

PROFILAKSA I TERAPIJA VIRUSNIH BOLESTI

Mr ph Stajić Jelena

- U mere specifične profilakse i terapije virusnih bolesti čoveka spadaju : pasivna i aktivna imunizacija i primena antivirusnih sredstava (interferona i antivirusnih hemioterapeutika).

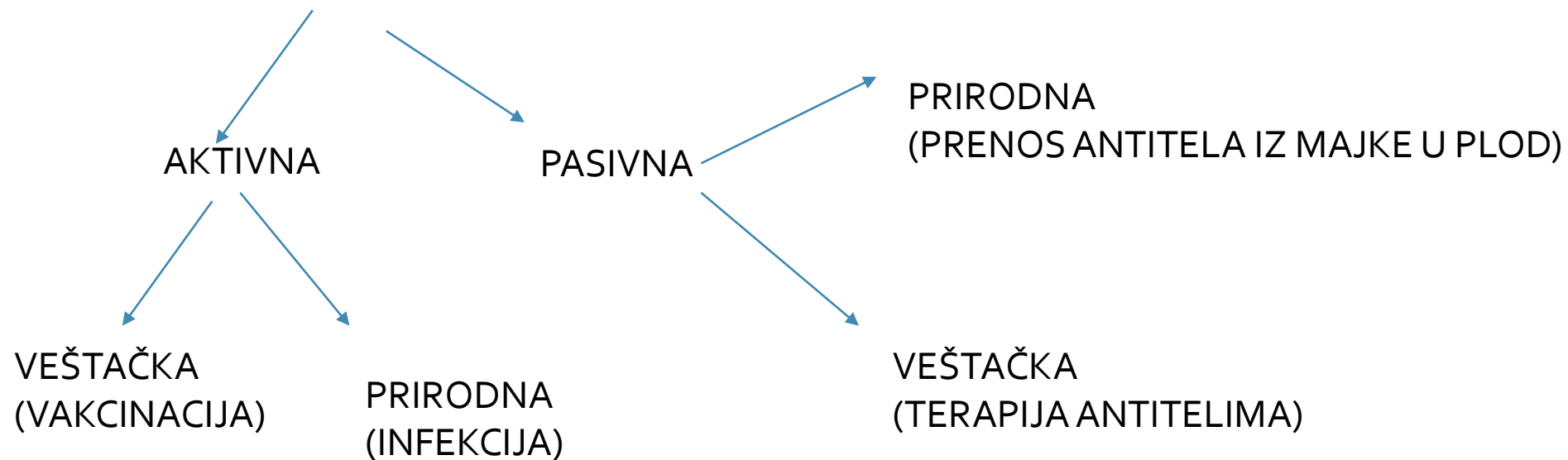
- **Pasivna imunizacija**

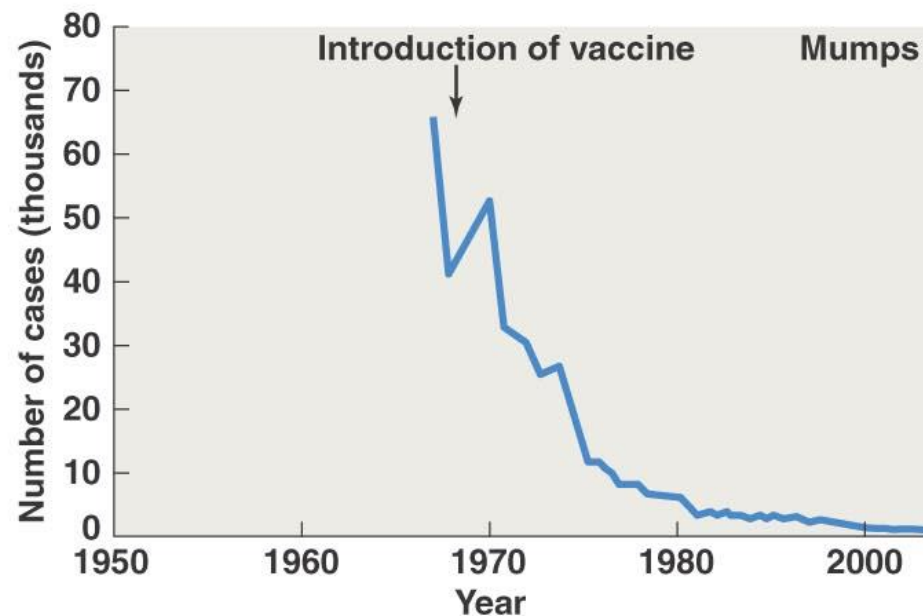
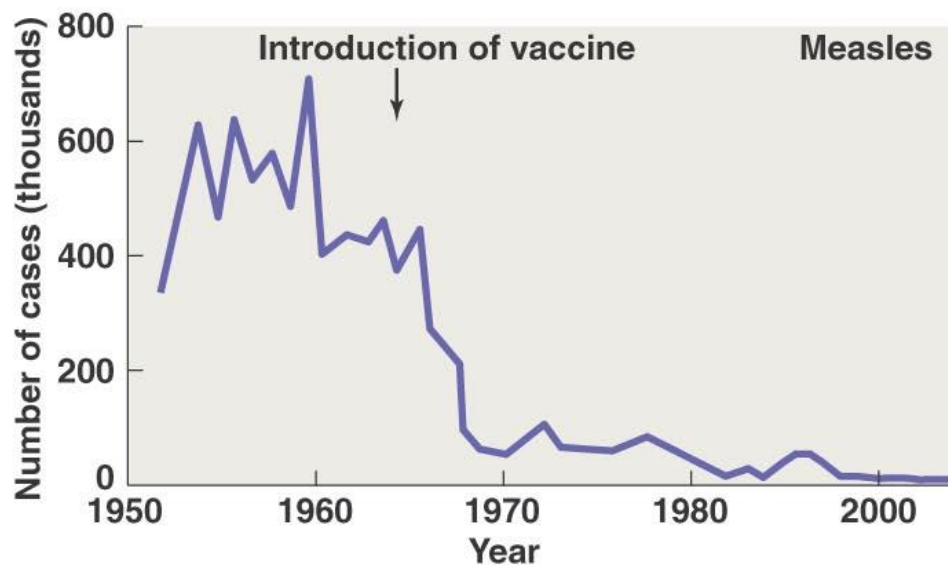
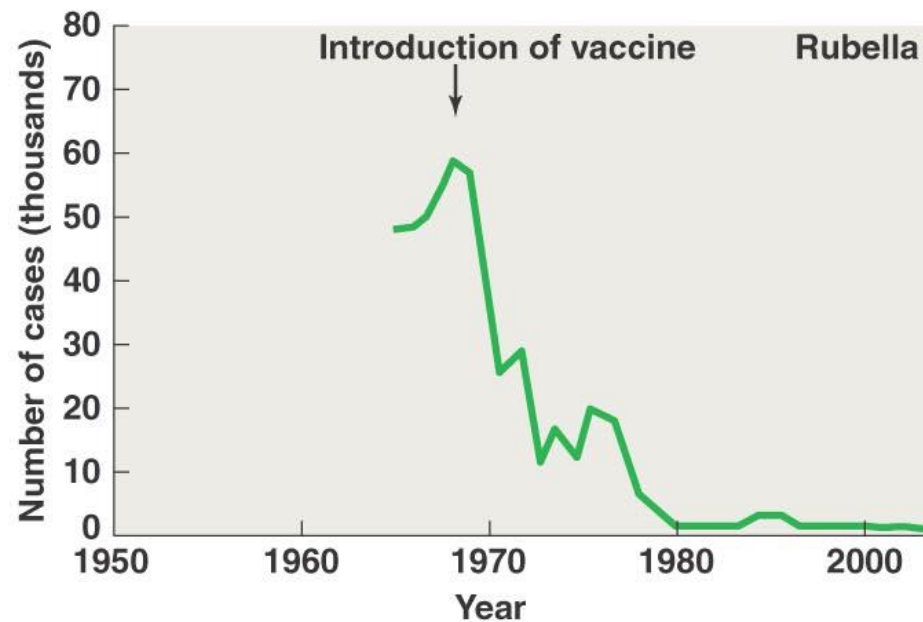
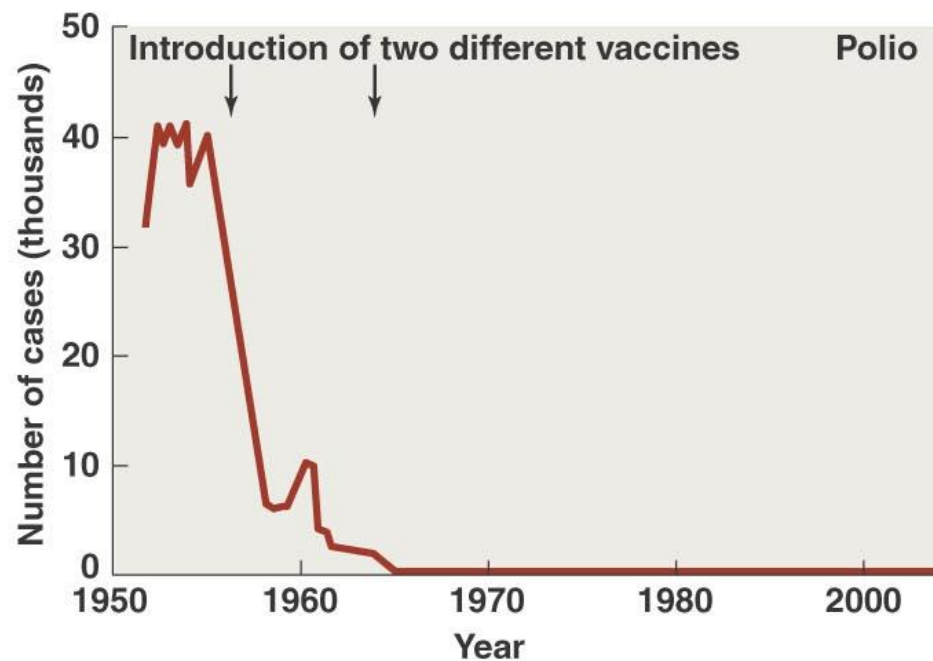
- Pasivni imunitet se može postići prenošenjem specifičnih antivirusnih antitela ili ćelija senzibilisanih na specifični antigen. Kod virusnih bolesti u kliničkoj praksi se koristi samo veštačko unošenje antitela. Pasivna imunizacija obezbeđuje brzu zaštitu što se postiže davanjem većih količina gotovih antitela.
- Nedostatak je:
 1. Ograničenost samo na određene indikacije
 2. Posledica je relativno kratkog efekta (pogotovo kod davanja heterolognih antitela)
 3. Mogućnost nastanka alergijskih reakcija rane preosetljivosti (serumska bolest, anafilaksija) kod aplikacije heterolognih seruma.

- **AKTIVNA IMUNIZACIJA**

- Imunitet kod virusnih infekcija nastaje kao posledica imunog odgovora na specifične antigene koji se nalaze na površini virusnih čestica, ili na površini virusom inficiranih ćelija.
- Vakcinacija kao postupak veštačkog izazivanja stanja aktivnog imuniteta protiv bolesti ima poseban značaj u virusologiji.
- Svojstva vakcine treba biti prilagođena patogenezu virusne infekcije i teži se da se postigne isti tip imuniteta koji se javlja u prirodnoj infekciji određenim virusom.
- Imunitet na mukozama ima značaj kod virusa koji se razmnožavaju isključivo u njima (virus influenzae, rinovirusi, rotavirusi), dok virusi koji u toku svog širenja daju viremiju dovode do formiranja serumski antitela i celularnog tipa imuniteta.
- Prirodna manifestna virusna infekcija nema uvek kao posledicu potpunu zaštitu organizma od kasnije infekcije istim virusom.
- **Imunizacija je jedna od najefektivnijih i najefikasnijih mera primarne prevencije!!!**
- Imunizacija je među najbezbednijim savremenim medicinskim intervencijama
- Vakcine se lako i bezbedno primenjuju
- Biti imunizovan je daleko bezbednije nego rizikovati infekciju ili bolest

•IMUNIZACIJA





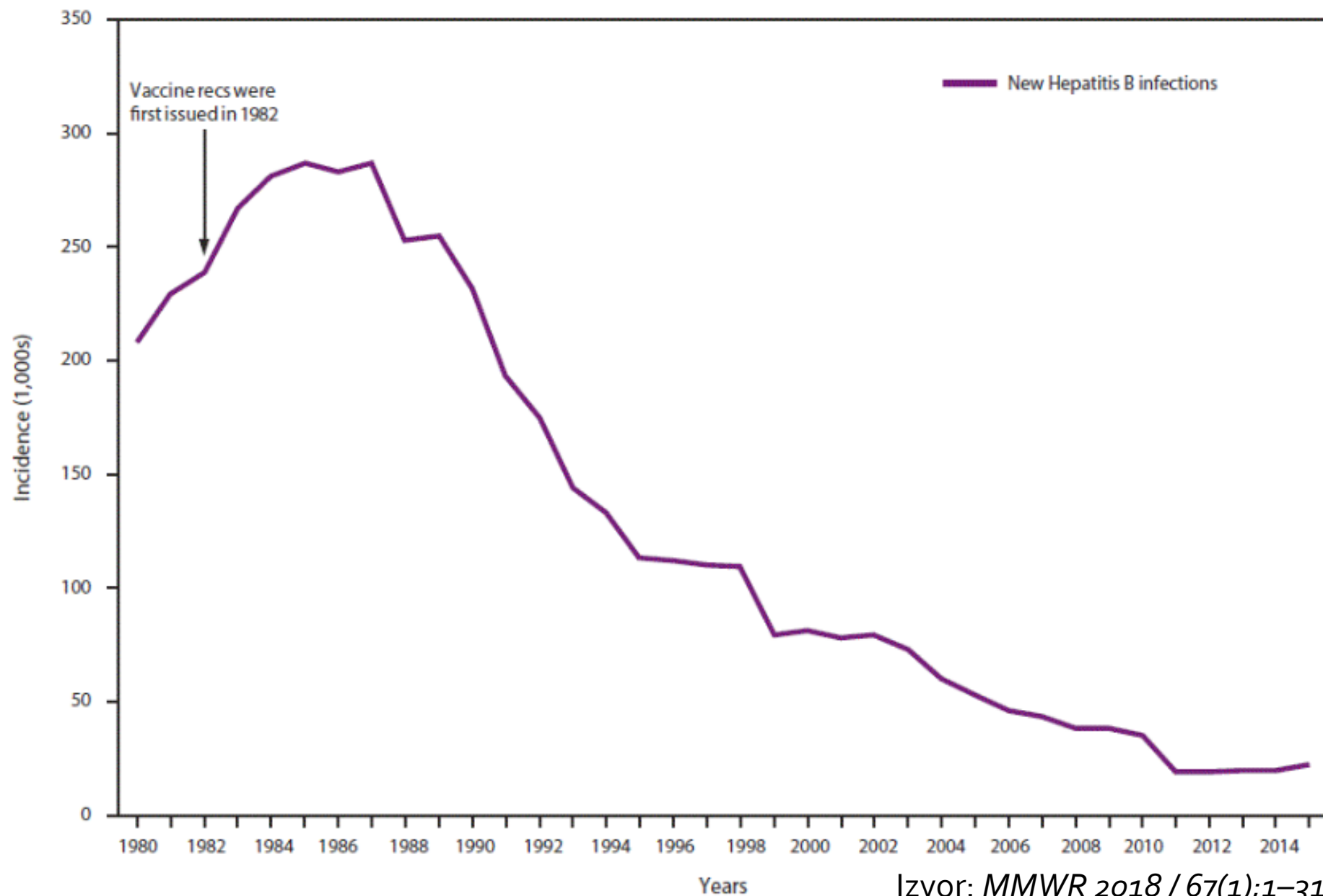
EFEKTI IMUNIZACIJE

Rezultati sprovedenih imunizacija (%), Srbija, 2007-2017.

Сprovedена имунизација	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
DTP3/DTaP/IPV/Hib вакцинација	98	98	97	97	98	96	97	95	95	94	95
OPV3/DTaP/IPV/Hib вакцинација	98	98	97	97	98	94	97	95	95	94	95
MMR вакцинација	97	96	96	96	97	90	93	86	84	81	85
HB вакцинација 1. г.	94	94	95	95	96	93	93	94	92	91	92
HB вакцинација 12. г.	80	78	62	76	87	83	74	78	73	64	69
Hib/DTaP/IPV/Hib вакцинација	91	97	96	97	97	91	95	95	94	94	95

Извор података: Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут”

EFEKTIVNOST VAKCINE U PREVENCIJI HEPATITISA B



• INTERFERON U ANTIVIRUSNOJ TERAPIJI I PROFILAKSI

- Interferon je proizvod ćelije a ne virusa! Deluje na ćelije a ne na viruse.
- U normalnim uslovima interferon se ne nalazi u ćeliji.
- Informacije za sintezu interferona nalaze se u DNK ćelijskog jedra (genomu ćelije) a ne u genomu virusa.
- Postoje 4 vrste interferona koji se razlikuju po nekim osobinama i vrstama ćelija u kojima se sintetišu:

- | | |
|--------------------|---------------------|
| 1. Alfa interferon | 3. Omega interferon |
| 2. Beta interferon | 4. Gama interferon |

- Alfa interferon je leukocitni interferon i nastaje u leukocitima koji su inficirani virusom.
- Beta interferon je fibroblastni interferon. Stvaraju ga fibroblasti i druge ćelije koje su stimulisane virusom, dvolančanom RNK, endotoksinom bakterija i drugim mikroorganizmima.
- Gama interferon je imuni interferon.

Tipovi interferona se razlikuju po strukturi aminokiselina, relativnoj molekulskoj masi, vrsti ćelija koje ih proizvode, raznim induktorima koji podstiču njihovu sekreciju i po efektima njihovog delovanja.

- Svi interferoni poseduju antivirusna i regulatorna svojstva u odnosu na ćelije.

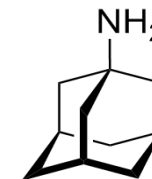
Interferon predstavlja prvu liniju odbrane organizma od virusne infekcije

- Interferon je specifičan za ćeliju odnosno organizam u kom je nastao, a ne za virus koji je izazvao njegovu sintezu.

HEMIOTERAPIJA I HEMIOPROFILAKSA VIRUSNIH BOLESTI

- Antibiotici ne deluju na viruse.
- Razvoj antivirusnih sredstava i njihova primena tekli su sporo jer su hemioterapeutici koji su mogli da zaustave razmnožavanje virusa bili toksični i za ćelije domaćina.
- Ispitivanje antivirusnih lekova mora da otkrije ne samo njihov antivirusni učinak, nego i njihovu toksičnost, teratogenost, onkogenost kao i mogućnost pojave otpornih mutanata virusa prema leku.
- Takva ispitivanja se vrše na laboratorijskim životinjama, kulturama ćelija i embrionisanim jajima a zatim se dobijeni rezultati upotpunjuju, potvrđuju i kompletiraju kontrolisanim kliničkim ispitivanjima na dobrovoljcima.
- Istraživanja su pokazala da svi lekovi koji su se dosad primenjivali u antivirusnoj hemioterapiji i hemioprolifaksi deluju kao selektivni inhibitori određene faze u toku razmnožavanja virusa. Nijedan od njih ne pokazuje direktno dejstvo na samu virusnu česticu.
- Za sada ne postoje efikasni lekovi koji bi delovali na virus u fazi latencije, što je veoma značajno za određene viruse.

ANTIVIRUSNI LEKOVI ODOBRENI ZA UPOTREBU U HUMANOJ MEDICINI



ADAMANTANI

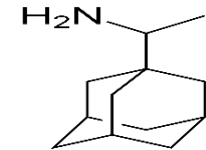
- Najznačajniji adamantanski lekovi koji se koriste u kliničkoj virusologiji su **Amantadin i Rimantadin**

AMANTADIN

- Amantadin ako se primeni u ranoj fazi infekcije najbolje deluje na virus influenzae A. U velikim koncentracijama pokazuje inhibitorni učinak na relativno širok spektar virusa: na virus influenzae A i B, na neke paramyxoviruse, arenaviruse, na virus rubellae.
- Posle oralnog davanja amantadina, maksimalna koncentracija u plazmi postiže se za 2-4 časa. Izlučuje se urinom nepromenjeno (više od 90%). Dovoljna terapijska koncentracija postiže se u plućima, nazalnoj sluzi, salivi i cerebrospinalnom likvoru.
- Obično se daje per oralno 100-200 mg dnevno podeljeno u dve doze. Lečenje treba primenjivati 5-10 dana. Zadovoljavajući efekat postiže se ako se primeni u toku 48 sati od pojave simptoma. Kod starijih osoba koncentracija može biti do 50 % viša. Kada se primenjuje intranazalno u obliku spreja, toksičnost je neznatna.
- Najčešća neželjena dejstva su znaci toksičnosti za centralni nervni sistem-nervoza, nesanica, otežana koncentracija, retko konvulzije i stanje delirijuma

RIMANTADIN

Ima malo širi spektar antivirusnog delovanja i ima inhibitorni efekat prema virusu influenzae. Dobro se apsorbuje posle oralnog davanja; sporije se eliminiše i postiže nešto niže koncentracije u plazmi. Daje se peroralno 200 mg dnevno.



TIOSEMIKARBAZON

- N-metilsatin-beta tiosemikarbazon se koristio u Indiji i Pakistanu profilaktički protiv infekcije virusom varirole-davan je preventivno osobama koje su bile u kontaktu sa obolelima , 1-2 dana nakon kontakta. Dobre rezultate davao je i u terapiji varirole i vakcinije.

HALOGENIZOVANI PIRIMIDINI I HALOGENIZOVANI DEOKSIURIDINI

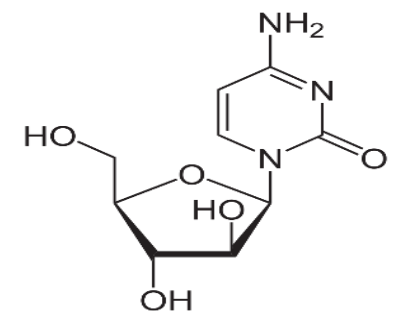
- S obzirom na značaj nukleinskih kiselina u razmnožavanju virusa pokušalo se da se jedinjenja slična po strukturi, veličini i obliku purinskim i pirimidinskim nukleozidima upotrebe u hemioterapiji virusnih bolesti. Ova jedinjenja su antimetaboliti jer zamenjuju purinske i pirimidinske baze u lancu virusne DNK pa takav lanac ne može da kodira sintezu strukturnih proteina i drugih sastavnih delova virusa.
- Tako su sintetisani halogenizovani pirimidini koji su dobijeni zamenom vodonika u uracilu i zamenom metil grupe u timinu halogenim elementom bromom, jodom ili fluorom.

- Jodo deoksiurin IDU , 5-jodo-2 deoksiuridin IUDR je korišćen kao lek za tumore ali je dokazano da može da inhibiše razmnožavanje DNK virusa naročito herpes simplex, varicella zoster i cytomegalovirusa.
- Jododeoksiurin je toksičan i deluje na ćelijsku DNK u manjoj meri nego na virusnu DNK pa se IUDR upotrebljava jedino za lokalnu primenu najčešće kod herpesnog keratitisa a ređe kod herpes labialisa.
- Analogi timina su i 5-bromo-2-deoksiuridin (BUDR) i trifluorotimidin
- Trifluorotimidin je fluorisani pirimidin antivirusnog delovanja na herpes viruse. Upotrebljava se za lečenje keratitisa i kornealnih ulceracija izazvanih herpes simplex virusom.
- Svi ovi preparati se koriste samo lokalno.

Arabinozidi

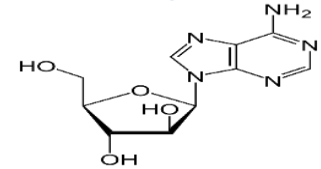
• Citarabin

- Analog je pirimidina, toksičan je, na laboratorijskim životinjama je dokazano da ima teratogeno delovanje. S obzirom da nije dao zadovoljavajuće efekte u lečenju sistemskih virusnih infekcija, davao se samo lokalno.



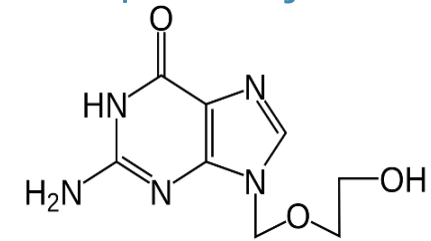
VIDARABIN

- Analog je purina, deluje na sve humane herpes viruse, naročito na herpes simplex i varicella-zoster virus. Posle iv davanja njegov polужivot u plazmi je 3-4 časa; 60% doze se izlučuje urinom. Ima teratogena svojstva, mutagena i kancerogena svojstva.
- Kontraindikovano kod dece i trudnica
- Najčešće neželjeni efekti: gastrointestinalne tegobe (muka, proliv, povraćanje), neurološke smetnje (tremor, parestezija, ataksija, konvulzije).
- Davao se isključivo intravenski, pri čemu su se morale uzimati velike količine tečnosti pa se nije mogao davati bolesnicima sa edemom mozga, encefalitisom i srčanom dekompenzacijom i dovodio je do poremećaja u krvnoj slici (pancitopenije) i hromozomskih poremećaja.
- Aciklovir je potisnuo vidarabin, ali pojava herpes simplex virusa tip 2 rezistentnih na aciklovir ponovo je uvela vidarabin u terapiju.



ACIKLOVIR

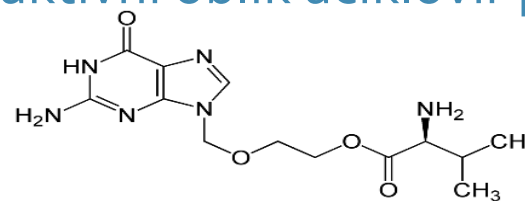
- Guanozinski je analog
- Najjaču aktivnost pokazuje protiv herpes virusa, pogotovo protiv herpes simplex i varicella zoster virusa, a nešto slabije deluje na Epstein-Barr i cytomegalovirus.
- Za njegovu aktivaciju je potreban specifični virusni enzim timidin-kinaza.
- Lek se može dati oralno, lokalno ili parenteralno. Parenteralnim davanjem postiže se znatno bolji efekat. Ekskrecija se vrši preko bubrega.



- Najvažniji toksični efekat aciklovira je poremećaj funkcije bubrega, a ređe su neurološke nuspojave. O kancerogenom svojstvu leka nema podataka.
- Prolazi kroz placentu pa se ne preporučuje njegovo davanje u trudnoći, mada na životinjama teratogeni efekat nije dokazan.
- Danas je jedan od najsavremenijih lekova u terapiji herpes virusnih infekcija i ima vrlo široku primenu.
- Lek je izbora za HSV encefalitis. najviše se primenjuje u lečenju genitalnog herpesa.
- Najefikasnija je intravenska primena u dozi od 5mg/kg 3 puta dnevno, 15 dana, kao i 5% mast lokalno 7 dana i 200 mg peroralno 5 puta dnevno 5 dana.
- Lečenje varicella i herpes zoster infekcija: 800 mg aciklovira treba uzimati 5 puta dnevno u intervalima od oko 4 sata, uz izostavljanje noćne doze. Lečenje treba da traje 7 dana.
- Primenjuje se i u profilaksi i lečenju mukokutanih HSV infekcija kod imunosupresivnih bolesnika . U lečenju infektivne mononukleoze nije pokazao zadovoljavajuće efekte.

VALACIKLOVIR

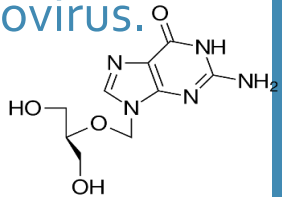
- Predstavlja prolek aciklovira. Metabolički se hidrolizuje u svoj aktivni oblik aciklovir posle peroralne primene.



- Terapijske indikacije:
- herpes zoster: 1 gr tri puta dnevno 7 dana
- Herpes genitalis :500 mg dva puta dnevno , 5 dana
- Neželjena dejstva su retka

GANCIKLOVIR

- Po strukturi je sličan acikloviru. Analog je guanozina. Najboje deluje na herpes simplex i cytomegalovirus. Najviše se koristi u terapiji infekcija cytomegalovirusom.
- Daje se intravenski. Maksimalna koncentracija u likvoru je oko 8 puta manja od one u plazmi.
- Kao toksični efekat česta je reverzibilna neutropenija i trombocitopenija a ređe dovodi do hepatotoksičnosti i neurotoksičnosti
- Ganciklovir dovodi do ozbiljnih neželjenih efekata, kao što su depresija kostne srži, leukopenija, neutropenija, trombocitopenija i poremećaji funkcije bubrega i konvulzije. Posедује i kancerogeni potencijal. Iz tog razloga se koristi kod imunokompromitovanih pacijenata, kojima su ozbiljno ugroženi život ili vid.
- Zbog toksičnih efekata terapijske indikacije su ograničene samo na teške i život opasne citomegalovirusne infekcije, obično kod imunodeficitarnih osoba.
- Najbolje efekte pokazao je u lečenju citomegalovirusnog retinitisa, gastrointestinalnih infekcija i pneumonija obolelih od AIDS-a. Doziranje 5 mg/kg, dva puta dnevno 14 dana, a zatim 7,5-10 mg/kg 5 puta nedeljno, produženo održavanje.

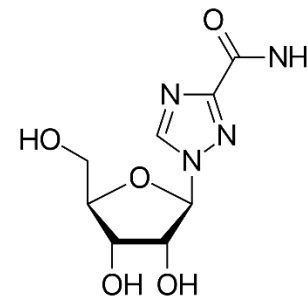


PENCIKLOVIR-FAMCIKLOVIR

- Famciklovir je 6-deoksi diacetil ester Penciklovira, koji biva deacetilizovan i oksigenizovan prelazeći u Penciklovir koji je efikasan protiv HSV tip 1 i 2, varicella-zoster i Epstein Barr virusa, dok je efekat na cytomegalovirus slabiji.
- Vrlo brzo posle peroralnog uzimanja Famciklovira dostiže se maksimalna koncentracija u serumu.
- Neželjena dejstva koja se mogu javiti su glavobolja, muka, povraćanje i proliv. Penciklovir se može davati parenteralno, ali pošto postoje i drugi lekovi protiv herpes virusa koji se daju parenteralno, veću kliničku primenu ima njegova oralna forma Famciklovir.

RIBAVIRIN

- Ima širok spektar delovanja jer deluje na mnoge DNK i RNK viruse.
- Deluje na: Arenaviridae, Coronaviridae, Bunyaviridae, Paramyxoviridae, Picornaviridae, Poxviridae, Hepadnaviridae, Herpesviridae, RS viruse, virus morbilla, influenzae A i B virus, virus parainfluenzae, virus hepatitis B i C, HIV, virus groznice Lassa.
- Prednost je široki spektar na DNK i RNK viruse i odsustvo rezistencije na lek tokom njegove primene.
- Primenjuje se intravenski, oralno ili kao aerosol



- Primenjuje se u zavisnosti od indikacije u dozama 800-1200 mg dnevno, peroralno, u toku 3-10 dana. Za RSV daje se 6gr dnevno u obliku aerosola, 3-7 dana.
- Kontraindikacije su teška bubrežna oštećenja, hematološke diskrazije, trudnoća.
- Najvažniji toksični efekat nakon sistemske primene je anemija sa hiperbilirubinemijom indirektnog tipa.
- U toku ispitivanja leka zapažena je njegova gonadotoksičnost, teratogenost (kod glodara), embriotoksičnost, mutagenost.

FOSFONORMAT (FOSKARNET, PFA)

- Daje se isključivo intravenski(ređe lokalno u vidu 3% masti), ne može se davati per os zbog visoko alkalnog pH. Oko 30% doze se akumulira u kostima, a ostatak se nepromenjen izlučuje urinom.
- Najčešći neželjeni efekat je nefrotoksičnost.
- Lek je izbora u terapiji infekcija herpes virusima rezistentnim na aciklovir i srodne lekove.
- Za lečenje HSV i VZV infekcije primenjuje se u dozi 40mg/kg tri puta dnevno tokom 10 dana, a za lečenje CMV retinitisa 60mg/kg tri puta dnevno 14 dana.
- Za lečenje rekurentnog labijalnog i genitalnog herpesa se primenjuje lokalno u obliku 3% masti.

LEKOVI PROTIV RETROVIRUSA

- Najznačajniji zadatak antivirusne terapije je postići uspeh u lečenju HIV-a.
- Najširi spektar antivirusnih supstanci razvijen je za lečenje AIDS-A:
 1. Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (Zidovudin, Dideoksicitidin, Didanozin, Stavudin, Lamivudin, Abacavir..)
 2. Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (Nevirapin, Delaviridin, Efavirenz,...)
 3. Inhibitozi proteaze (Saquinavir, Indinavir, Ritonavir, Nelfinavir, Amprenavir)
 4. Inhibitori fuzije (Enfirtutimide)

1. NUKLEOZIDNI INHIBITORI REVERZNE TRANSKRIPTAZE

ZIDOVUDIN (azidotimidin, AZT)

- Aktivan je protiv mnogih retrovirusa i prvi je lek čije je delovanje protiv HIV1 virusa klinički potvrđeno. Inhibiše reverznu transkriptazu.
- Zapažene su pojave rezistencije na lek kod bolesnika kojima je davan duže od 6 meseci.
- Ne deluje na virus herpes simplex tip 1 i 2, niti na varicella zoster. Pokazao je izvestan efekat na Epstein Barr virus.
- Primenu je se oralno. Metaboliše se glukuronidacijom uglavnom. Inhibitori glukuronidacije mogu produžiti poluživot leka u plazmi.
- Dobro prolazi hematoencefalnu barijeru.
- Toksični efekti su delovanje na kostnu srž pa može nastati mikrocitna anemija i granulocitopenija a retko pancitopenija.

DIDEOKSICITIDIN ILI DDC, ZALCITABINE

- Posle peroralne primene dobro se resorbuje, otporan je na dezaminaze, relativno je netoksičan.
- Neželjena dejstva:
- Dovodi do teške periferne neuropatije tipa radikularne lezije naročito na donjim delovima nogu, koja se manifestuje parestezijama i bolovima. Ređe se javljaju aftozne promene u ustima, gingivostomatitis i pankreatitis. Nema toksičnog efekta na kostnu srž.

DIDEOKSIINOZIN, DDI, DIDANOZIN

- Nije mijelotoksičan. Toksični efekti su pojava pankreatitisa, periferne neuropatije, dijareja, anemija i trombocitopenija.

STAVUDIN

- Deluje na zidovudin osetljive i zidovudin rezistentne sojeve. Peroralna primena.
- Neželjena dejstva -periferna neuropatija. Farmakološki je antagonist sa AZT.

LAMIVUDINE (3TC, EPIVIR)

- Upotrebljava se za lečenje AIDS-A-a u monoterapiji i u kombinaciji sa AZT. Može se primenjivati u kombinaciji sa Zidovudinom, Saquinavirom i Nevirapinom. Pokazao je i pozitivne efekte u lečenju hepatitisa B.

ABACAVIR

- Analog je gvanozina

2. NENUKLEOZIDNI INIBITORI REVERZNE TRANSKRIPTAZE

NEVIRAPIN je nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze. Može se primenjivati kao monoterapija. Nuspojave se manifestuju ospom, povišenom temperaturom, artralgijama i malaksalošću.

DELAVIRIDIN

- Brzo stvara rezistenciju kada se primeni kao monoterapija. Ospa je najčešća nuspojava.

3. INHIBITORI PROTEAZE

SAQUINAVIR (FORTOVASE, INVIRASE)

- Slabo se resorbuje i treba ga primenjivati u kombinaciji sa Ritonavirom i drugim supstancama koje inhibišu citohrom p450. Nuspojave su mučnina, bolovi u stomaku, dijareja, glavobolja.

INDINAVIR (CRIXIVAN)

- Metaboliše se u jetri, a samo 5-12% se izlučuje putem bubrega. Štetni efekti su bilirubinemija, nefrolitijaza praćena hematuijom, retko hepatitis.

RITONAVIR (NORVIR)

- Snažan je inhibitor enzima citohroma p450. Najbolje rezultate postiže u kombinaciji sa Saquinavirom.

NELFINAVIR (VIRACEPT)

- Inhibitor je enzima citohroma p 450. Primjenjuje se kao monoterapija, ali češće u kombinaciji sa derivatima nukleozida ili Saquinavirom

AMPRENAVIR(LOPINAVIR, ATAZANAVIR)

- Upotrebljava se u kombinaciji sa drugim anti -HIV lekovima u slučaju pojave rezistencije virusa na pojedine agense.

4. INHIBITOR FUZIJE VIRUSA

ENFURTIVID se primenjuje u kombinaciji sa navedenim lekovima u slučaju pojave rezistencije na pojedine od njih.

OSTALI ANTIVIRUSNI LEKOVI

ZANAMIVIR

- Primenjuje se lokalno u obliku nazalnog spreja za lečenje influence. Njegov derivat GS 4104 primenjuje se peroralno u obliku tableta. Inhibira virusni enzim neuraminidazu svih tipova virusa influence. Mehanizam delovanja je specifičan i visoko selektivan. Na humani enzim ne deluje jer ima mnogo veći afinitet prema virusnom enzimu.

OSELTAMIVIR

- Primenjuje se peroralno. Preporučuje se kod osoba koje imaju kontraindikaciju za vakcinaciju protiv influence i postekpoziciono u porodicama i kolektivima. Mehanizam dejstva je inhibicija enzima neuraminidaze. Neophodno je početi terapiju što pre, 24-48 sati od početka simptoma gripa i završiti je posle 5 dana. Dobro se podnosi. Neželjena dejstva su retka i nespecifična.

ENVIROXIM

- Inhibiše razmnožavanje rinovirusa. Derivat je benzimidazola.

PLECONARVIL

- Noviji je lek, deluje prvenstveno na rinoviruse i ima širok spektar na picornaviruse.

ARILDON

- Testiran je za lokalno lečenje herpetičnih infekcija

UPOTREBA ANTIVIRUSNIH LEKOVA KOD AKUTNIH VIRUSNIH INFEKCIJA

1. INFEKCIJE HERPES VIRUSIMA

a) **Herpesni keratitis**

- Danas se primenjuje aciklovir, a najbolji efekti se postižu u kombinaciji sa interferonom.

b) **Herpesni encefalitis**

- najbolje se leči aciklovirom, u slučaju rezistencije virusa na ovaj lek daje se Foscarnet.

c) **Neonatalni herpes**

- Leči se aciklovirom

d) **Oralni i genitalni herpes**

- Leči se lokalno aciklovirom ako se radi o primarnom herpesu. Aciklovir se koristi za prevenciju čestih epizoda rekurentnog herpesa, ali je neefikasan u terapiji rekurentnog herpesa pa se tada primenjuje lokalno Foscarnet.

e) Varicela i herpes zoster

- Kod imunološki deficitarnih stanja leče se najefikasnije aciklovirom.(manje je efikasan Foskarnet). Uz aciklovir i foskarnet daje se alfa interferon

RESPIRATORNE VIRUSNE INFEKCIJE

1) INFLUENZA A- VIRUSNA INFEKCIJA

- U cilju profilakse može se dati Amantadin ili Rimantadin. Profilaksa se sprovodi u celom periodu očekivane ekspozicije infekciji (4-8 nedelja) kod osoba sa povećanim rizikom ukoliko je vakcinacija kontraindikovana, neefikasna i kad vakcinacija nije obavljena na vreme.
- Terapija infekcije izazvane virusom influenzae A efikasna je jedino ako se započne do 48 sati do pojave prvih simptoma bolesti. Indikovano je kod hroničnih bolesnika, starih , plućnih i srčanih bolesnika i imunodeficijentnih osoba.
- Primenuje se Amantadin, Rimantadin, Oseltamivir i Zanamivir.

2) INFLUENZA B -VIRUSNA INFEKCIJA

- Izvesni terapijski efekat se postiže davanjem ribavirina u obliku aerosoli pri čemu se primenjuje isključivo u bolničkim uslovima u samo strogo određenim indikacijama.

3) INFEKCIJE RS VIRUSOM

- Kod teških infekcija izazvanih respiratornim sincicijalnim virusom kod odojčadi može se kontinuirano davati Ribavirin u vidu aerosola tokom 18 časova gde se preporučuje kombinovana terapija Ribavirina i specifičnog antiseruma.

TEŠKE INFEKCIJE RNK VIRUSIMA SA OMOTAČEM

Encefalitisi i hemoragične groznice

- Dokazana je sa sigurnošću samo efikasnost Ribavirina u terapiji Lassa groznice. Terapija se mora započeti u prvoj nedelji bolesti. Ribavirin se koristi i u terapiji hemoragičnih groznica sa bubrežnim sindromom.

TERAPIJA HRONIČNIH VIRUSNIH INFEKCIJA

1) **INFEKCIJA PAPILOMA VIRUSIMA**

- Kod genitalnih izraštaja može se primeniti lokalno alfa interferon
- Kod laringealne papilomatoze dugotrajna sistemska primena alfa interferona smanjuje veličinu postojećih izraštaja i sprečava nastajanje novih tumora.

2) **HRONIČNI HEPATITIS B I C**

- Terapija zavisi da li postoji deficit alfa interferona ili deficit stvaranja citotoksičnih T-limfocita prema nukleokapsidnom antigenu virusa. Ishod lečenja je u zavisnosti od stanja imunog sistema bolesnika.
- Kod kliconoša inficiranih u odraslom dobu može se davati alfa ili beta interferon. Nosiocima virusa daje se ribavirin.
- U terapiji hepatitisa C koristi se kombinacija ribavirina i interferona alfa.

RETROVIRUSNA INFEKCIJA AIDS

- Zidovudin je bio prvi lek odobren za primenu u terapiji AIDS-a. Zidovudin inhibira replikaciju virusa, povećava broj T helper limfocita, pojačava reakciju kasne preosetljivosti, utiče na dobijanje telesne težine i poboljšava opšte stanje.
- Alfa interferon se primenjuje u terapiji AIDS-a efikasan je samo protiv Kapoši sarkoma. Mnogobrojne studije potvrdile su efikasnost kombinovane terapije HIV infekcija antiretroviralnim lekovima koja ima za cilj da redukuje broj rezistentnih sojeva, smanji toksičnost lečenja i postigne sinergizam antiretroviralnog delovanja.
- **Preporuke svetske zdravstvene organizacije u vezi sa razvojem i primenom antivirusnih sredstava**
- Prema najnovijim preporukama SZO antivirusna terapija je potrebna u sledećim slučajevima:
 1. U infekcijama virusima koji imaju promenljivu antigensku građu
 2. U virusnim infekcijama za koje postoji animalni rezervoar
 3. Kod teških virusnih infekcija CNS-a i kod virusnih hemoragičnih groznica
 4. Kod hroničnih i degenerativnih oboljenja koja mogu biti virusne etiologije (neoplazme, spongioformne encefalopatije)
 5. Kod infekcija herpes virusima (koji posle primarne infekcije ostaju latentno u organizmu domaćina izazivajući infektivni imunitet) za bolesnike sa imunološkom deficijencijom bilo kog porekla

- Preporuke SZO radi daljeg poboljšanja antivirusne terapije:

1. Neophodno je dalje izučavanje u cilju što boljeg upoznavanja suptilne strukture svakog konkretnog virusa, sticanja saznanja o finim mehanizmima replikacije virusa u ćeliji, o odnosu virus-ćelija domaćina i to na molekularnom i submolekularnom nivou
2. Terapiju je neophodno započeti što je moguće ranije u toku infekcije
3. Ispitivanje antivirusnih lekova na živim sistemima mora da omogući dobijanje podataka ne samo o antivirusnom efektu leka i mehanizmu njegovog delovanja nego i o njegovoj toksičnosti, teratogenosti, onkogenosti, kao i mogućnosti pojave rezistentnih virusnih mutanata na lek
4. Kontrolisana klinička ispitivanja leka moraju da omoguće objektivnu evaluaciju efekata (dvostruko slepi ogledi)
5. Potrebno je da se ispituju mogućnosti specifične i ciljane administracije leka, direktno u inficirane organe i ćelije
6. Najveću pažnju treba posvetiti primeni kombinovane terapije jer je dala najbolje rezultate
7. Uz antivirusne lekove neophodno je primeniti i imunomodulatorna sredstva zavisno od utvrđenih specifičnih defekata imuniteta

- Danas se cilj antiretrovirusne terapije usmerio na inhibiciju reverzne transkripcije i inhibiciju sinteze virusnih proteina
- Definisana je “**visokoaktivna antiretrovirusna terapija**” **HART** (highly active antiretroviral therapy) kao kombinacija 3 antiretrovirusna leka i utvrđeni su pozitivni efekti ovakve terapije. Cilj je da se suzbije replikacija virusa i uspori progresija bolesti.
- Antiretrovirusni lekovi se dele u 3 grupe:
 1. Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze NIRT(zidovudin, stavudin, didanozin, zalcitabin, lamivudin, adefovir, abakavir, lobukavir i tenofovir)
 2. Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze NNIRT(nevirapin, delaviridin, efavirenc)
 3. Inhibitori proteaza IP(sakvinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir i amprenavir)
- U sklopu HART preporučuje se kombinacija 3 ili više antiretrovirusna leka.
- Preporučuje se kombinacija jednog analoga purinskih nukleozida i analoga purimidinskih nukleozida zbog združenog toksičnog efekta i mogućeg antagonizma.
- Moguće kombinacije:
 - 2NIRT I 1 IP-najčešća kombinacija u sklopu HART
 - 2NIRT I NNIRT ili NIRT
 - NNIRT I IP.

- Danas se ne preporučuje monoterapija kao ni terapija sa dva NIRT. Ne preporučuje se ni promena samo jednog ili dva leka već cele kombinacije.
- Radi praćenja efekta lečenja treba odrediti bazične vrednosti broja CD4 i virusnih čestica u momentu započinjanja terapije a potom pored redovnog kliničkog praćenja ove parametre određivati nakon mesec dana i na svaka 3-4 meseca.
- Postoji mnoštvo interakcija antiretrovirusnih lekova i drugih lekova koji se primenjuju u lečenju oportunističkih infekcija, tumora ili nespecifičnih tegoba i stanja u toku HIV infekcije.
- Treba razmišljati o promeni antiretrovirusne terapije kada je slab terapijski učinak, izraženi toksični efekti, značajne interakcije između upotrebljenih lekova, ili kad se proceni trenutak da se uvede nova kombinacija bez značajnih navedenih razloga.
- Kontraindikacijama u antiretrovirusnoj terapiji se smatraju:
 1. Monoterapija
 2. Nepoželjne kombinacije NIRT
 3. Antagonizam u dejstvu lekova
 4. Izražena toksičnost

- Može se zaključiti da je antiretrovirusna terapija dovela do smanjenja virusne replikacije ali se potpuna eradikacija virusa ne može očekivati. Nameće se problem mutacije virusa i razvoja virusne rezistencije na upotrebljene lekove. Zbog toga se stalno teži uvođenju novih antiretrovirusnih lekova. Danas se razmatraju kombinacije sa 4-5 antiretrovirusnih lekova.
- Kada su u pitanju raspoloživa terapijska sredstva neophodno je pronalaženje novih terapijskih modaliteta (šema doziranja, doze, diskontinuirana primena, smanjenje toksičnih efekata i mogućnosti interakcija).
- U antiretrovirusnoj terapiji veliki problem predstavlja pojava rezistencije na lekove koji se primenjuju i visokoj ceni terapije pogotovo u nerazvijenim zemljama gde je najveći broj HIV pozitivnih i taj broj stalno raste.
- Antiretrovirusnu terapiju treba ponuditi svim bolesnicima sa akutnim HIV sindromom, bolesnicima 6 meseci posle HIV serokonverzije, i svim bolesnicima sa klinički definisanim AIDS ili simptomatskom HIV infekcijom.
- Kriterijumi kliničke efikasnosti terapije su povećanje broja CD4+ ćelija, smanjenje broja HIV čestica u krvi, poboljšanje simptoma bolesti, usporenje progresije bolesti, prevencija oportunističkih infekcija i produženje života.

- Prevencija ima veliki značaj. Insistira se kod pojedinaca na zdravstvenom posvećivanju, umerenosti u biranju seksualnih partnera i upotrebi kondoma, a kod proizvođača lekova na adekvatnoj sterilizaciji derivata krvi.
- Moderni terapijski protokoli usporavaju progresiju bolesti, ali se ne može postići kompletna eradikacija HIV zbog:
 1. Nedovoljne efikasnosti lekova
 2. Brzoj selekciji sojeva virusa rezistentnih na lekove
 3. Slaba penetracija u virusne depoe (limfni čvorovi i mozak)
 4. Interakcije lekova koji se intenzivno metabolišu
 5. Nemogućnost bolesnika da striktno sprovode komplikovane sheme doziranja

LITERATURA

- Vera Jerant-Patić: Medicinska virusologija, Ortomedics, Novi Sad, 2007.
- Vladislav M. Varagić, Milenko P. Milošević; Farmakologija; XIX, prerađeno i dopunjeno izdanje; Elit medica, Beograd 2004.
- Tanja Jovanović, Ljubiša Marković; Virusologija, Medicinski fakultet Beograd, 2008.
- Kažić Tomislav (2011) Gotovi lekovi
- Milena Božić, Ljubiša Dokić, Svetlana Nikolić, Milorad Pavlović, Milan Šašić; Infektivne bolesti, Medicinski fakultet Beograd, CIBID, 2007
- Vesna Turkulov i Snežana Brkić; Infektivne bolesti, Medicinski fakultet Novi Sad, 2015.
- Josip Begovac, Dragomir Božinović, Miroslav Lisić, Bruno Baršić, Slavko Schonwald; Infektologija, Zagreb, 2006.