CÁC DƯỢC PHẨM VÀ SINH PHẨM CHỐNG BỆNH TRUYỀN NHIỄM DO VIRUS

Phạm Khắc Hiếu
Hội Thú y Việt Nam

Việc phòng chống các bệnh do virus gây ra, đã luôn và đang là "vấn đề thời đại" của Y học và Thú y học trên toàn thế giới. Trong thế kỷ 21 này, nếu không có các dược phẩm (dưới đây gọi tắt là thuốc) và các sinh phẩm đặc hiệu để phòng chống thì không biết sẽ còn bao nhiêu "Đại dịch Covid-19" diễn ra làm chao đảo cả thế giới; sẽ còn bao nhiêu "vụ biến" như "dịch tả lợn châu Phi", làm nghiêng ngả thị trường thịt lợn ở Việt Nam và nhiều nước khác. Trong bài báo này, chúng tôi muốn gửi đến bạn đọc một phần của bức tranh minh họa về "Các dược phẩm và sinh phẩm chống bệnh truyền nhiễm do virus", nhằm giúp bạn đọc tham khảo, có cái nhìn tổng quát để liên tưởng, kết nối với công việc chuyên môn Thú y, với đời sống thường nhật của mình.

1. Khái quát về thuốc chống virus hiện nay

Quá trình sao chép, nhân lên của virus chỉ diễn ra ở bên trong tế bào vật chủ. Tại đây, phần lớn chúng sẽ sử dụng các "nguyên vật liệu" – các enzyme – của tế bào vật chủ để "nhân bản" và "hoàn thiện" công năng, cấu trúc của mình. Như vậy, thuốc chống virus cũng có nghĩa là sẽ chống lại chính các enzyme của tế bào vật chủ, gây độc hại với vật chủ. Tuy nhiên, giữa protein tế bào và protein của virus vẫn có những sai khác, cần phải tìm ra được những sai khác đó. Thuốc chống virus hiện đại đang đi theo hướng khai thác hiệu quả nhất những chi tiết đặc thù khác nhau giữa cấu trúc và công năng của protein tế bào và protein virus, từ đó tìm ra đích tác dụng đặc hiệu cho thuốc. Các thuốc chống virus hiện nay chủ yếu mới chỉ làm giảm sự sinh sôi nảy nở của virus trong cơ thể; còn việc cắt đứt chuỗi lây nhiễm lại không thể có giá trị thực tiễn ngay. Trên lâm sàng thú y, nhất là ở các nước đang phát triển như Việt Nam, việc dùng thuốc chống virus còn bị hạn chế rất nhiều bởi các lý do cả về lý thuyết và thực tiễn. Thí dụ: Thuốc có phổ tác dụng hẹp, giá thành cao, thời gian tác dụng ngắn, kháng thuốc nhanh, việc điều trị dự phòng phải kéo dài mới có hiệu quả, cơ thể nhiều loại gia súc và hoang thú quý lại to lớn, lượng thuốc dùng phải nhiều (nên tốn thuốc, tốn tiền), các vấn đề vệ sinh thực phẩm, chất tồn dư... đòi hỏi phải có sự kiểm soát nghiêm ngặt. Bài toán hiệu quả kinh tế trong điều trị thú y hiện vẫn luôn phải tính toán kỹ lưỡng v.v...

2. Phân loại thuốc chống virus dựa theo cơ chế và đích tác dụng

Các virus hiện diện trong dạng các virion, có kích thước rất nhỏ, chỉ tính bằng nanomet (nm). Các virion được kiến tạo từ acid nucleic. Bộ genome của virus có thể là ADN (dạng 1 sợi hay 2 sợi) hoặc ARN. Nhiều loại virus còn có một lớp vỏ (envelop) là lipoprotein bao quanh. Thực chất đây là lớp lipid kép có chứa protein của virus.

Ở các loại virus, quá trình cảm nhiễm, sao chép và lây nhiễm diễn ra chủ yếu theo một số bước (giai đoạn) chung sau đây:

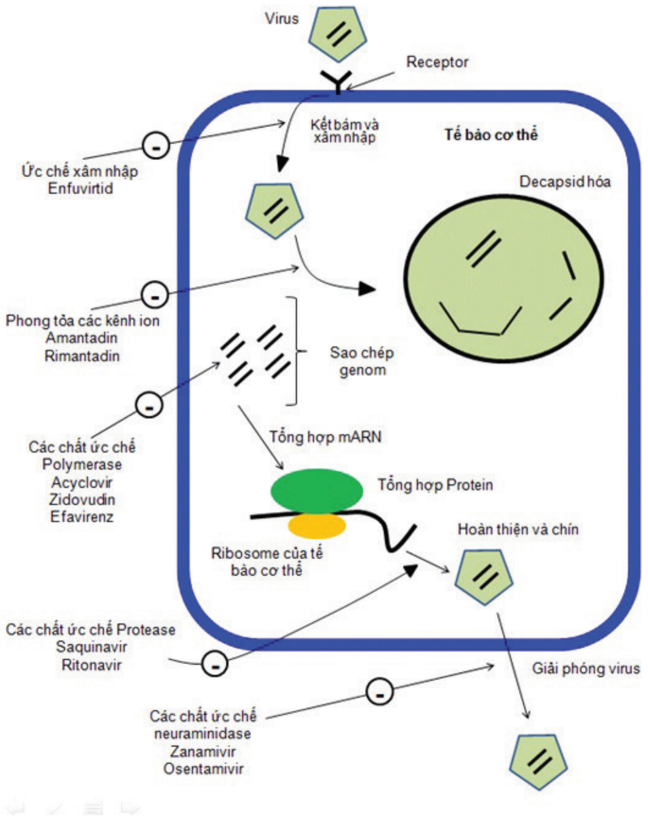
- Virus kết bám lên bề mặt những tế bào tương thích ở vật chủ thông qua sự kết nối với các receptor đặc hiệu

- Virus xâm nhập qua màng, vào trong tế bào

- Tiếp đó sẽ decapsid hóa, sao mã, dịch mã, sao chép acid nucleic, hoàn thiện lắp ráp

- Giải phóng ra khỏi tế bào để lây nhiễm cho các tế bào khác.

Dựa trên các bước (giai đoạn) cảm nhiễm, sao chép và lây nhiễm của virus để phân loại các thuốc chống virus. Xem sơ đồ dưới đây:



Chu kỳ sao chép virus và khả năng dùng thuốc điều trị

2.1. Các thuốc ngăn trở sự kết bám và xâm nhiễm của virus vào tế bào

Tất cả các loại virus muốn được sao chép nhân lên, phải vào được bên trong tế bào; mà bước đầu tiên, muốn vào được bên trong tế bào, phải kết bám tốt lên bề mặt của màng tế bào.

Nếu ta ngăn chặn được một cách triệt để bước đầu tiên này, virus sẽ không xâm nhập được vào bên trong tế bào; sẽ không có virus được nhân lên, nghĩa là sẽ không có virus mới để lan truyền, lây nhiễm. Thuốc có cơ chế tác dụng kiểu này đang được sử dụng rộng rãi, có: Enfuvirtid (T_{20}) là thuốc chống HIV ở người, Nitazoxamid (NTZ), Tizoxamid (TIZ) là thuốc chống cúm, dùng cho người và thú cưng.

Nhiều nhà khoa học đã xác nhận rằng việc sử dụng các hợp chất thiên nhiên như các saponin trong dược liệu sẽ làm thay đổi tính thấm của màng tế bào, điều chỉnh cấu trúc các receptor trên bề mặt tế bào; do đó các protein đặc biệt có trên vỏ (envelop) của virus không tìm được receptor tương thích của mình để kết nối, virus sẽ không gắn kết được vào màng tế bào vật chủ, vì thế cũng sẽ không chui vào được bên trong tế bào để nhân lên. Thành phần saponin trong quả bồ kết của Việt Nam có tác dụng này.

2.2. Các thuốc ngăn trở quá trình decapsid hóa của virus

Amantadin và rimantadin là hai thuốc điển hình ức chế quá trình decapsid hóa của virus cúm A (không tác dụng với cúm B và cúm C). Các virus cúm A sau khi xâm nhập vào trong tế bào, nhờ dịch nội bào, nó đi đến và xâm nhập vào các endosom tế bào, lúc này tế bào trở thành tế bào bị phơi nhiễm virus. Có 2 sự kiện liên tiếp sau đó xảy ra: Thứ nhất, protein vỏ bọc virus trở nên dễ thấm, giống như màng của các endosom tế bào, tạo điều kiện để các ribonucleoprotein

virus (các genome ARN virus) có thể giải phóng dễ dàng. Lúc này, chúng chưa có khả năng dịch mã. Thứ hai, tiếp ngay sau đó, nhờ bơm proton (của kênh proton M_2), dòng proton được khởi động chảy vào, pH bên trong endosom được acid hóa. Do tác dụng này, các matrix protein của virion, các ribonucleoprotein sẽ tiến hành dịch mã. Amantadin và rimantadin là những thuốc ngăn chặn dòng chảy vào của các proton trên kênh M_2 bằng cách "đút nút" lỗ kênh. Do đó virus không sao chép được.

Rimantadin có phổ ứng dụng trong lâm sàng rộng hơn, tác dụng phụ ít hơn, nhất là các tác dụng phụ với hệ thần kinh.

Trong thú y, amantadin đã được nghiên cứu trên ngựa, cho thấy dùng amantadin cho uống, sinh khả dụng đạt 40 – 60% ; sinh khả dụng này thay đổi rõ theo từng cá thể. Thời gian bán thải ($T_{1/2}$) trung bình khoảng 3,5 giờ.

Sử dụng amantadin và rimantadin chống virus cúm:

Hiện nay, thuốc sử dụng dự phòng và điều trị chống cúm có 2 nhóm: Nhóm thuốc ức chế kênh ion M_2 (amantadin, rimantadin) và nhóm thuốc ức chế enzyme neuraminidase (oseltamivir phosphat và zanamivir)...

Sự kháng thuốc của virus cúm với cả 2 nhóm thuốc này đều hình thành nhanh bởi các đột biến điểm. Virus cúm có mức độ đột biến cao.

**** Điều trị cúm ở chó***

Năm 2004, lần đầu tiên có những báo cáo về quá trình lây nhiễm virus cúm CIV (canine influenza virus) ở chó. Hoa Kỳ và một số nước đã có những báo cáo về phân lập virus cúm. Nghiên cứu này cho rằng ở chó không có virus cúm "đặc hữu riêng". Cũng trong năm 2004, ở một số nước EU, đã xác nhận bệnh do H3N8 xảy ra có tính chất hỗn hợp, đồng nhiễm, lây lan giữa ngựa, lợn hoặc người. Điều trị bằng các thuốc chống virus thuộc 2 nhóm ngăn trở quá trình decapsid hóa của virus cúm nói trên ở chó, chỉ có tác dụng hỗ trợ, tăng cường hiệu quả cho việc tiêm phòng vacxin cúm A. Hiệu quả điều trị trực tiếp không cao lại làm virus kháng thuốc nhanh. Vì vậy hiện tại, thuốc chống virus cúm mới nhất dùng cho chó là NTZ (nitazoxamid) và TIZ (tizoxamid). Các thuốc này đều có cơ chế ngăn cản sự bám kết của virus lên bề mặt tế bào.

**** Điều trị cúm ngựa***

Dùng amantadin 5 mg/kgTT, tiêm tĩnh mạch, cứ 4h tiêm một lần. Tuy nhiên, nếu dùng với liều cao hơn (6 – 10mg/kgTT) sẽ gây tác dụng phụ nặng nề.

Sử dụng rimantadin qua đường tiêu hóa (30 mg/kgTT, 12h cho thuốc 1 lần) cho ngựa, sẽ hấp thu tốt, đủ đảm bảo và giữ được nồng độ có hiệu lực trong huyết tương. Chưa có các báo cáo sâu về tác dụng phụ khi dùng rimantadin với mục đích phòng bệnh cho ngựa, ngoài 1 số thông báo về sự giảm thân nhiệt và có tạp âm ở phổi.

2.3. Thuốc ức chế sự sao chép acid nucleic của virus

Hầu hết các thuốc ức chế sự sao chép của acid nucleic là thuốc phong tỏa enzyme polymerase. Ta biết mọi loại virus đều cần đến một polymerase nào đó cho việc nhân đôi acid nucleic. Có một số virus (ví dụ các *Parvovirus*) đã sử dụng ADN- polymerase của tế bào chủ; vì vậy với các virus này, nếu dùng các thuốc chống enzyme polymerase sẽ đưa tới những tác dụng phụ nặng nề cho cơ thể. Ta cần biết để tránh.

Còn lại, phần lớn các virus khác với những codon polymerase của chính bản thân nó sẽ là những đích tác dụng rất tốt phục vụ cho việc dùng thuốc điều trị chống virus. Theo hướng này đã tìm thấy nhiều hoạt chất chống polymerase của herpes virus cùng nhiều loại virus khác. Đó là các "nucleozid – analog" ("tương tự nucleozid"). Xin nhắc lại một cách tóm tắt: Trong phân tử acid nucleic có sự kết hợp giữa một base (purin hay pyrimidin) với một phân tử đường nhờ liên kết β-glucozid để tạo thành các nucleozid (tự nhiên); các nucleozid này sẽ kết hợp với acid phosphoric tạo nên các nucleotide (tự nhiên). Nếu đem một chất có cấu trúc hóa học tương tự như nucleozid tự nhiên - nucleozid

analog- thay thế vào vị trí của nucleozid tự nhiên trong acid nucleic (ta hãy liên tưởng đến kiểu thay thế sulfonamid vào vị trí của PABA trong acid folic ở vi khuẩn để chống vi khuẩn), ta sẽ chống lại được virus.

Bên cạnh các nucleozid-analog, cũng đã phát hiện một vài thuốc ức chế sao chép thuộc loại "không phải nucleozid" (nonnucleozid inhibitor). Các thuốc này hoặc đặc hiệu với ADN-polymerase của virus hoặc đặc hiệu với enzyme sao chép ngược (reverse transcriptase) của virus.

2.3.1. Các nucleozid - analog (tương tự nucleozid)

Đây là nhóm thuốc đặc biệt quan trọng hiện nay. Một số nước đã và đang thử nghiệm điều trị có kết quả (bước đầu và rất hạn chế) với bệnh Covid – 19.

Các nucleozid-analog do có cấu trúc hóa học tương tự như các nucleozid tự nhiên (các nucleozid sinh lý) nên có thể ngăn cản tác dụng của ADN-polymerase hoặc ngăn cản sao chép ngược, bằng cách gắn vào enzyme này. Nghiên cứu các hoạt chất loại này với herpes virus có nhiều thành công nhất.

**** Các nucleozid - analog và nucleotid - analog chống Herpesvirus***

Herpesvirus có vai trò phổ biến trong y học và thú y. Sự ủ bệnh ở các virus Herpes chỉ do các genome virus có mặt trong tế bào gây nên. Sự sao chép virus nhiều khi phải qua một thời gian dài mới được tiến hành và như vậy bệnh sẽ biểu hiện chậm chạp. Virus trong pha ủ bệnh (Latencia) không bị thuốc tác dụng, thuốc chỉ tác dụng khi có sự sao chép của chúng.

Trong thú y, các bệnh truyền nhiễm do *Herpesvirus* có ý nghĩa rộng lớn như: bệnh Aujeszky, bệnh IBR (infectious bovine rhinotracheitis), bệnh ILT (infectious laryngotracheitis), bệnh herpes bồ câu, bệnh Marek, bệnh dịch tả vịt, bệnh herpesmamillitis, bệnh viêm mũi do virus, bệnh Pacheco, bệnh Koiherpes, bệnh do FHV (feline herpesvius) ở mèo, bệnh do EHV (equine herpesvirus) ở ngựa, bệnh do CHV (canine herpesvirus) ở chó,…Bệnh rhinotracheitis gây ra do FHV chủ yếu xảy ra ở mèo con với các dấu hiệu triệu chứng ở đường hô hấp và kết mạc, bệnh này rất đáng lưu ý ở Việt Nam. Virus EHV – 1 gây ra các biến đổi bệnh lý đường hô hấp và gây sảy thai cho ngựa. Virus CHV gây sảy thai ở chó… Tất cả đều có thể gây tử vong cao.

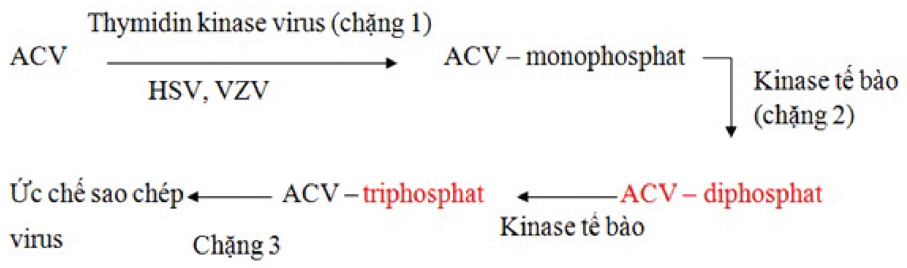
Các thuốc quan trọng hiện nay trong lâm sàng:

Acyclovir (ACV): Là thuốc được sử dụng để chống các virus herpes (như HSV, FHV, EHV) có tín nhiệm nhất hiện nay. Đây là một ví dụ tốt về loại thuốc có cơ chế tác dụng đại diện chung cho các nucleozid - analog. Thuốc có giá trị ưu thế trên thương trường vì nó đảm bảo hiệu lực tốt, chắc chắn. ACV có chỉ số điều trị lớn, bởi tính đặc hiệu cao.

Về mặt cấu trúc hóa học: ACV được cấu tạo từ một guanin base và một vòng ribose (đường) gắn vào nó. Từ nhánh đường này sẽ tạo ra các dẫn xuất khác nhau, để có những hoạt chất khác nhau có tác dụng kháng virus như Pencyclovir, Famcyclovir v.v...

Cơ chế tác dụng: ACV cần phải được phosphoryl hóa mới có tác dụng. Có 3 chặng phản ứng sẽ xảy ra với ACV. Chặng thứ nhất: thymidin kinase (TK) đặc hiệu của virus sẽ phosphoryl hoá biến ACV thành ACV-monophosphat (Không có loại TK nào của tế bào cơ thể động vật có vú tham gia chặng phosphoryl hóa này nên nó đặc hiệu với virus). Phản ứng này chỉ xảy ra trong các tế bào có phơi nhiễm virus. Chặng thứ 2: các enzyme kinase của tế bào vật chủ tiếp tục phosphoryl hóa ACV-monophosphat thành ACV-diphosphat rồi thành ACV-triphosphat. Chặng thứ 3: ACV-triphosphat sẽ ngăn trở ADN-polymerase của herpes virus, ức chế sao chép virus. Nghĩa là ACV đã ngăn trở sự kéo dài sợi ADN virus.

Có thể tóm tắt quá trình phosphoryl hóa ACV và ức chế virus như sau:



Sơ đồ cơ chế tác dụng của Acyclovir (ACV)
(Ghi chú: HSV là Herpes simplex virus, VZV là Varicella – zoster virus)

ACV ngăn trở mạnh mẽ và gần như toàn bộ ADN-polymerase virus, mà không ngăn trở ADN-polymerase tế bào. Do đó thuốc có tính đặc hiệu cao với virus.

Sự hình thành kháng thuốc ACV: các tác giả đều nhận thấy cơ chế kháng thuốc thường gặp nhất của virus HSV và VZV với ACV là sự thiếu hụt, suy giảm hoạt tính thymidin kinase (TK) của virus. Đây cũng chính là nguyên nhân của sự kháng chéo giữa ACV, famyclovir và gancyclovir.

Nghiên cứu trên các đột biến gen ADN-polymerase virus cho thấy sự kháng thuốc ACV còn do đột biến gen ở enzyme này. Và không chỉ có thế, đột biến kháng ACV cũng còn có cả trong enzyme Thymidin – kinase.

Trên lâm sàng, sự kháng ACV của virus HSV cũng là vấn đề hàng đầu làm suy giảm miễn dịch. Ta cần thận trọng khi sử dụng ACV.

Dược động học ACV: cho uống, hấp thu kém. Sinh khả dụng khoảng 20%. Thức ăn không làm ảnh hưởng đến sự hấp thu. Trên da, ít hấp thu. Phân hủy trong gan. Thải trừ qua thận, vẫn còn hoạt tính.

Valocyclovir: Là một tiền chất của ACV, cho uống hấp thu tốt hơn ACV. Valocyclovir được tổng hợp từ một phân tử ACV và một phân tử valin gắn vào nó bằng liên kết cộng hóa trị. Sau khi cho uống một thời gian ngắn, sẽ giải phóng ra ACV. Tác dụng của valocyclovir cũng chính là tác dụng của ACV.

Tác dụng phụ: xảy ra ở nhiều loài vật nuôi. Biểu hiện chung là quá mẫn cảm hoặc dị ứng. Khi tiêm bắp nhắc lại sẽ gây teo cơ, tiêu cơ. Với mèo, gây giảm bạch cầu (có hồi phục) và thiếu máu tái tạo. Do đó không dùng thuốc này điều trị toàn thân cho mèo. Với chó, thuốc làm giảm công năng thận. Đây là thuốc có độc tính cao với thận. Thuốc có thể kết tinh gây sỏi thận. Khi cho uống, thuốc thường gây rối loạn tiêu hóa. Thuốc qua nhau thai, gây độc cho thai. Do đó phải rất cẩn thận khi dùng thuốc cho gia súc có chửa. Quá liều, trực tiếp gây nôn, tiêu chảy, chán ăn do thần kinh (anorexia) và bỏ ăn. Đôi khi bị đa niệu và chứng uống nhiều nước (polidipsia). Triệu chứng các tác dụng phụ thể hiện ngay sau khi dùng thuốc 3h. Điều trị tác dụng phụ bằng các phương pháp truyền thống: dùng than hoạt tính, thuốc lợi niệu, thuốc nhuận tràng, tẩy…

Tương tác thuốc: khi sử dụng Valcyclovir (và ACV) với các probenecid, sinh khả dụng và T1/2 huyết tương sẽ tăng, còn độ thanh thải lại giảm. Nồng độ theophylin huyết tương tăng lên khi dùng cùng với ACV. Amphotericin B làm tăng tác dụng kháng virus của ACV; nhưng lại làm tăng độc thận, nguy hiểm.

Với virus Herpes-1 ở mèo (FHV-1, feline herpesvirus-1): Đã thử nghiệm (*in vitro* và *in vivo*) nhiều loại thuốc kháng HIV ở người để chống FHV-1 cho mèo. Kết quả cho thấy: Valcyclovir và Cidofivir có tác dụng tốt. ACV tác dụng điều trị toàn thân với FHV-1 lại kém. Trường hợp viêm giác mạc do FHV-1, ứng dụng

điều trị cục bộ, kết quả thực nghiệm và ứng dụng lâm sàng cho thấy: các thuốc Trifluridin, Indoxuridin, Vidarabin và ACV đều là những thuốc có tác dụng tốt. Ở nhiều nước đã xác nhận rằng: dùng phối hợp ACV với feline interferon (IFN của mèo) hoặc ACV với IFN-α của người sẽ có tác dụng hiệp đồng tốt.

Với herpes virus type 1 gây bệnh ở ngựa (EHV-1), điều trị bằng valocyclovir không có hiệu quả.

Famcyclovir và pencyclovir:

Famcyclovir là một “tiền dược” (prodrug), là dẫn xuất diacetyl – 6 – desoxi của pencyclovir, có tác dụng dược lý tốt với virus. Cho uống Famcyclovir hấp thu tốt. Ở gan, nhờ tác dụng của một enzyme esterase và một enzyme oxidase, Famcyclovir sẽ chuyển thành pencyclovir. Riêng ở mèo vì thiếu enzyme aldehyd oxidase (nguồn gốc từ gan) nên không có quá trình này.

Cũng giống như ACV, pencyclovir có cấu tạo từ một guanin và một đường chưa đóng vòng gắn vào nhánh bên. Cơ chế tác dụng của pencyclovir rất giống ACV, chỉ có điều liều lượng thuốc cần phải cao hơn. Timidinkinase virus ở HSV thể hiện tác dụng với pencyclovir cao hơn so với ACV. T1/2 của pencyclovir ở trong các tế bào có phơi nhiễm virus, kéo dài gấp 10 – 20 lần $T_{1/2}$ của nó ở các tế bào không phơi nhiễm virus.

Như trên đã nói, do mèo thiếu enzyme aldehyd oxidase nên không thể chuyển hóa famcyclovir thành pencyclovir có tác dụng. Vì vậy, nồng độ pencyclovir trong huyết tương không đủ để chống lại herpesvirus cho mèo. Thế nhưng trong lâm sàng, nếu dùng famcyclovir với liều cao 62,5 mg/ con, ngày uống 2 lần; hoặc 125 mg/ con, ngày uống 3 lần, lại có tác dụng tốt. Các triệu chứng viêm giác mạc, viêm kết mạc, viêm mũi do FHV-1 gây ra có thể giảm. Vấn đề này đang được tiếp tục làm sáng tỏ thêm. Với chó, famcyclovir 25 mg/kgTT, cho uống , sẽ tạo được nồng độ pencyclovir trong huyết tương giống như ở người, hiệu quả điều trị tốt.

Gancyclovir: ở người, dùng chống herpes vius-5 (HHV- 5, CMV cytomegalo virus). Trong thú y, chủ yếu dùng điều trị feline herpesvirus-1. Ở mèo, dùng tiêm tĩnh mạch. Nhưng chú ý thuốc độc với thận, làm cho bệnh thận nặng thêm. Gancyclovir giúp dự phòng, ngăn chặn sự sao chép của virus FHV-1 ở thận. Kiểm tra trên tế bào thận nuôi cấy, có thể ức chế 50% FHV-1 bằng nồng độ gancyclovir 5,2 µM. Muốn có tác dụng tương tự, phải có cidoclovir 11,0 µM; pencyclovir 13,9 µM; foscanet 232,9 µM; idosuridin 4,3 µM và ACV 57,9 µM. Cần phải có thêm những kiểm tra lâm sàng về vấn đề này.

Valgancyclovir: là tiền dược của gancyclovir. Valgancyclovir là dẫn xuất este của gancyclovir (có thêm valin). Cho uống, hấp thu tốt, sinh khả dụng sau ăn khoảng 60%. Thể tích phân bố 0,703 l/kg. Gắn với protein huyết tương khoảng 1 – 2%. Thuốc chuyển hóa ở ruột và gan. Thải qua thận, T1/2 = 4h. Khi thận có bệnh, T1/2 tăng lên. Liều cao gây hại thận.

Cidofovir: có tên khác là hidroxi – phosphonil – metoxi – propil – citozin (HPMPC); một chất tương tự citozin không đóng vòng, có chứa phosphonat. Cơ chế tác dụng chống vius rất giống với các nucleozid - analog. Đây là thuốc dùng nhiều ở người. Kiểm tra trên mèo, cho gây nhiễm FHV ở mắt mèo, sau đó từ ngày thứ 4 sử dụng cidofovir 0,5%, ngày nhỏ mắt 2 lần, mỗi lần 1 giọt, dùng liên tục 2 tuần. Kiểm tra thấy sự sinh sản của virus giảm rất tin cậy. Không có tác dụng độc tại chỗ cũng như toàn thân. Thậm chí kiểm tra cho thuốc trong vòng 1 năm cũng không thấy biểu hiện xấu. Trên cơ sở nghiên cứu này, có chỉ định dùng cidofovir để điều trị nhiễm HFV trên mắt mèo.

2.3.2. Các thuốc nucleozid - analog kháng Herpes virus thế hệ mới

Những hoạt chất có tác dụng kháng herpes virus nói trên là các nucleozid-analog thế hệ 1. Các thuốc này dùng để giảm nhẹ các triệu chứng bệnh do HSV. Thuốc dùng ở cục bộ. Tính chọn lọc đặc hiệu của các thuốc này thấp. Từ khi có các hoạt chất nucleozid-analog mới,

tính đặc hiệu cao hơn, thì các thuốc thế hệ 1 ít được sử dụng hơn. Các nucleozid-analog thế hệ mới đó là:

Zidovudin (**azidotimidin, AZT**): là một chất tương tự nucleozid. AZT có chứa một base timidin và gắn vào nó là một đường. Trên phần đường, nhóm 3'-OH được thay bằng nhóm azido (N_3). AZT là một cơ chất quan trọng của enzyme thymidin kinase tế bào. Ở các tế bào khỏe mạnh đang phân chia, enzyme này cũng tham gia biến hoạt chất AZT thành AZT-monophosphat. Tiếp đó, Thymidilat kinase tế bào sẽ chuyển AZT-monophosphat thành AZT-diphosphat. Sau đó nucleozid-diphosphat kinase tế bào sẽ phosphoryl hóa để chuyển thành dạng AZT-triphosphat. Người ta thấy AZT-triphosphat cũng được tích đọng nhiều trong các tế bào khỏe mạnh đang phân chia. Như vậy, AZT đã được phosphoryl hóa, không chỉ đạt được nồng độ cao trong các tế bào có phơi nhiễm virus, mà cả trong mọi tế bào đang phân chia. Điều này không có ở thuốc acyclovir và gancyclovir.

Dược động học: AZT cho uống được hấp thu gần như hoàn toàn ở ruột. Nhưng do sự chuyển hóa ban đầu ở gan nên sinh khả dụng chỉ đạt 52 - 75%. Tuổi cũng ảnh hưởng đến sinh khả dụng. Các thức ăn giàu chất béo làm giảm hấp thu thuốc. Thuốc gắn 30 - 38% vào bạch cầu. Trong thú y, AZT được dùng điều trị bệnh do FIV, dùng phối hợp với α- interferon.

2.3.3. Các thuốc ức chế ADN- polymerase và sao chép ngược, không phải nucleozid-analog

Đây là một xu hướng mới, nhằm tìm kiếm các thuốc chỉ tác động một cách chọn lọc cao hơn trên vius so với các nucleozid-analog.

Foscarnet: foscarnet (acid phosphono-carbonic) có tác dụng ức chế cả ADN-polymerase, ARN-polymerase của rất nhiều loại virus khác nhau; ở thí nghiệm *in vitro,* có phổ tương đối rộng (trong đó có cả HIV). Trên lâm sàng, thuốc được sử dụng để chống lại herpes virus; nhất là những trường hợp mà ACV và gancyclovir vì một lý do nào đó không thể sử dụng được (ví dụ như kháng thuốc). Tuy nhiên cũng phải nói rằng các đột biến kháng ACV và gancyclovir cũng đã bắt đầu thể hiện kháng cả với foscarnet ở mức độ thấp.

Cơ chế tác dụng của foscarnet cũng khác với các chất nucleozid-analog. Nó không cần đến sự kích hoạt bởi các enzyme tế bào và enzyme virus. Tính đặc hiệu của thuốc có thể giải thích bằng tính mẫn cảm tăng lên của ADN-polymerase virus, đã chứng minh điều đó bởi sự có mặt của các đột biến ADN-polymerase kháng foscarnet. Tuy nhiên, foscarnet ở nồng độ lớn hơn liều tác dụng chống virus herpes sẽ ức chế sự phân chia tế bào.

Giờ đây, tính phổ biến của foscarnet trong điều trị đã có chiều hướng giảm đi vì sinh khả dụng thấp, khó hòa tan, có tác dụng độc hại thận, độc tính có thể tái diễn.

Foscarnet là chất "tương tự pirophosphat" (pirohosphat-analog) nó ức chế trực tiếp các ADN-polymerase và ARN-polymerase virus. Sử dụng để điều trị các bệnh nhiễm herpes virus khi virus đã kháng với các chất nucleozid-analog.

2.4. Các thuốc ức chế sự "chín" của virus

Rất nhiều loại virus (kể cả HIV ở người), trong quá trình tổng hợp protein và sao chép các acid nucleic, chúng chỉ sản xuất được những sản phẩm tổng hợp mới, chưa đủ làm xuất hiện các virion lây nhiễm. Những virus này cần có thêm một giai đoạn mà ở đó, quá trình "chín" của virus sẽ diễn ra. Phần lớn trường hợp bản thân virus tự sao chép các protease cần thiết cho sự "chín" của chính nó.

Người ta đã sử dụng hiện tượng "chín" của virus để tìm kiếm và sản xuất các thuốc có tác dụng đến quá trình này. Ví dụ: Saquinavir, Ritonavir, Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Lopinavir, Atazanavir, Tipranavir và Darunavir.

2.5. Các thuốc ức chế giải phóng virus ra khỏi tế bào

Đây là những chất có thể ngăn trở những virus (đã hoàn thiện về cấu trúc và chức năng)

thoát ra khỏi tế bào để lây nhiễm tiếp sang các tế bào khỏe mạnh khác. Một ví dụ điển hình là những chất ngăn trở neuraminidase của virus cúm.

Đã xác định rằng sự liên kết được hình thành giữa hemaglutinin (một protein của capsid virus) với acid sialic (N-acetyl-neuraminic-acid, thấy trong các glucoprotein bề mặt tế bào) có vai trò chủ yếu trong việc ức chế giải phóng virus.

Sự liên kết được hình thành khi virus đã vượt ra phía mặt ngoài màng tế bào. Nhưng, tại đây nó lại bị gắn vào acid sialic (có trên bề mặt tế bào) khiến virus không thể thoát ra được.

Bình thường để loại bỏ sự trở ngại này, một enzyme có trong capsid virus là neuraminidase sẽ "tháo gỡ" acid sialic ra khỏi tổ hợp sialic – hemaglutinin và như vậy virus mới rời được khỏi tế bào. Nếu thiếu neuraminidase thì virus sẽ bị "gắn chặt" và bị "cầm giữ" tại màng tế bào, không có khả năng lây nhiễm tiếp tục sang các tế bào khác. Năm 1992, đã phát hiện được cấu trúc tổng thể của tổ hợp neuraminidase - acid sialic, đồng thời cũng phát hiện được "mô hình 3 túi" có trên enzyme neuraminidase. Đó là 3 trung tâm hoạt động của enzyme để gắn kết với 3 nhóm glycerin, carboxil và hydroxil của acid sialic. Cấu trúc này gợi ý cho ta nghĩ đến một loại chất "tương tự acid sialic" (sialic- analog). Chất tương tự sialic này có thể tạo nên tương tác có lợi nhất về mặt năng lượng di truyền để ưu tiên gắn vào neuraminidase, khiến enzyme này mất đi công năng "tháo gỡ" acid sialic ra khỏi tổ hợp sialic-hemaglutinin; do đó virus không được tháo gỡ, bị giam giữ lại đó, không tiếp tục tham gia chuỗi lây nhiễm tiếp theo được.

Zanamivir: là một trong những chất như thế. Nó ức chế neuraminidase; có tác dụng kháng virus cúm A và B. Các nghiên cứu được thực hiện trên các đột biến kháng đã xác nhận cơ chế tác dụng này. Cấu trúc của các chất ức chế neuraminidase (zanamivir) là cấu trúc lập thể của acid sialic, nên nó gắn trực tiếp vào neuraminidase của virus cúm A. Người ta đã giới thiệu nhiều chất khác nhau, chúng đều gắn kết vào enzyme neuraminidase mạnh hơn acid sialic và ức chế hoạt động của các enzyme này. Ví dụ: Acid silanic, Zanamivir và Oseltamivir.

2.6. Các thuốc kháng virus chưa biết rõ một cách sâu sắc cơ chế tác dụng

Có không ít thuốc có tác dụng kháng virus mà đến nay vẫn chưa sáng tỏ hoặc mới sáng tỏ một phần về cơ chế tác dụng của nó. Trong đó có ribavidin, raltegravir, fomivirsent v.v...

Ribavirin: Là thuốc có phổ kháng virus rộng. Trong nghiên cứu *in vitro* và *in vivo*, thuốc có tác dụng loại trừ nhiều loại virus khác nhau. Nhưng ribavirin chỉ được sử dụng ở dạng khí dung (aerosol) để hít vào phổi (các nhà khoa học Nga đang nghiên cứu thuốc chống Covid-19 theo hướng này). Thuốc chủ yếu dùng cho người, trước hết để điều trị bệnh do RSV (respiratory syncytial virus) và HCV (virus viêm gan C mạn tính) hoặc điều trị phòng ngừa với các virus Ebola, Arena; thường dùng phối hợp với INF.

Raltegravir: Là thuốc chống HIV ở người. Thuốc ức chế sự lắp ráp ADN virus vào các genom (bộ di truyền) của tế bào chủ.

Thuốc cũng tác dụng với gammaretrovirus và FeLV (feline leukemia virus) ở mèo. Thuốc ức chế sự xâm nhập FeLV vào tế bào chủ. Người ta hy vọng tới đây, raltegravir sẽ được sử dụng nhiều trong lâm sàng để điều trị FeLV ở động vật nuôi.

3. Các sinh phẩm điều hòa hệ thống miễn dịch

Các sinh phẩm có tác dụng điều hòa, tăng cường hệ thống miễn dịch của cơ thể chống virus được chia làm 3 nhóm: Các chất tạo miễn dịch (vacxin, kháng thể), các interferon và imiquimod.

Trong thú y, việc sử dụng các chất có tác dụng điều hòa tăng cường hệ thống miễn dịch, vì lý do kinh tế và lý do bệnh lý; nên hầu như chỉ mới quan tâm đến việc sử dụng các loại vacxin. Vacxin là một chuyên khoa đã được đề cập sâu

và rộng ở nhiều lĩnh vực khác, ngoài lĩnh vực dược lý học nên không trình bày ở đây.

Các interferon (INF) và imiquimod không tác dụng trực tiếp đến virus, nhưng có tác dụng chống virus là bởi chúng tác động lên các quá trình đáp ứng miễn dịch sinh lý.

Các INF dùng trong lâm sàng được chia thành 2 nhóm:

- Các INF nhóm I: Gồm INF-α và INF-β. Nhiều tế bào trong cơ thể sản xuất được 2 loại INF này. Chúng chỉ có tính đặc hiệu với các receptor bề mặt của một số loại tế bào nhất định.

- Các INF nhóm II: Là INF-γ. Đây là sản phẩm đặc trưng của các tế bào miễn dịch. Chủ yếu là của các tế bào T, có tác dụng trên nhiều loại receptor khác nhau.

Trong điều trị các bệnh nhân mắc Covid-19 hiện nay, dùng INF là một chỉ định quan trọng ở nhiều nước.

Sự liên kết của INF với các receptor làm khởi động cả chuỗi những quá trình thông tin. Do tác dụng này, sự hình thành hay sự kích hoạt các protein sẽ được bắt đầu; dẫn đến hệ quả tác dụng chung trong việc loại trừ sự lây truyền của virus. Giữa các protein có tính năng ấy, có protein kinase. Protein kinase sẽ phosphoryl hóa một loại enzyme chìa khóa của cơ chế giải mã của tế bào; do đó hạn chế sự tổng hợp protein, kể cả tổng hợp protein virus.

INF-α ở người được dùng để chống bệnh do HPV (herpes virus 8). Nếu dùng phối hợp với polyetylen - glycol sẽ cải thiện tốt nhiều đặc điểm dược động học. Đây là một thành tựu mới trong công nghệ bào chế các INF. Về cơ chế, INF có khả năng ức chế sự sao chép virus do cảm ứng với protein kinase. Thật thú vị, virus nói trên, ngược lại cũng có khả năng sao chép các protein ức chế interferon và dẫn đến "kháng thuốc". INF- α đôi khi cũng dùng để điều trị ung thư.

INF-β được dùng điều trị chứng "xơ cứng đa khí quan" (sclerosis multiplex). Cơ chế tác dụng chưa rõ.

INF-γ: với mèo, dùng điều trị suy giảm bạch cầu do FeLV (feline leukemia virus) và lentivirus gây hội chứng FAIDS (feline acquired immunodeficiency syndrom). Cũng dùng điều trị sừng hóa (keratitis) do FeLV-1 cho dù chưa có những tư liệu đầy đủ trong lâm sàng.

Bên cạnh các sinh phẩm này, khi điều trị các bệnh do virus nên phối hợp với các trị liệu bổ sung như dùng các thuốc kháng sinh phổ rộng để xử lý các nhiễm khuẩn đường hô hấp trên.

Ở pha bệnh cấp tính đường hô hấp, dùng thêm các thuốc giảm xung huyết ở xoang mũi (như phenylephrin) và các thuốc tiêu đờm (bromhexin).

Imiquimod: Imiquimod gây tương tác với receptor TLR7 và TLR8 (toll like receptor), do đó kích thích cơ chế sinh lý của hệ thống miễn dịch (Ví dụ sản xuất INF). Các TLR là những protein bề mặt tế bào, nó phục vụ cho sự nhận diện các phân tử đặc trưng của mầm bệnh vius.

Cơ chế tác dụng chính xác của các imiquimod chưa sáng tỏ đầy đủ, nhất là cơ chế khỏi bệnh do HPV. Trong thú y, dùng ở dạng thuốc mỡ 5% để điều trị bệnh do các virus HPV, bệnh lý mô bào (histiocytosis) của tế bào Langerhans và của các tế bào niêm mạc bị sừng hóa ở chó, mèo và ngựa./.