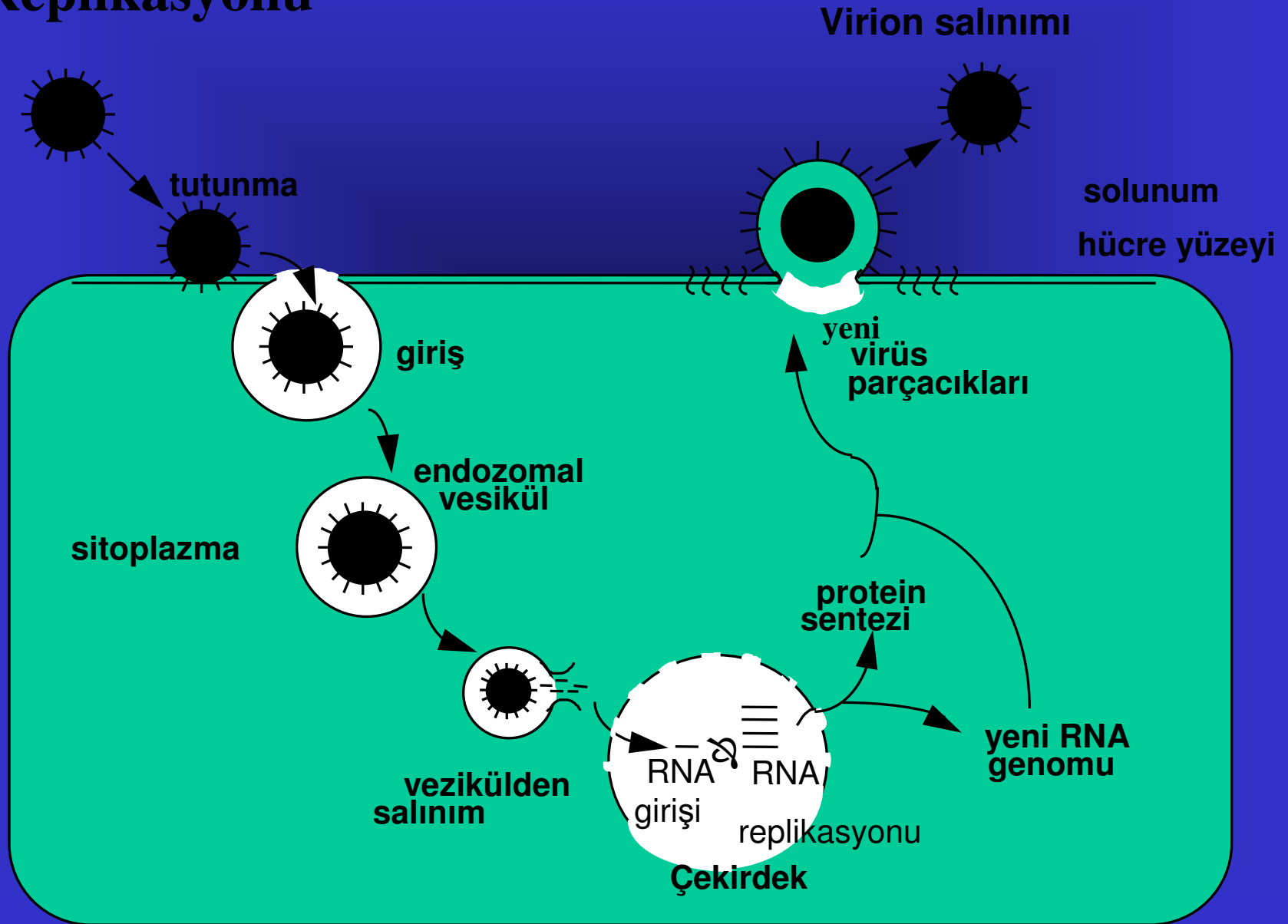
Yüzey Proteinleri



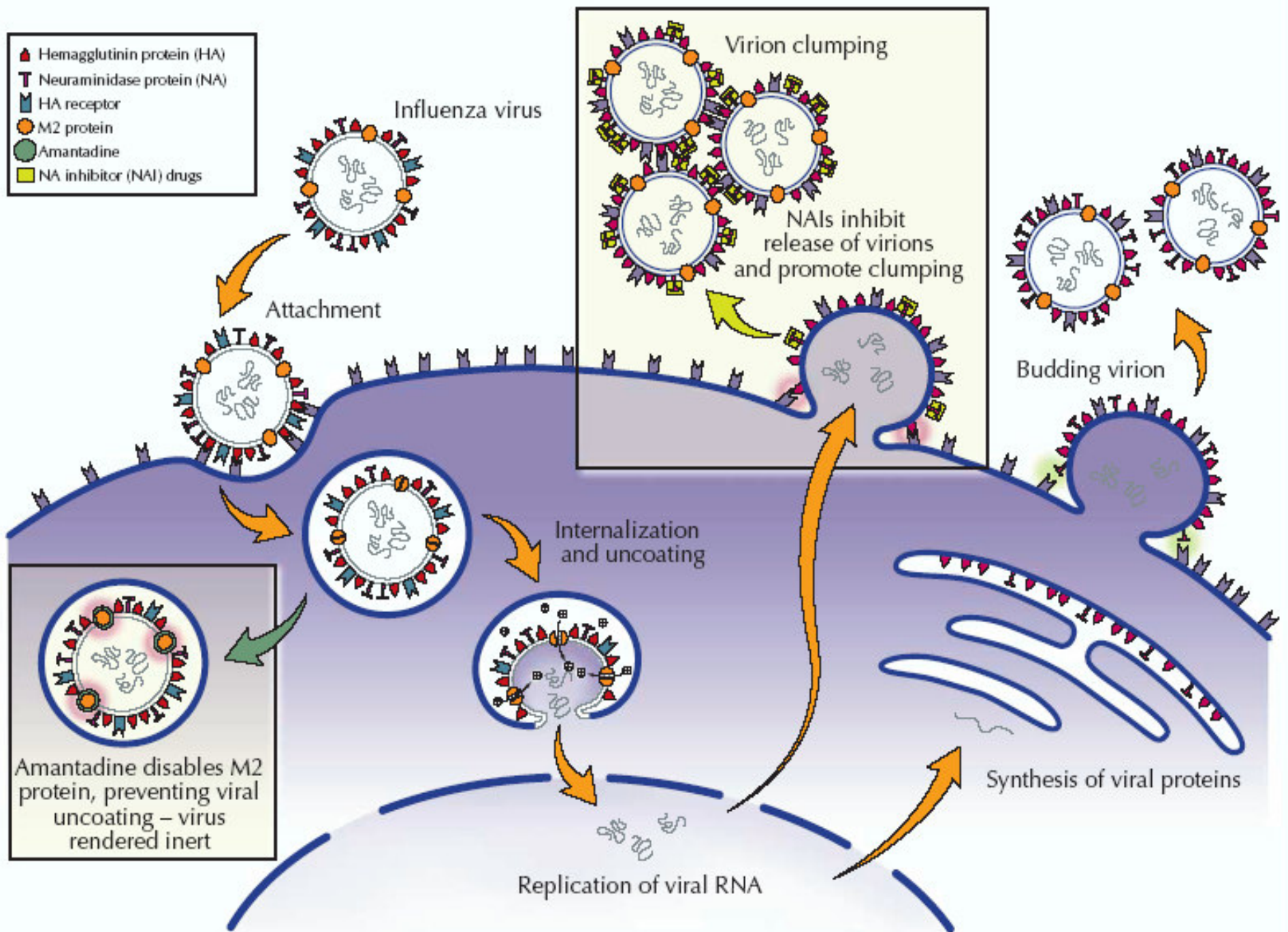
Nöraminidaz İnhibitörleri



İnfluenza A ve B'nin Replikasyonu



- ▲ Hemagglutinin protein (HA)
- T Neuraminidase protein (NA)
- HA receptor
- M2 protein
- Amantadine
- NA inhibitor (NAI) drugs



Zanamivir (GG167)

Sistemik biyoyararlanım % 4-17

İnhalasyonu takiben ilacın % 78'i orofarinkste depolanır

Ancak %15'i trakeabronşiyal yol ile akciğerlere ulaşır.

**İnhale edilen ilacın %10-20 arasında olması
biyoyararlanım açısından yeterlidir.**

Plazma proteinlerine kısıtlı bağlanma

(<% 10)

Böbrekten hızlı atılım

Böbrekten değişmeden atılır.

Plazma yarılanma ömrü bilinmemektedir.

Zanamivir İstenmeyen Etkileri

Plasebo ile kıyaslandığında zanamivire bağlı istenmeyen etkiler %5↓

Üst solunuma ait şikayetler ön plandadır!

Gastrointestinal sisteme ait şikayetler

Lokal iritasyonlar

Zanamivir kullanım indikasyonları

7 yaş ve üzeri çocuk ve erişkinlerde akut başlangıçlı, komplike olmamış influenza A and B virus infeksiyonlarının tedavisinde, semptomların başladığı ilk 2 gün içinde başlama

Bazı hastalarda bronkospazm ve solunum kapasitesinde azalma rapor edilmiştir.

Buna karşın bir çalışmada astımlı ve KOAH' lı grip geçiren hastalarda zanamivir kullanımının solunum yolu direncini artırmadığı gösterilmiştir*.

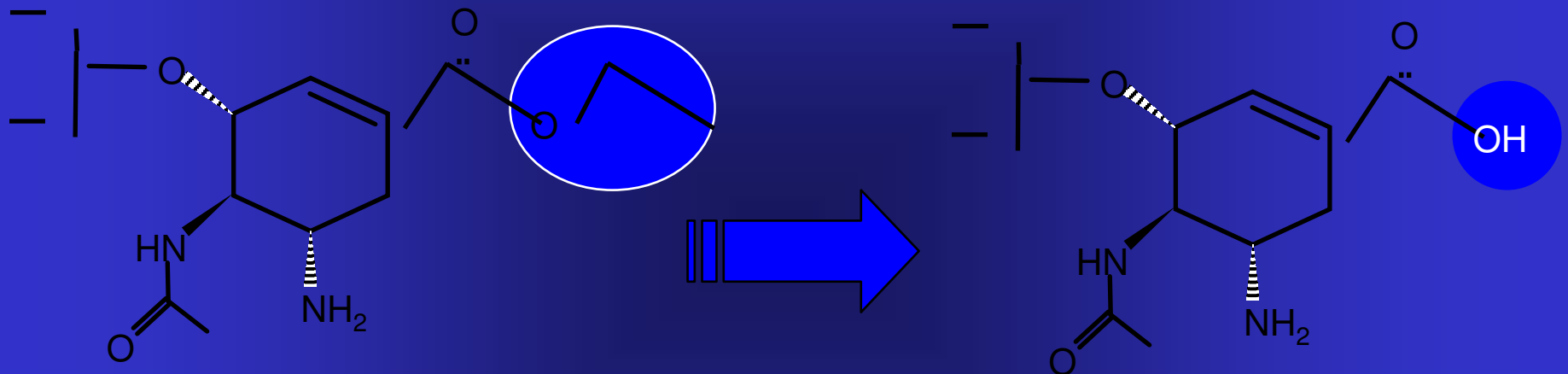
Astım /KOAH hastalarında Zanamavir dikkatli kullanılmalıdır!!.

*Murphy KR, et al. *Clin Drug Invest* 2000;20:337-49.

Zanamivir

- **Doz günde 10 mg 2 kez inhalasyon, tedavi süresi 5 gün**
- **İnfluenza'nın semptomatik seyrini ortalama 1-2.5 gün azaltır.**

Oseltamivir



Oseltamivir

**Oseltamivir
karboksilat**

Nöraminik asit bileşiği (siyalik asid analoğu)

Oseltamivir

Serum yarı ömrü

Prodruk 1-3 saat

Aktif drog 6-10 saat

Sinus, orta kulak, AC konsantrasyonları en az plazma kadar veya daha yüksektir

Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaz

Oseltamivir

Biyoyararlanımı % 80 (Gıdalar etkilemez)

Hızla aktif droga (GS4071-O.karboksilat) dönüşür

**Oral alınan dozun $\geq$ % 75'i hepatik esterazlar tarafından
aktif hale dönüştürülür**

Aktif drog tüm infeksiyon sahasına iyi dağılır

Sitokrom p450 tarafından metabolize edilmez

> % 99 idrarla atılır

Oseltamivir

**Bir yaş ve üzerindeki çocuk ve erişkinlerde kullanılabilir.
Semptomların başladığı ilk 2 gün içinde kullanılmalıdır.**

Oseltamivir

Semptomların başladığı ilk 36 saat içinde tedaviye başlanması ile hastalık süresinde kısalma yaklaşık % 30 oranında

İlk 24 saatte başlanırsa oran % 40

Hastalığın şiddetinde %40' a varan azalma

Bronşit ve sinüzit gibi komplikasyonlarda

% 50'ye varan azalma

Semptomların başladığı ilk saatlerde başlanırsa tedaviden daha fazla fayda görülebilir.

Oseltamivir

**Temas sonrası 75 mg/gün ≥ 7 gün
(ilk 2 günde başlamak koşulu ile)**

Mevsimsel salgın varsa 75 mg/gün

**Kreatinin klirensi 10-30 ml/dak ise gün aşırı
verilmelidir.**

Prenilasyon inhibitörleri

Lipid değişimindeki translasyon sonrası bir işlemdir. Bu işlem, mevalonik asitten türemiş ya farnestil (15 karbon), ya da geranilgeranil (20 karbon) prenil lipidlerinin proteinlerin C-terminaline yakın veya sistein kalıntısına kovalent bağla eklenmesi işlemidir. Bu reaksiyonlar sırası ile protein farnestiltransferaz ve protein geranilgeranil transferaz ile katalize olur.

FTaz veya GGTaz için karakteristik bir substrat var; CXXX (C__sistein, X ise proteinlerin C terminalindeki son üç aminoasitten birini temsil etmektedir). Prenilasyonun etkisi değişen proteinlerin membran birleşmesini kolaylaştırmaktır. Prenilasyon aynı zamanda protein-protein etkileşiminde de önemli rol oynar.

Özellikle Hepatit D virusu infeksiyonlarında