

Acyklowir w terapii przeciwwirusowej

MAGDALENA FIGLEROWICZ

Klinika Obserwacyjno-Zakaźna Instytutu Pediatrii AM w Poznaniu, kierownik Kliniki prof. dr hab. Wojciech Służewski

Acyklowir jest pochodną deoksyguanozyny, w której zmodyfikowana została reszta cukrowa, tzn. w miejsce cyklicznej deoksyrybozy wprowadzono niecykliczny łańcuch boczny. Uzyskany w ten sposób analog nukleozydowy okazał się być mało toksycznym dla człowieka, specyficznym inhibitorem replikacji wirusów opryszczki: Herpes simplex 1 (HSV-1), Herpes simplex 2 (HSV-2) oraz wirusa ospy wietrznej i półpaśca Varicella – zoster (VZV) [1–3]. Skuteczność acyklowiru w walce z zakażeniami wywołanymi przez inne wirusy z rodziny Herpesviridae: cytomegalowirusem (CMV), czy wirusem Epstein-Barr (EBV) jest mniejsza [4, 5].

Genom herpeswirusów stanowi liniowy, dwuniciowy DNA. Jego replikacja odbywa się w jądrze zakażonej komórki gospodarza, przy współdziałaniu licznych enzymów wirusowych. Wśród nich kluczową rolę odgrywa kodowana przez wirusa polimeraza DNA.

Acyklowir wprowadzany jest do komórek przez białko transportujące nukleozydy, w tym deoksyguanozynę [6]. Wewnątrz komórki zostaje przekształcony w biologicznie aktywną pochodną fosforanową. Za proces ten odpowiedzialna jest kodowana przez wirusa kinaza tymidynowa [2, 7]. Fakt, że acyklowir nie jest odpowiednim substratem dla kinaz komórkowych powoduje, że lek zostaje zaktywowany głównie w komórkach zakażonych przez wirusa, co wpływa korzystnie na jego selektywność. W komórkach zakażonych HSV stwierdza się od 40 do 100 razy wyższy poziom aktywnych form fosforanowych acyklowiru, niż w komórkach niezakażonych [7–9].

Trójfosforan acyklowiru (ACVTP) hamuje syntezę DNA HSV, gdyż pozbawiony jest grupy 3'OH [10, 11]. Gdy polimeraza wirusowa wprowadzi zmodyfikowany nukleozyd do łańcucha DNA dalsze jego wydłużanie staje się niemożliwe. W trakcie replikacji genomu wirusowego ACVTP współzawodniczy z trójfosforanem deoksyguanozyny (dGTP) [2, 11]. 3'5'egzonukleaza, stanowiąca integralny składnik kompleksu replikacyjnego, odpowiedzialna za wycinanie z łańcucha DNA błędnie wprowadzonych nukleozydów, nie rozróżnia ACVTP i dGTP. W rezultacie synteza DNA zostaje zakończona [10, 12]. Porównując polimerazy HSV i VZV z komórkową polimerazą DNA wykazano, że ta ostatnia wykazuje zdecydowanie niższe powinowactwo do ACVTP, przez co lek znacznie rzadziej wprowadzany jest do genomu gospodarza niż do HSV DNA i VZV DNA [11].

Stwierdzono również, że acyklowir wykazuje różną zdolność do hamowania replikacji poszczególnych wirusów *Herpes*: najwyższą dla HSV-1, a nieco niższą dla HSV-2 i VZV (HSV-1>HSV-2>VZV).

Powstanie szczepów HSV opornych na acyklowir związane jest najczęściej z obecnością punktowej mutacji w obrębie genu kinazy tymidynowej lub polimerazy DNA, albo obu mutacji równocześnie [13, 14].

Acyklowir jest dostępny w postaci preparatów do użytku zewnętrznego, doustnego i dożylnego. Po dożylnym podaniu acyklowiru w dawce 0,5–15,0 mg/kg, okres półtrwania w surowicy wynosi 2–4 godz. Po zastosowaniu dawki 5 mg/kg najwyższy poziom w surowicy wynosi 30–40 μmola, podczas gdy doustne podanie 200 mg powoduje maksymalne stężenie w surowicy 1,4–4,0 μmola (średnio 2,5 μmola) stwierdzane po 1–2 godz. [15–17]. Acyklowir dobrze penetruje do tkanek i narządów. Jego stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym jest średnio o połowę niższe od stężenia stwierdzanego w surowicy [17]. Wydalanie leku odbywa się głównie przez nerki na drodze filtracji kłębkowej oraz w mniejszym stopniu wydzielenia cewkowego [15]. U pacjentów z niewydolnością nerek wskazana jest zatem redukcja dawki acyklowiru [18].

Dawka hamująca leku dla HSV wynosi od 0,1 do 1,6 μmola, natomiast dla VZV 3–4 μmola. Dlatego doustna podaż acyklowiru w leczeniu zakażeń wywołanych VZV powinna być 3–4 razy wyższa niż podczas leczenia HSV.

Acyklowir jest lekiem mało toksycznym. Najcięższym, choć bardzo rzadkim powikłaniem jest zaburzenie funkcji nerek [19, 20]. Wysoka dawka (>5 mg/kg) leku podawana dożylnie u chorych odwodnionych lub z cechami niewydolności nerek może być przyczyną krystalizacji acyklowiru w cewkach nerkowych i odwracalnego podwyższenia poziomu kreatyniny w surowicy [21]. Opisano również pojedyncze przypadki zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o charakterze drgawek, utraty przytomności [22]. Bezpieczeństwo stosowania leku u kobiet w ciąży nie zostało ostatecznie ustalone, choć wstępne dane wydają się być obiecujące [23]. Acyklowir przechodzi przez łożysko, jednak większość badań przeprowadzonych na zwierzętach nie wskazuje na teratogenne działanie leku. Pomimo tego zalecanie acyklowiru kobietom w ciąży winno być bardzo ostrożne [24].

Aspekty kliniczne

Herpes simplex viruses

Choroby wywołane przez wirusy opryszczki znane są od tysięcy lat. Charakterystyczne pęcherzyki opisywane były już przez starożytnych Greków. Nazwa wirusów pochodzi od greckiego słowa *herpes* oznaczającego czołgać się, pełzać, a odnoszącego się do zmian wywołanych przez te drobnoustroje.

Wyróżnia się 2 typy serologiczne HSV: HSV-1 i HSV-2. Są to alfaherpeswirusy, których genomy wykazują 50-procentową homologię sekwencji nukleotydowej. U człowieka oba wywołują podobne objawy na skórze i błonach śluzowych, choć w różnych rejonach ciała. HSV-1 powoduje zakażenie na twarzy, a HSV-2 w okolicy narządów płciowych.

Podczas infekcji dochodzi do uszkodzenia komórek nabłonkowych oraz błon śluzowych. HSV-1 i HSV-2 wywołują również zakażenie latentne w obrębie komórek nerwowych. Po wnikięciu do nabłonka wirusy infekują włókna czuciowe unerwiające daną okolice. Wirus prawdopodobnie jako nukleokapsyd jest transportowany wzdłuż aksonów do zwojów czuciowych, gdzie rezyduje w postaci 5–10 kopii posiadających kolisty DNA. Latentnie zakażonych jest mniej niż 1% neuronów zwojów nerwowych. Reaktywacja wirusa występuje sporadycznie, najczęściej w sytuacjach stresowych, związanych z wystąpieniem gorączki, ekspozycją na promienie UV, miesiączką, czy stanem emocjonalnym. Częstość nawrotów infekcji jest różna. U niektórych ludzi występuje ona raz w miesiącu, u innych raz na kilka lat. Po zadziałaniu czynnika indukującego następuje replikacja wirusa w neuronie i przemieszczanie wzdłuż aksonu do komórek nabłonka. Wówczas pojawiają się charakterystyczne pęcherzyki wokół ust (HSV-1) lub w okolicy narządów płciowych (HSV-2). Ocenia się, że ok. 50–80% ludzi dorosłych jest zakażonych HSV-1.

Pierwotna infekcja HSV jest często bezobjawowa (u dzieci do 70%) lub powoduje niewielkie dolegliwości. Zakażenie HSV u noworodków ma jednak na ogół odmienny przebieg, może prowadzić do trwałego uszkodzenia oun, a czasem zgonu dziecka. Infekcje wewnątrzmaciczne, okołoporodowe lub w pierwszych tygodniach życia wywołują bowiem ciężkie zapalenie mózgu. Neurotropizm wirusów może powodować również znaczne zmiany w oun u starszych dzieci.

Varicella – zoster virus

VZV powoduje rozwój ospy wietrznej lub półpaśca. Ospa wietrzna jest chorobą zakaźną, szerzącą się głównie wśród dzieci. Wirus przenoszony jest drogą kropelkową i ulega namnożeniu w górnym odcinku układu oddechowego. Następnie rozprzestrzenia się we krwi, wywołuje wysypkę grudkowo-pęcherzykową na skórze oraz owrzodzenia na błonach śluzowych jamy ustnej i w okolicy narządów płciowych. Najczęstszym powikłaniem choroby jest zakażenie bakteryjne skóry, rzadziej zapalenie płuc, zapalenie mózgu, ataksja mózdkowa. Ospa wietrzna u dorosłych przebiega ciężiej niż u dzieci i częściej prowadzi do komplikacji.

Następstwem pierwotnej infekcji VZV może być utajenie wirusa w zwojach nerwowych lub korzeniach tylnych rdzenia kręgowego. Reaktywacja VZV jest jednak rzadsza niż HSV-1. Występuje u osób starszych, z niedoborami immunologicznymi lub poddawanych immunosupresji. Ospa wietrzna lub półpaśiec są szczególnie niebezpieczne dla osób o upośledzonej odporności, np. dla chorych na AIDS, czy pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu choroby nowotworowej. Przed wprowadzeniem przeciwwirusowej terapii acyklowirem, dzieci chorujące na ospę wietrzną w trakcie leczenia białaczki zagrożone były licznymi powikłaniami, a ok. 10% umierało.

Pierwotne zakażenie VZV jest również bardzo niebezpieczne dla kobiet w ciąży, gdyż prowadzić może do obumarcia płodu lub ciężkich wad wrodzonych dzieci.

Lekiem z wyboru w leczeniu zakażeń HSV-1, HSV-2, VZV jest acyklowir. Małe izolowane zmiany stwierdzone na spojówkach, śluzówkach lub skórze mogą być leczone preparatami mającymi postać maści czy kremu. Przy bardziej nasilonej infekcji, z licznymi wykwitami lub objawami ogólnymi należy zastosować terapię doustną lub dożylną. U osób z prawidłową funkcją układu immunologicznego doustna terapia acyklowirem w zakażeniu HSV zmniejsza ból i czas trwania choroby, jeśli zostanie rozpoczęta w fazie zaczerwienienia i objawów prodromalnych [25]. Podanie acyklowiru w dawce 800–1 000 mg/dobę (tabl. po 200 mg, 4–5 razy/dobę) zapobiega również reaktywacji zakażenia HSV, co udowodniono na przykładzie osób poddanych zabiegom chirurgicznym w okolicy zwoju czuciowego nerwu trójdzielnego [26], uprawiających narciarstwo alpejskie [27], czy doświadczalnie poddanych działaniu promieniowania ultrafioletowego [28].

Dla długotrwałego efektu i zmniejszenia częstości reaktywacji zakażenia HSV-1 stosuje się doustną dawkę leku, 400 mg 2 razy dziennie przez 4 mies., co ogranicza szerzenie się wirusa (u 71%) i nawroty objawów choroby (u 41–53%) [29].

Wcześniej wprowadzona doustna terapia acyklowirem znacznie redukuje również czas trwania i ciężkość przebiegu ospy wietrznej u dzieci [30], młodzieży [31] i dorosłych [32]. Zaleca się podawanie 80 mg/kg m.c./dobę (maksymalnie 1 000 mg/dobę) w 5 równych dawkach.

Zakażenie VZV u osób starszych prowadzić może do poważnych powikłań, a nawet śmierci. W przypadku jego wystąpienia powszechnie poleca się terapię dożylną acyklowirem lub wygodniejszą z praktycznego punktu widzenia doustną z zastosowaniem wysokich dawek leku 600–800 mg 5 razy/dobę. Postępowanie takie znacznie zmniejsza ból oraz zmiany skórne jedynie wówczas, gdy lek zostanie wdrożony 48–72 godz. od pojawienia się pierwszych objawów [33]. Wczesna doustna terapia acyklowirem jest także zalecana dla wszystkich pacjentów z półpaścem ocznym.

Zasadność stosowania dożylnych postaci leku w różnych ciężkich formach zakażenia lub u osób z obniżoną odpornością została udowodniona [34, 35].

22. Feldman S, Rodman J, Gregory B. Excessive serum concentrations of acyclovir and neurotoxicity. *J Infect Dis*, 1988, 157, 385-88.
23. Frenkel LM, Brown ZA, Bryson YJ: Pharmacokinetics of acyclovir in the term human pregnancy and neonate. *Am J Obstet Gynecol*, 1991, 164: 569-76.
24. Andrews ER, Tilson HH, Hurn BAL, Cordero JF: Acyclovir in pregnancy registry. *Am J Med.*, 1988, 85 (2A), 123-28.
25. Spruance SL, Stewart JCB, Rowe NH, McKeough MB, Wenderstrom G, Freeman OJ: Treatment of recurrent herpes simplex labialis with oral acyclovir. *J Infect Dis*, 1990, 161, 185-90.
26. Schadelin J, Schilt HV, Rohner M: Preventive therapy of herpes labialis associated with trigeminal surgery. *Am J Med*, 1988, 85 (supp. 2A), 46-48.
27. Spruance SL, Hamil ML, Hoge WS, Davis GL, Mills J: Acyclovir prevents reactivation of herpes simplex labialis in skiers. *JAMA*, 1988, 260, 1557-99.
28. Spruance SL, Freeman DJ, Stewart JCB: The natural history of ultrafiolet radiation induced herpes simplex labialis and response to therapy with peroral and topical formulations of acyclovir. *J Infrct Dis*, 1991, 163, 728-34.
29. Rooney JF, Straus SE, Mannix ML: Oral acyclovir to supress frequently recurrent herpes labialis-double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med*, 1993, 118, 268-72.
30. unkle LM, Arvin AM, Whitley RJ: A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. *N Engl J Med*, 1991, 325, 1539-44.
31. Balfour HH, Rotbart HA, Feldman S: Acyclovir treatment in varicella in otherwise healthy adolescents. *J Pediatr*, 1992, 120, 627-33.
32. Huff JC, Bean B, Balfour HH Jr.: Therapy of herpes zoster with oral acyclovir. *Am J Med*, 1988, 85 (2A), 84-89.
33. Wallance MR, Bowler WA, Murray NB, Brodine SK, Oldfield ECI: Treatment of adult varicella with oral acyclovir – a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 1992, 117, 358-63.
34. Huff JC, Bean B, Balfour HH Jr.: Therapy of herpes zoster with oral acyclovir. *Am J Med*, 1988, 85 (2A), 84-89.
35. Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS: Virabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med*, 1986, 314, 144-49.
36. Meyers JD, Wade JC, Mitchell CD: Mutlicenter collaborative trial of intravenous acyclovir fo treatment of mucocutaneous herpes simplex virus infection in the immunocompromised host. *Am J Med*, 1982, 73 (1A): 229-35.
37. Nyerges G, Meszner Z, Gyarmati E, Kerpel-Fronius S: Acyclovir prevents dissemination of varicella in immunocompromised children. *J Infect Dis*, 1988, 157, 309-13.
38. Balfour HH, Chace BA, Stapleton JT, Simmons RL, Fryd DS: A randomized, placebo-controlled trial of oral acyclovir for prevention of cytomegalovirus desease in recipients of renal allografts. *N Engl J Med*, 1989, 320, 1381-87.
39. Meyers JD, Reed EC, Shepp DH: Acyclovir for prevention of cytomegalovirus infection and disease after allogenic marrow transplantation. *N Engl J Med*, 1988, 318, 70-75.
40. Van der Horst C, Joncas J, Ahronheim G: Lack of effect of peroral acyclovir for treatment of acute infectiouss mononucleosis. *J Infect Dis*, 1991, 164, 788-92.

Adres do korespondencji

dr med. **Magdalena Figlerowicz**
Klinika Obserwacyjno-Zakaźna
Instytut Pediatrii
Akademia Medyczna
ul. Szpitalna 27/33
60-572 Poznań