

# ACTUALITĂȚI TERAPEUTICE ÎN INFECȚIILE CU HERPESVIRUSURI (II)

Victoria Aramă\*

## REZUMAT

Sunt prezentate recomandările actuale asupra indicațiilor, schemelor terapeutice, posologiei și toxicității principalelor antiherpetice.

Se face o trecere în revistă a chimioterapicelor vechi și noi, care sunt comparate cu acyclovir. Acesta este considerat tratamentul standard al infecțiilor herpetice și reprezintă un etalon pentru evaluarea noilor molecule antiherpetice.

Se insistă asupra moleculelor active pe virusul citomegalic (CMV).

**Cuvinte cheie:** Famciclovir, Ganciclovir, Foscarnet.

## ABSTRACT

### Present therapeutics aspects of herpesviruses infections

The paper present current recomandation regarding indication therapeutic approche, possology and toxicity of the main antiherpetic drugs.

New and old chimiotherapics are reviewed and compared with Acyclovir, which is considered the standard therapy for herpesvirus infections. It also represent reference for new antiherpetic drugs evaluation.

Accent is put on molecules active on CMV.

**Key words:** Famcyclovir, Gancyclovir, Forscanet.

Infecțiile cu herpesvirusuri au devenit în ultimele decenii un capitol important al patologiei infecțioase din cauza marii lor incidențe în populația generală, precum și datorită frecvenței și gravității lor la imunodeprimați. În ultimii ani

s-au identificat 3 noi herpesvirusuri (HHV, 6, 7, 8) a căror implicare în patologia umană este încă în studiu.

În **tabelul I** sunt prezentate clasificarea actuală și principalele caracteristici ale celor 8 herpesvirusuri.

Tabelul I

### Reprezentanți

Subfamilia	Celule țintă	Sediul latenței	Denumirea oficială	Denumirea comună
ALFA-HERPESVIRIDAE	- celule epiteliale cutaneomucoase	ganglioni nervoși senzitivi: spinali sau cranieni	HHV <sub>1</sub>  HHV <sub>2</sub>  HHV <sub>3</sub>	HSV <sub>1</sub> = herpes simplex virus tip 1  HSV <sub>2</sub> = herpes simplex virus tip 2 VZV = varicella zoster virus
BETA-HERPESVIRIDAE	- monocite, macrofage, neutrofile, celule endoteliale, celule epiteliale	limfocite, monocite, celule epiteliale, cel. endoteliale, glande salivare, rinichi, pulmon, retină, SNC	HHV <sub>5</sub>	CMV = citomegalovirus
GAMA-HERPESVIRIDAE	- LB și LT CD21+  - cel. orofaringiene	limfocite B, circulante și ganglionare	HHV <sub>4</sub>	EBV = Epstein Barr virus
NOI HERPESVIRUSURI ÎNCĂ NECLASIFICATE	- LT CD 4 și CD 8, LB, NK, cel epiteliale, macrofage - LT CD 4  - LB	limfocite glande salivare, rinichi  neclar  neclar	HHV <sub>6</sub> = β HHV?  HHV <sub>7</sub> = β HHV?  HHV <sub>8</sub> = γ HHV?	HHV <sub>6</sub> = Human herpes virus 6  HHV <sub>7</sub> = Human herpes virus 7 HHV <sub>8</sub> = Human herpes virus 8

\*Dr. Victoria Aramă, asistent universitar, Clinica I Boli Infecțioase „Colentina”, UMF „Carol Davila” București

Herpesvirusurile, spre deosebire de alte familii de virusuri se bucură de existența unui număr mare de chimioterapice active asupra lor. Clasificarea nonexhaustivă

a moleculelor antiherpetice existente actualmente este prezentată în tabelul II.

Tabelul II

CHIMIOTERAPICE ANTIHERPETICE

DCI	Denumire comercială Firma producătoare	SPECTRU
IDOXURIDINĂ	Idoxuridină	HSV <sub>1</sub> , HSV <sub>2</sub> , VZV
VIDARABINĂ	Vidarabină	HSV <sub>1</sub> , HSV <sub>2</sub> , VZV, HBV
ACYCLOVIR	Zovirax (Glaxo-Wellcome)	HSV <sub>1</sub> , HSV <sub>2</sub> , VZV, CMV
GANCYCLOVIR	Cymevan	CMV, HSV <sub>1</sub> , HSV <sub>2</sub> , VZV, HHV 6, 7, 8
FOSCARNET	Foscavir (Astra)	CMV, HSV <sub>1</sub> , HSV <sub>2</sub> , HHV 6, 7, 8, HIV
FAMCICLOVIR	Famvir (Smith Kline Beecham)	HSV <sub>1</sub> , HSV <sub>2</sub> , VZV, HBV
VALACICLOVIR	Valtrex, Zelitrex (Glaxo-Wellcome)	HSV <sub>1</sub> , HSV <sub>2</sub> , VZV, CMV
SORIVUDINA (BV-araU)	Usevir (Nippon Shoji) (Bristol Myers Squibb)	VZV
882 - C 87	Netivudină (Glaxo-Wellcome)	VZV
HPMC	Cidofovir (Gilead Sciences)	CMV, HSV <sub>1</sub> , HSV <sub>2</sub>
	Vistide (Glaxo-Wellcome)	VZV, HPV, HBV, adenovirusuri
CYGALOVIR	Cygalovir, Cyclobutid (Bristol Myers Squibb)	CMV
OLIGONUCLEOTIDE	ISIS - 2922	CMV, HSV <sub>1</sub> , HSV <sub>2</sub>
METILSULFONATE	Adenovir	VZV, HIV, HBV
(OMP - S)	(Isis - Pharma)	
BRIVUDIN (BVDU)	Helpin	HSV <sub>1</sub> , VZV,
	(Berlin Chimie)	antimitotic
DERIVAȚI	Meliacină	
NATURALI	Listerină	
(din plante)	Lidakol	HSV <sub>1</sub>

În precedentul număr al revistei au fost prezentate acyclovirul și valacyclovirul, iar în acest număr vor fi analizate restul moleculelor antiherpetice disponibile.

FAMCICLOVIR (FAM)

Famciclovirul este un nou antiherpetic, lansat în 1994 de către laboratoarele Smith Kline Beecham.

Structura chimică

FAM este un ester de Penciclovir (PEN), acesta din urmă fiind un analog guanozinic cu următoarea structură chimică:

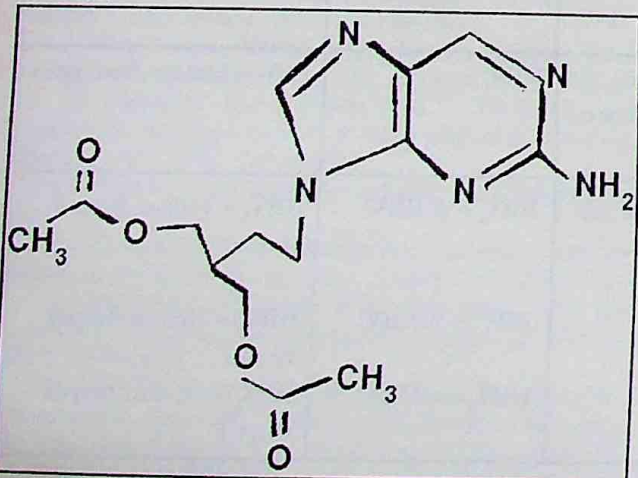


Fig. 1 - FAMCICLOVIR

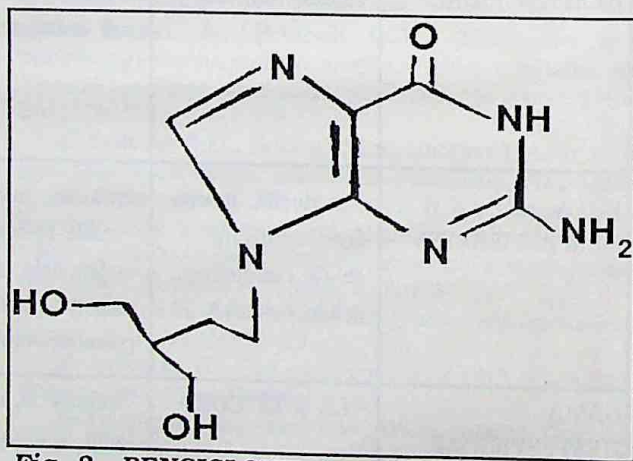


Fig. 2 - PENCICLOVIR

Mecanism de acțiune

FAM are un mecanism de acțiune asemănător acyclovirului (AV). El suferă 3 fosforilări succesive, prima fiind asigurată de TK\* virală, fapt care conferă FAM selectivitate pentru celulele infectate.

Există însă 2 deosebiri între mecanismul de acțiune al AV și FAM:

- afinitatea PEN-TP\*\* pentru ADN - polimeraza virală

\* TK - timidinkinază

\*\* PEN-TP - penciclovir trifosfat

este mai mică decât cea a AV-TP, de unde rezultă că FAM are o activitate antivirală și o selectivitate mai mică decât a AV.

- PEN-TP nu are rol de „codon stop” asupra elongării lanțului de ADN viral, fiind deci mai puțin eficient decât AV, în blocarea replicării virale.

### Spectrul activității antivirale

FAM are un spectru antiviral asemănător AV, fiind însă activ *in vitro* și pe virusul hepatitic B (VHB). Actualmente, sunt în curs de desfășurare studii asupra eficienței AV în tratamentul hepatitei cronice cu VHB.

### Farmacocinetica

FAM are avantajul unei farmacocinetici superioare AV:

- absorbție digestivă bună, neafectată de prezența alimentelor
- FAM este rapid și complet convertit în PEN, în două etape:
  - în *peretele intestinal*, sub acțiunea unei esteraze este înlăturată o grupare ester;
  - în *ficat*, după înlăturarea unei alte grupări ester, sub acțiunea unei esteraze, are loc un proces de oxidare indus de o aldehidoxidază, în urma căruia rezultă PEN.
- biodisponibilitatea FAM este de 3 - 5 ori mai mare decât a AV, fiind evaluată la 77%, independent de doză;
- realizează concentrații plasmatiche ridicate (2,2 μg/ml), atât după administrarea i.v. cât și p.o. permițând utilizarea unor doze mai mici decât pentru AV.
- T<sub>1/2</sub> plasmatic este mai lung decât al AV, fiind de 10 - 20 ore, fapt care permite o administrare mai comodă, în doar 3 prize/zi.
- PEN-TP realizează concentrații intracelulare de 10 ori mai mari decât ale AV-TP, având și o mai bună stabilitate intracelulară.
- difuzie tisulară bună.
- eliminare predominant renală (73%), impunând ajustarea dozelor după clearance-ul la creatinină și mai puțin (23%) pe cale fecală.

### Indicații și scheme terapeutice

#### 1. Herpesul Zoster:

- în SUA: 500 mg x 3/zi x 7 zile;
- în Anglia: 250 mg x 3/zi x 7 zile.

#### 2. Herpesul genital:

- primoinfecție: 250 mg x 3/zi x 5 zile;
- recurente: 125 mg x 3/zi x 5 zile.

#### 3. În curs de evaluare:

- tratament supresiv al herpesului genital: 125 - 250 mg x 2/zi
- tratamentul hepatitei cronice HBV
- tratamentul herpesului labial
- tratamentul formelor severe de infecții HSV/VZV la imunodeprimați: i.v. 5 mg/kgc/8 ore, 10 zile.

### Eficacitate clinică, comparativ cu PLACEBO și cu AV

1. În herpesul Zoster:
  - față de placebo, FAM:

- scade durata excreției virale;
  - grăbește vindecarea locală;
  - scade intensitatea și durata durerii.
- FAM are eficacitate egală cu AV asupra erupției și durerii din HZ.

#### 2. În herpesul genital:

- FAM este superior placebo-ului
- FAM are eficacitate egală cu AV asupra evoluției locale și a excreției virale.

### Toxicitate

Nu s-au înregistrat până acum efecte toxice ale FAM.

### Rezistența la FAM

Rezistența la FAM este încrucișată cu cea la AV, datorită similitudinilor în mecanismul de acțiune. Mecanismele rezistenței sunt identice cu ale AV-ului, predominând tot fenotipul TK.

În concluzie, FAM, deși are o farmacocinetică mai bună decât AV, nu s-a dovedit superior acestuia din punct de vedere al eficacității clinice.

### GANCICLOVIRUL = DHPG (GAN)

Ganciclovirul, comercializat sub numele de CYMEVAN de către laboratoarele ROCHE este foarte activ asupra CMV.

### Structura chimică

GAN este un analog guanozinic, foarte asemănător structural cu AV, care are însă o activitate anti-CMV de 100 ori mai mare.

### Mecanism de acțiune

GAN are un mecanism de acțiune asemănător cu AV, existând însă câteva deosebiri:

- prima fosforilare a GAN nu este realizată de TK, ci de o altă enzimă virală, dependentă de gena UL<sub>97</sub> a CMV, numită proteinkinază. Următoarele 2 fosforilări sunt efectuate sub acțiunea unor enzime celulare.

- GAN-TP nu are rol de „codon stop” asupra elongării lanțului de ADN viral, având deci o activitate antivirală mai mică decât a AV.

### Spectru antiviral

GAN este activ *in vitro* pe: CMV, HHV<sub>6</sub>, HH<sub>7</sub>, HHV<sub>8</sub>, HSV<sub>1</sub>, HSV<sub>2</sub>, VZV.

### Farmacocinetica

Până nu demult, GAN exista numai ca preparat de administrare i.v. (1 fl = 500 mg). Recent, în 1995, a fost comercializat GAN de administrare p.o. (1 cp = 250 mg).

După administrare i.v.:

- se realizează concentrații plasmatiche mari: 6 - 15 μg/ml
- T<sub>1/2</sub> plasmatică este de 3 ore.

După administrarea p.o.:

- absorbția digestivă este lentă;
- biodisponibilitatea este redusă: 6%
- concentrațiile plasmatiche sunt mici: 0,5 - 1 μg/ml;
- eficacitatea antivirală a GAN p.o. este mai mică

decât a GAN i.v., dar se pare ca este suficientă clinic.

### Indicații: scheme terapeutice și eficacitate clinică

#### 1. Tratamentul curativ al infecțiilor CMV (în special al retinitei)

##### a) *Tratament de atac* (i.v. sau local)

- i.v. lent (1 h): 5 mg/kgc x 2/zi timp de 3 săpt., până la cicatrizarea leziunilor (în 2 - 3 săpt.)
- local:

→ injecții intravitreene:

- 200-400μg în 0,05 ml, de 2 ori pe săptămână, timp de 3 săptămâni.
- eficacitate egală cu GAN i.v.
- se asociază cu acetazolamidă (250 mg) pentru a preveni hipertronia oculară
- T 1/2 intravitrean = 13 ore.
- concentrația intravitreană este mai mare decât  $DL_{50}$ , timp de 62 ore.
- are avantajul absenței toxicității sistemice, care apare după GAN i.v.
- dezavantaj: nu acționează și asupra altor localizări CMV.
- complicații: endoftalmie, hemoragii vitreene, decolare retiniană, atrofie cistica.
- indicații: cale venoasă inabordabilă, trombocitopenii, leucopenii, absența altor localizări CMV, absența altor infecții CMV în APP, înlocuirea temporară a GAN i.v. în cursul vacanțelor.

→ implant intravitrean:

- recent introdus în terapia retinitei CMV.
- plasarea intravitreană se face pe cale chirurgicală, sub anestezie locală.
- asigură o concentrație intravitreană eficace pentru 4 - 8 luni.

##### b) *Tratament de întreținere* (i.v., p.o. sau local)

- este absolut necesar pentru prevenirea recurențelor retinitei CMV, care apar întotdeauna după oprirea tratamentului de atac. Se subînțelege că tratamentul de întreținere durează toată viața (în cazul bolnavilor SIDA).

Din păcate, nu există un tratament de întreținere care să prevină total recurențele. Procentul de recurențe sub tratament de întreținere cu GAN i.v. sau local este de 50%. În absența terapiei de întreținere, retinita CMV evoluează invariabil spre cecitate.

- se poate face:

- i.v. lent (1 h):
  - 5 mg/kgc x 1/zi, 7/7, indefinit
  - 6 mg/kgc x 1/zi, 5/7, indefinit
- p.o.: 500 mg x 6/zi, indefinit
- implant intravitrean, schimbat la 4 - 8 luni

#### 2. Profilaxia primară a retinitei CMV în SIDA, cu $CD_4$ sub 100/ $mm^3$

- este în curs de evaluare profilaxia primară a retinitei CMV cu GAN p.o.: 1000 mg x 3/zi, care se pare că scade incidența retinitei de la 30% la 15%.

### Toxicitate

GAN are dezavantajul unei toxicități sistemice importante:

- *medulotoxicitate*: neutropenii, trombocitopenii.

Se recomandă:

- reducerea dozelor de GAN când numărul de neutrofile este <100/ $mmc$ .
- întreruperea tratamentului cu GAN la <500 neutrofile/ $mmc$  și administrarea de G-CSF (factor de creștere granulocitară).
- evitarea asocierii GAN cu alte medulotoxice (AZT, cotrimoxazol).
- *neurotoxicitate*: confuzie, convulsii, vertij, delir, cefalee.
- *insuficiență hepatorenală severă*.

Introducerea recentă a GAN p.o. precum și a implantelor intravitreene a dus la scăderea incidenței acestor efecte toxice.

### Rezistența la Ganciclovir

- incidența rezistenței la GAN este estimată la 7 - 10%.
- o tulpină CMV este rezistentă când  $IC_{50}$  este >0,5 - 8 μm/l
- mecanismele rezistenței sunt asemănătoare cu ale AV: mutații la nivelul genelor care codifică enzimele: UL 97 și ADN-polimeraza virală.
- există 2 fenotipuri de rezistență:
  - tulpinile UL 97 deficiente, care sunt cele mai frecvent întâlnite. Ele rămân sensibile la Foscarnet și HPMC.
  - tulpinile ADN-pol deficiente sunt rareori întâlnite. Ele sunt rezistente și la Foscarnet și HPMC.
- factorii care favorizează apariția rezistenței la GAN sunt imunodepresia și tratamentele de întreținere cu doze mici.

### FOSCARNET (FOS)

#### Structură chimică și mecanism de acțiune

Foscarnetul este un pirofostat care blochează situsul de legare al ADN-polimerazei virale la nivelul nucleozidelor, ducând astfel la sistarea replicării virale.

Mai precis, FOS blochează clivarea grupului pirofosfat al deoxiguanozin-trifosfatului, fapt ce va împiedica fixarea ADN-polimerazei virale și va determina blocarea elongării lanțului de ADN viral.

FOS, nefiind analog nucleozidic, nu necesită fosforilări prealabile, dependente de TK-virală, fapt care antrenează o scădere a selectivității, exprimată prin afectarea în egală măsură a celulelor infectate și neinfectate. Aceasta va duce la o creștere a toxicității sistemice a FOS.

FOS, având un mecanism de acțiune diferit de al AV și GAN, va fi rareori afectat de fenomenul de „rezistență”, care nu va fi niciodată încrucișată cu rezistența la AV. Astfel FOS este util în tratamentul infecțiilor cu HSV, VZV, CMV rezistente la AV și GAN.

## Spectru antiviral

FOS are un spectru antiviral larg, incluzând:

- CMV (inclusiv tulpinile GAN-rezistente)
- HSV, VZV (inclusiv tulpinile AV-rezistente - TK).
- HHV<sup>6,7,8</sup>
- HIV (se pare că FOS inhibă reverstrascriptaza HIV).

## Farmacocinetica

FOS se administrează exclusiv intravenos, deoarece preparatul oral este greu tolerat și are o biodisponibilitate redusă (12 - 20%). Proprietățile farmacocinetice ale preparatului i.v. sunt:

- concentrații plasmatice bune. După administrarea:
  - i.v. continuă = 140 - 1256  $\mu$  mol/l
  - i.v. intermitentă = 98 - 509  $\mu$  mol/l
- distribuție tisulară bună, inclusiv în SNC și LCR, unde realizează concentrații egale cu 40% din nivelul seric.
- nu este metabolizat în organism.
- eliminare predominant renală, necesitând ajustarea dozelor în funcție de clearance-ul la creatinină.

## Indicații, scheme terapeutice și eficacitate clinică

1. Infecții CMV la imunodeprimați, mai ales retinita din SIDA:

a) tratament de atac (i.v. sau local):

■ *i.v. lent (1 h):*

- 90 mg/kgc/12 ore, timp de 3 săptămâni
- diluție: 12 mg/ml, în ser fiziologic
- eficacitate egală cu GAN, inducând cicatrizarea în 3 săpt.
- FOS are avantajul activității concomitente pe CMV și HIV, fiind indicat la bolnavii care nu tolerează GAN.

■ *local - injecții intravitreene:*

- 1200 - 2400  $\mu$ g/inj. de 2 ori pe săptămână, timp de 3 săptămâni.
- T<sub>1/2</sub> intravitrean = 34 ore
- concentrația intravitros se menține peste IC<sub>50</sub> timp de 72 ore
- se poate asocia cu GAN local.

b) tratament cu întreținere (i.v. sau local):

■ *i.v. lent (1 h):* 90 - 120 mg/kgc/zi, indefinit.

- prin inhibarea reverstrascriptazei HIV, FOS acționează sinergic cu AZT.

■ *local - injecții intravitreene:* 1 inj./săpt. indefinit.

2. Infecții HSV/VZV rezistente la AV (TK): aceleași doze.

## Toxicitate

- nefrotoxicitate, recomandându-se:
  - hiperhidratarea bolnavului: administrarea 1 litru ser fiziologic i.v., înaintea FOS.
  - monitorizarea ureei și creatininei.
  - evitarea asocierii cu alte medicamente nefrotice sau care scad secreția tubulară.
- tulburări hidroelectrolitice: hipocalcemii, hipomagneziemii, hipofosfatemii.

- ulcerazioni genitale, recomandându-se o igienă riguroasă după fiecare micțiune.
- medulotoxicitate: anemii, leucopenii, trombocitopenii.
- neurotoxicitate: convulsii.

## Rezistența

Rezistența la FOS este rareori întâlnită, deoarece ea apare prin mutații la nivelul genei care codifică ADN polimeraza virală, enzimă indispensabilă replicării virale, fără de care virusul nu poate supraviețui.

Deoarece mecanismul rezistenței la FOS este diferit de cel al rezistenței la AV și GAN, rezultă că nu există rezistență încrucișată între FOS și AV. Deci, FOS poate fi folosit cu succes în tratamentul infecțiilor cu tulpini de HSV AV-rezistente și CMV GAN-rezistente.

## SORIVUDINA (S)

### Istoric

Sorivudina a fost lansată în septembrie 1993, în Japonia, de către laboratoarele Nippon Shoji, sub numele de Usevir.

În octombrie 1993 s-au înregistrat 3 decese la bolnavi care primeau concomitent sorivudină și 5-fluorouracil, motiv pentru care S a fost imediat scoasă din uz în Japonia.

Actualmente, S se află în studii clinice în SUA, fiind produsă de laboratoarele Bristol Myers.

### Structură chimică și mecanism de acțiune

Sorivudina este un analog nucleozidic cu următoarea structură chimică:

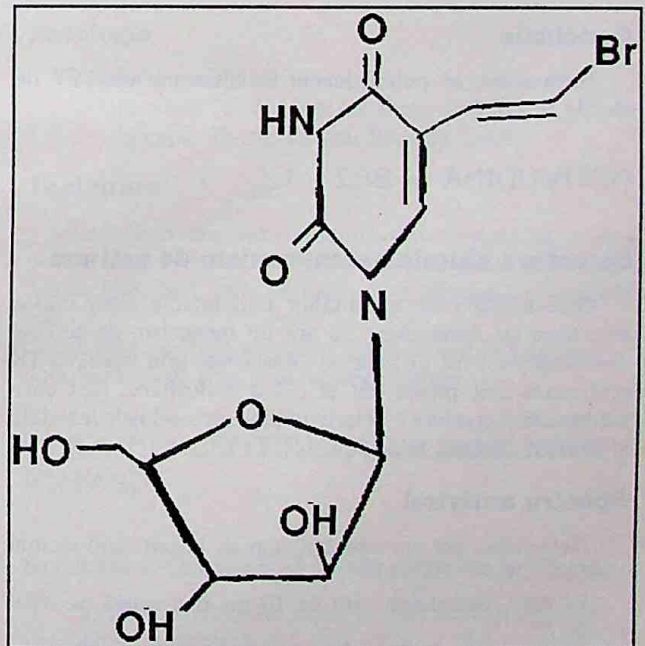


Fig. 3 - SORIVUDINA

Ea inhibă ADN polimeraza virală, fără a avea rol de „codon stop”.

### Spectru antiviral

S are un spectru îngust cuprinzând doar VZV.

In vitro, sorivudina este de 1000 ori mai activă pe VZV

decât AV.

Astfel, ID<sub>50</sub> față de VZV este:

- 0,37 µg/ml - pentru AV
- 0,0005 µg/ml - pentru sorivudina.

### Farmacocinetica

S are o farmacocinetică bună, care permite o administrare comodă într-o singură priză zilnică.

### Indicații, posologie și eficacitate clinică

În herpesul zoster: p.o.: 40 mg/zi, priză unică/zi, timp de 7 zile.

Studiile clinice efectuate până acum arată că S:

- este mai eficace decât AV asupra vindecării leziunilor locale, mai ales la imunodeprimați
- pare mai puțin eficace decât AV asupra durerii zoosteriene
- nu s-au înregistrat efecte toxice.
- este activă asupra tulpinilor VZV rezistente la AV și FOS, întâlnite la bolnavii SIDA.

### Toxicitate

- în asociere cu 5-FU, induce o supresie medulară totală, mortală prin scăderea eliminării renale a 5-FU, soldată cu creșterea concentrației plasmatice a acestuia, peste nivelul toxic.

- în absența asocierii cu 5-FU, sorivudina nu este toxică, fiind foarte bine tolerată.

### Rezistența

Sorivudina pare să nu aibă rezistență încrucișată cu AV.

### Concluzie

Sorivudina, ar putea deveni în viitor un anti-VZV de elecție în HZ.

NETIVUDINA = 882 - C<sub>87</sub>

### Structura chimică și mecanism de acțiune

Netivudina este un analog nucleozidic asemănător structural cu Sorivudina. Ea are un mecanism de acțiune asemănător cu AV, de care se deosebește prin faptul că TK realizează atât prima cât și a 2-a fosforilare, fapt care antrenează o creștere a selectivității pentru celulele infectate și implicit absența toxicității.

### Spectru antiviral

Netivudina are un spectru îngust, cuprinzând numai VZV.

In vitro, netivudina este de 10 ori mai activă pe VZV decât AV.

### Farmacocinetică

- biodisponibilitate superioară AV.
- T 1/2 lung, 12 - 14 ore, ceea ce permite 1 - 2 administrări/zi.

### Indicații, posologie, eficacitate clinică

Studiile clinice, efectuate cu Netivudină în doze variind între 20 - 200 mg/zi au arătat o eficacitate similară cu AV asupra vindecării leziunilor cutanate din HZ, dar inferioară AV asupra durerii zoosteriene.

Din acest motiv Netivudina nu a intrat în uzul clinic. Nu s-au înregistrat efecte toxice.

### CIDOFOVIR (HPMC) sau VISTIDE

#### Structură chimică

Cidofovirul (Gilead Sciences) sau Vistide (Glaxo-Wellcome) este un analog nucleozidic monofosforilat, cu spectru larg, aflat actualmente în studii clinice. El va fi lansat în 1997, în Europa, pentru tratamentul retinitei CMV din SIDA.

#### Mecanism de acțiune

HPMC are un mecanism de acțiune asemănător AV, de care se deosebește prin faptul că fiind deja monofosforilat, nu necesită TK virală, fapt care atrage scăderea selectivității pentru celulele infectate și implicit creșterea toxicității.

#### Spectru antiviral

HPMC are un spectru larg, cuprinzând:

- CMC (inclusiv tulpinile GAN-rezistente). HPMC este de 2 ori mai activ pe CMV decât ganciclovirul și foscarnetul.
- HSV<sub>1,2</sub> (inclusiv pe tulpinile AV-rezistente). HPMC este mai activ pe HSV decât AV.
- VZV (inclusiv tulpinile AV-rezistente).
- Papilomavirusuri umane (HPV).
- Adenovirusuri.
- VHB (virusul hepatitei B).

#### Farmacocinetica

HPMC se poate administra p.o., i.v. și intraocular. El are o farmacocinetică bună:

- absorbție digestivă bună;
- T 1/2 lung, care permite o singură administrare pe săptămână, sau chiar la 2 săptămâni.

#### Indicații preconizate

Studiile clinice efectuate până acum au arătat că HPMC este eficace în:

1. Tratamentul topic al:
  - infecții cutaneomucoase cu HSV rezistent la AV.
  - keratoconjunctivita HSV, VZV sau adenovirală.
  - retinita CMV (injecții intravitreene).
  - papilomatoza genitală (aplicații cutanate sau injecții intratumorale).
2. Tratamentul sistemic al:
  - retinita CMV.
  - infecții viscerale cu CMV la imunodeprimați
  - infecții HSV, VZV la imunodeprimați
  - leucoplazia păroasă a limbii (EBV).

**Posologie**

Studiile clinice efectuate până acum au utilizat următoarea posologie:

- tratamentul de atac (i.v. sau local) timp de 3 săptămâni:
  - i.v. lent (1 h): 3 - 5 mg/kgc, o dată pe săptămână
  - intravitrean: 10 - 20 µg/injecție
- tratamentul de întreținere:
  - i.v. lent, aceeași doză, o dată la 2 săptămâni, indefinit.

**Toxicitate**

- nefrotoxicitate, care poate fi evitată prin: hiperhidratarea bolnavului, ajustarea dozelor după clearance-ul la creatinină, distanțarea prizelor.
- hepatotoxicitate, care apare numai după doze mari.

**Rezistența**

HPMC nu are rezistență încrucișată cu AV, GAN sau FOS fiind deci activ pe tulpinile HSV, VZV, CMV, TK, rezistente la AV, GAN sau FOS. Aceasta se datorește faptului că HPMC, fiind deja monofosforilat nu necesită TK virală, el fiind activ și pe tulpinile TK, care reprezintă principalul mecanism de rezistență al herpesvirusurilor la chimioterapicele antivirale.

Însă, sușele rezistente prin mutații la nivelul ADN pol virale sunt rezistența și la HPMC.

HPMC, este considerat actualmente „o mare speranță“ a terapiei antiherpetice.

**CYGALOVIR sau CYCLOBUTID****Structura chimică și mecanism de acțiune**

Cygalovirul, produs al firmei Bristol Myers, este un analog guanozinic în care zahărul este înlocuit cu ciclul Cyclobutid. El are un mecanism de acțiune asemănător AV și se află actualmente în studii clinice.

**Spectru antiviral**

Cygalovirul este activ pe:

- CMV (inclusiv tulpinile rezistente la AV)
- HSV, VZV, EBV, HIV.

**Farmacocinetică**

Cygalovirul are o farmacocinetică bună, având o biodisponibilitate de 40 - 50%.

**Indicații preconizate și posologie**

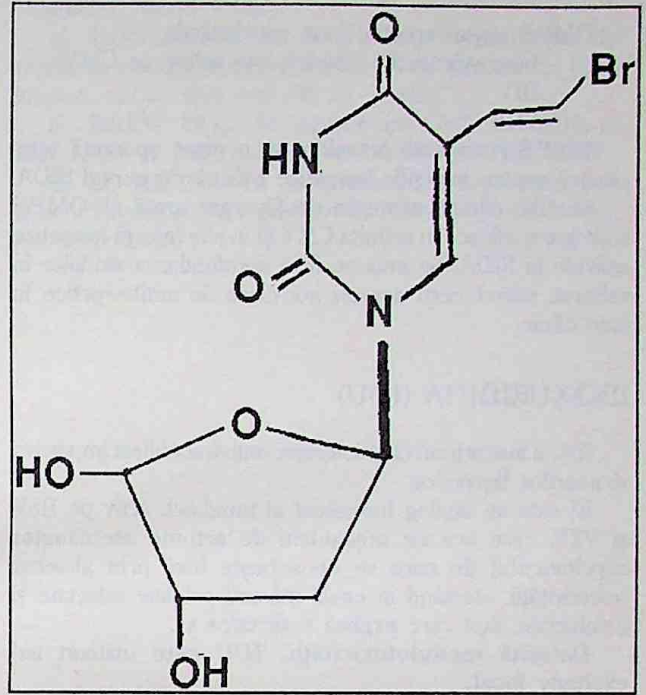
Studiile clinice efectuate până acum, au arătat că Cygalovirul, în doze de 0,3 - 3 mg/kgc, este eficace în retinita CMV.

Nu s-au raportat până acum efecte toxice.

**BRIVUDIN sau HELPIN****Structura chimică**

Brivudinul, produs al firmei Berlin Chemie este un analog timidinic halogenat (bromat), foarte asemănător structural

cu Idoxuridina (IDU), având următoarea structură:



**Fig. 4 - BRIVUDINA**

**Spectru și indicații**

Brivudinul este activ pe: HSV<sub>1</sub> și VZV. El are și activitate antimitotică (anticancerasă), fiind indicat mai ales în infecțiile HSV/VZV apărute la imunodeprimații prin diverse neoplazii. Brivudinul nu trebuie utilizat la imunocompetenți.

**Posologie**

Dozele recomandate sunt:

- la adult: 7,5 mg/kgc/zi, timp de 5 zile.
- la copil: 15 mg/kgc/zi, timp de 5 zile.

**Toxicitate**

Brivudinul are dezavantajul unei selectivități reduse pentru celulele infectate, afectând în egală măsură și celulele neinfectate, fapt care antrenează o creștere a toxicității sistemice.

El este medulotoxic, potențând medulotoxicitatea 5 fluoro-uracilului și a altor anticancerose.

**OLIGONUCLEOTIDE METILSULFONATE (OMP-S)****Structura chimică și mecanism de acțiune**

Oligodezoxiribonucleotidele metilsulfonate antisens (d-OMP-s) reprezintă cea mai nouă și mai promițătoare clasă de antivirale.

Principalul reprezentant al acestei clase este ISIS<sub>29221</sub>, produs sub numele de ADEFOVIR de către laboratoarele ISIS PHARMA, aflat actualmente în studii clinice.

ISIS<sub>29221</sub>, nefiind un analog nucleozidic, are un mecanism de acțiune total diferit de al AV. El blochează expresia genelor virale esențiale fixându-se la nivelul secvențelor complementare ale ARN-ului mesager.

**Spectru antiviral și indicații**

OMP-S au un spectru larg, cuprinzând:

- herpesvirusurile (fiind foarte active pe CMV)
- HIV
- VHB.

OMP-S reprezintă actualmente o mare speranță terapeutică pentru infecțiile herpetice apărute în cursul SIDA.

Studiile clinice aflate în desfășurare arată că OMP-S sunt foarte eficiente în retinita CMV și în alte infecții herpetice apărute în SIDA. Se impune însă aprofundarea studiilor în vederea introducerii acestei noi clase de antiherpetice în uzul clinic.

**IDOXURIDINA (IDU)**

IDU a fost primul chimioterapic antiviral utilizat împotriva virusurilor herpetice.

El este un analog halogenat al timidinei, activ pe HSV și VZV, care are un mecanism de acțiune asemănător acyclovirului de care se deosebește însă prin absența selectivității, afectând în egală măsură celulele infectate și neinfectate, fapt care explică toxicitatea sa.

Datorită medulotoxicității, IDU este utilizat azi exclusiv local.

Singurele preparate existente sunt: soluție 0,1%, pomadă

oftalmică 0,1% și unguent 0,2%. Ele sunt folosite cu succes în tratamentul local al leziunilor herpetice cutaneo-mucoase și al keratoconjunctivitei herpetice, recomandându-se 4 - 5 aplicații locale/zi.

**VIDARABINA (VIRA-A)**

VIRA-A este un analog purinic, cu mecanism de acțiune asemănător acyclovirului, cu deosebirea că prima fosforilare nu necesită timidinkinaza virală, fapt care explică scăderea selectivității (afectarea în egală măsură a celulelor infectate și neinfectate) și creșterea toxicității sistemice (medulo și neurotoxicitate).

Locul vidarabinei în tratamentul infecțiilor herpetice a fost luat treptat de acyclovir, acesta din urmă fiind lipsit de toxicitate sistemică.

Spectrul antiviral al VIRA-A cuprinde pe lângă HSV/VZV și VHB (virusul hepatitei B).

Până nu de mult, VIRA-A exista numai sub formă de soluție pentru administrare intravenoasă. De curând s-a sintetizat un derivat monofosfat de VIRA-A, numit VIRA-AMP, mult mai solubil, care permite obținerea de concentrații plasmatiche mai mari și care poate fi administrat intramuscular, făcând posibilă utilizarea lui în ambulatoriu.

Indicațiile actuale și posologia vidarabinei sunt prezentate în tabelul III.

**Tabelul III****VIDARABINA - indicații și posologie**

Indicații	Posologie	
	VIRA-A	VIRA-AMP
1. Infecții herpetice severe rezistente la Acyclovir - encefalită herpetică - herpesul neonatal - infecții HSV/VZV la imunodeprimați.	PEV lentă (1 oră): ● 15 mg/kgc/zi ● 10 zile	
2. Hepatita cronică activă VHB, în asocieră cu interferon alfa-recombinant	PEV continuă: 15 mg/kgc/zi x 7 zile + 7,5 mg/kgc/zi x 14 zile	IM, în 2 prize/ 10 mg/kg/zi x 5 zi + 5 mg/kg/zi x 23 zi

VIRA-A și VIRA-AMP sunt relativ rar utilizate din cauza toxicității lor: medulotoxicitate (neutropenii, trombocitopenii), neurotoxicitate (neuropatie periferică, encefalopatie) și nefrotoxicitate.

**Concluzii**

Acest articol face o trecere în revistă nonexhaustivă a principalelor chimioterapice antiherpetice, inclusiv a celor apărute în 1995 - 1996. Am considerat utilă compararea fiecărui nou antiherpetic cu Acyclovirul, care rămâne încă tratamentul standard al infecțiilor herpetice. Noile molecule, apărute după AV, au o farmacocinetică mai bună, dar nu sunt cu mult mai eficiente decât AV.

De asemenea, se face o aducere la zi (conform noilor recomandări ale IHMF\*) a indicațiilor schemelor terapeutice și posologiei principalelor molecule antiherpetice.

\*IHMF = International Herpes Management Forum

**BIBLIOGRAFIE**

1. CHIDIAC Ch.: Anti-herpesviridae. *Med et Mal. Infect.* 1996, 26: 39 - 44
2. DEGREEF H.: Famiciclovir, a new oral antiherpes drug. *Internat. journal of antimicrobial agents* 4, 1994, 241-246
3. FIDDIAN A.: Therapeutic option for zoster. *Herpes* 1995, vol. 2, nr. 3: 77-81
4. FIDDIAN A.: A randomized controlled trial of zovirax versus netivdina for the treatment of herpes zoster. *Antiviral Res.* 1996, 267-297.
5. TYRING S.: Famiciclovir for the treatment of acute herpes zoster. *Annals of internal medicine*, 1995, 123: 2: 89-96
6. WHITLEY H.: Latest on five new zoster therapies. *8-th International conference on the varicella-zoster virus, Paris, July, 1994*
7. WOOD J.J.: Le ganciclovir. *New England Journal of Medicine.* 335: 721-730 (10 oct.), 1996.
8. STEPHEN A., SPECTOR M.D.: Le ganciclovir par

voie orale dans la prevention de la maladie a CMV chez les patients ayant un SIDA. *New England Journal of Medicine*. 334: 1491 - 1497 (6 iunie), 1996

9. **FOSCAVIR (foscarnet)**: The product monograph (Astra). *Adis International Chester*, 1995.

10. **CYMEVAN (ganciclovir)**: The product monograph (Roche). *Clin. Infect. Dis.* 1997.

11. **CLERQ E.**: Cidofovir (HPMP): therapeutic potential for the treatment of genital herpes virus and human papilloma virus infections. *Abstract book of IUVD European Congress on STD, Paris, oct. 1996.*

12. **COLLINS P.**: Resistant phenotypes. *Abstract book of IUVD, Paris, oct. 1996.*

13. Cidofovir - review by the FDA antiviral advisory committee, *March 1996.*

14. **BOULERICE F.**: Sorivudina (Bv-ara-U) for the treatment of complicated refractory VZV infection in HIV - infected. *AIDS*, 1995, vol. 19, nr. 7: 810

15. **DREW W.L.**: Molecules anti-CMV: actualites et futur. *Lettre de l'infectiologue, hors serie*, fevr. 1995: 20-22.

16. **LE HOANG P.**: Treatment local avec ganciclovir de la retinopathie CMV. *La lettre de l'infectiologue, hors serie*, fevr. 1995: 29-33.