

## ROZDZIAŁ 79

# Chemioterapia przeciwwirusowa (z wyłączeniem leków antyretrowirusowych)

Lindsey R. Baden, Raphael Dolin

Leczenie chorób wirusowych – zarówno liczba preparatów, jak i zrozumienie ich właściwego stosowania – wciąż pozostaje daleko z tyłu za używanymi od ponad 70 lat środkami przeciwbakteryjnymi. Tym niemniej w ostatnim czasie dokonał się znaczny postęp w tej dziedzinie i opracowano kilka bardzo cennych leków do terapii niektórych infekcji wirusowych.

Opracowywanie nowych związków przeciwwirusowych stwarza wiele wyzwań. Replikacja wirusów dokonuje się wewnątrz komórki, często z udziałem enzymów komórki gospodarza, makromolekuł i organelli niezbędnych do syntezy cząstek wirusowych. Dlatego też środki przeciwwirusowe muszą mieć wysoki stopień selektywności działania i charakteryzować się zdolnością do rozróżniania mechanizmów zachodzących w komórce gospodarza i swoistych dla wirusa. Inhibitory replikacji wirusowej, które nie mają tej selektywności, mogą być zbyt toksyczne w praktyce klinicznej.

Testy laboratoryjne, niezbędne do monitorowania właściwego stosowania leków przeciwwirusowych, znajdują się wciąż we wczesnej fazie rozwoju. Badania fenotypowe i genotypowe nad opornością na leki przeciwwirusowe są coraz szerzej dostępne, jednak ich związek z efektami klinicznymi terapii nie zawsze jest w pełni ustalony. Szczególne zainteresowanie budzi rozwój wysoce czułych i swoistych metod pomiaru stężenia wirusa we krwi (*virus load*), które pozwalają na ocenę wpływu danego leku przeciwwirusowego na zachowanie wirusa w tym kompartmentcie organizmu gospodarza. Pomiar ilości wirusa pozwala na rozpoznanie ryzyka progresji choroby u pacjentów z niektórymi zakażeniami wirusowymi oraz na wyselekcjonowanie osób, u których terapia przeciwwirusowa mogłaby być szczególnie przydatna i skuteczna. Podobnie jak w każdej metodzie laboratoryjnej *in vitro*, wyniki tych testów w dużym stopniu zależą (i mogą wykazywać zmienność) od stosowanych technik laboratoryjnych.

Niewystarczające są również dane dotyczące właściwości farmakokinetycznych niektórych leków przeciwwirusowych, szczególnie w różnych sytuacjach klinicznych. Metody oceniające stężenie leków przeciwwirusowych, a zwłaszcza ich aktywnych fragmentów wewnątrz komórki są zwykle technikami badawczymi i nie są dostępne klinicytom. Dlatego istnieje niewiele wytycznych dostosowujących dawkowanie leku przeciwwirusowego do maksymalizacji aktywności przeciwwirusowej z jednoczesnym zminimalizowaniem jego toksyczności. W związku z tym podczas stosowania leków przeciwwirusowych w praktyce klinicznej należy zachować szczególną czujność pod kątem możliwości wystąpienia działań ubocznych lub toksycznych.

Złożony system obrony organizmu gospodarza ma decydujący wpływ na przebieg zakażeń wirusowych. Obecność bądź brak wytworzonych wcześniej mechanizmów odpornościowych oraz zdolność do wytworzenia humoralnej i/lub komórkowej odpowiedzi immunologicznej stanowią ważne czynniki determinujące następstwa zakażenia wirusowego. W trakcie podawania leków przeciwwirusowych należy ocenić stan układu immunologicznego pacjenta.

Podobnie jak w przypadku każdego rodzaju terapii optymalne użycie leków przeciwwirusowych wymaga postawienia w odpowiednim czasie trafnego rozpoznania choroby. W niektórych zakażeniami wirusowych, takich jak półpasiec, objawy kliniczne są na tyle charakterystyczne, że rozpoznanie może być postawione na podstawie wyłącznie obrazu klinicznego choroby. W przypadku innych zakażeń wirusowych takich, jak grypa A, dane epidemiologiczne (np. obecność w danej populacji epidemii choroby) mogą być przydatne do postawienia z dużym prawdopodobieństwem właściwego wstępnego rozpoznania choroby. Jednak dla większości zakażeń wirusowych, jak np. opryszczkowe zapalenie mózgu, inne niż zapalenie siatkówki zakażenia cytomegalowirusowe czy ostre wirusowe zapalenie błony śluzowej żołądka i je-

lit, właściwa diagnoza choroby na podstawie obrazu klinicznego nie jest możliwa. W takiej sytuacji rozwój szybkich nieinwazyjnych technik diagnostycznych ma szczególnie duże znaczenie. W ostatnich latach dokonał się znaczny postęp w opracowaniu takich testów dla niektórych zakażeń wirusowych.

Pomimo tych problemów, skuteczność licznych leków przeciwwirusowych została jednoznacznie udowodniona w rygorystycznie przeprowadzonych i kontrolowanych próbach klinicznych. W tym rozdziale omówiono leki, które zostały zarejestrowane albo uzyskują aprobatę do stosowania klinicznego w najbliższym czasie i są wykorzystywane w leczeniu zakażeń wirusowych innych niż HIV. Ich podsumowanie przedstawiono w tabeli 79-1. Leki antyretrowirusowe zostały przedstawione w rozdziale 90.

## LEKI PRZECIWWIRUSOWE PRZECIWKO ZAKAŻENIOM UKŁADU ODDECHOWEGO

### ZANAMIWIR I OSELTAMIWIR

Zanamiwir i oseltamiwir są inhibitorami enzymu neuraminidazy wirusa grypy, który ma podstawowe znaczenie w procesie uwalniania cząstek wirusowych z zakażonych komórek i dalszego rozprzyszczenia się w układzie oddechowym zakażonego człowieka. Enzym dokonuje odłączenia końcowych reszt kwasu sialowego, przez co niszczy receptory komórkowe, do których przyłącza się wirusowa hemaglutynina. Zanamiwir i oseltamiwir są analogami kwasu sialowego oraz wykazują wysoką aktywność i swoistość w hamowaniu funkcji neuraminidazy wirusów grypy A i B. Aktywność przeciwnuraminidazowa obu leków jest podobna, chociaż w badaniach *in vitro* wykazano nieco wyższą aktywność zanamiwiru wobec wirusa grypy B. Zarówno zanamiwir, jak i oseltamiwir działają na zasadzie kompetycyjnego i odwracalnego hamowania aktywnego fragmentu neuraminidazy wirusa grypy A i B oraz wykazują względnie niewielki wpływ na enzymy komórek ssaków.

Fosforan oseltamiwiru jest prolekiem w formie estru etylowego, który następnie w wątrobie pod wpływem esteraz ulega przekształceniu do węglanu oseltamiwiru. Biodostępność po podaniu doustnym wynosi  $> 60\%$ , a okres półtrwania w osoczu 7-9 godzin. Zanamiwir cechuje niższa biodostępność; jest podawany za pomocą inhalatora. Przy tej drodze podania około 15% dawki dociera do dolnych dróg oddechowych, a w osoczu wykrywa się jedynie niewielkie stężenia leku.

Zanamiwir w postaci inhalacyjnej jest dobrze tolerowany, chociaż czasami może dochodzić do zaostrzeń astmy oskrzelowej. W przypadku podawanego doustnie oseltamiwiru częściej obserwuje się działania toksyczne i należą do nich: nudności, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz (rzadziej) wymioty. Objawy ze strony przewodu pokarmowego są zwykle przejściowe i pojawiają się rzadziej, jeżeli lek przyjmowany jest z pokarmem. Ostatnio pojawiły się doniesienia o epizodach zaburzeń neuropsychiatrycznych (majaczenia, samookaleczenia), które obserwowano w Japonii u dzieci leczonych oseltamiwirem.

Zanamiwir w formie inhalacji oraz podawany doustnie oseltamiwir są skuteczne w leczeniu grypy A i B, występujących u osób dorosłych bez chorób współistniejących. W kontrolowanych badaniach z użyciem *placebo* wykazano skrócenie czasu trwania choroby już po 1-1,5-dniowym stosowaniu jednego z omawianych leków jeżeli preparat podano w ciągu pierwszych dwóch dni choroby. Przeprowadzona ostatnio metaanaliza badań klinicznych z oseltamiwirem wykazała, że leczenie może zmniejszać prawdopodobieństwo wystąpienia niektórych powikłań ze strony układu oddechowego. Inhalacje zanamiwiru lub doustne preparaty oseltamiwiru podawane w pojedynczej dawce dobowej zapewniają skuteczną profilaktykę laboratoryjnie udokumentowanych przypadków chorób towarzyszących zakażeniom wirusem grypy A i B.

Selekcja szczepów wirusów opornych na zanamiwir lub oseltamiwir występuje, lecz wydaje się mniejszym problemem niż oporność na amantadynę, przynajmniej tak sugerują wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych. W jednym z badań pediatrycznych izolaty odporne na oseltamiwir pojawiły się u 5,5% pacjentów. Nieco wyższy odsetek oporności na oseltamiwir odnotowano w badaniu przeprowadzonym ostatnio w Japonii. Do oporności na inhibitory neuraminidazy może dochodzić na skutek zmian w wirusowej neuraminidazie, albo przez zmiany w hemaglutyninie nasilające jej oporność na neuraminidazę, a także przez oba mechanizmy. Niektóre izolaty wykazujące oporność na oseltamiwir mogą pozostawać wrażliwe na zanamiwir. Ponieważ mechanizm działania inhibitorów neuraminidazy różni się od działania amantadyny i jej pochodnych (patrz poniżej), zanamiwir i oseltamiwir są skuteczne wobec szczepów wirusa grypy A opornych na amantadynę i rymantadynę.

Zanamiwir i oseltamiwir zostały dopuszczone przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) do leczenia grypy u osób dorosłych i dzieci ( $\geq 7$  r.ż. w przypadku zanamiwiru i  $\geq 1$  r.ż. dla oseltamiwiru), u których czas trwania objawów wynosił  $\leq$

TABELA 79-1 Chemioterapia i chemioprowfilaktyka zakażeń wirusowych

Zakażenie	Nazwa leku	Druga podania	Dawka	Uwagi
<b>Grypa A i B</b> Profilaktyka	Oseltamiwir	Doustnie	Dorośli: 75 mg/d. Dzieci $\geq 1$ . r.ż.: 30-75 mg/d. w zależności od masy ciała	Profilaktyka powinna być kontynuowana przez okres trwania epidemii. Leki mogą być podawane równolegle ze szczepionką. Jeżeli nie jest znana wrażliwość izolatów wirusa grypy, obecnie nie zaleca się stosowania amantadyny ani rybantadyny w związku z wysokim odsetkiem szczepów opornych grypy A/H3N2, utrzymującym się od sezonu 2005-2006
	Zanamiwir Amantadyna <sup>a</sup> lub rybantadyna <sup>a</sup>	W formie inhalacji Doustnie	Dorośli i dzieci $\geq 5$ . r.ż.: 10 mg/d. Dzieci 1-9. r.ż.: 5 mg/kg/d. (maks. 150 mg/d.)	
Leczenie	Oseltamiwir	Doustnie	Dorośli: 75 mg 2 x/d. przez 5 dni Dzieci 1-12. r.ż.: 30-75 mg/d. przez 5 dni	Jeżeli leczenie zostanie rozpoczęte w ciągu 2 dni od pojawienia się objawów, zanamiwir i oseltamiwir zmniejszają czas trwania objawów odpowiednio o 1-1,5 i 1,3 dnia w przypadkach niepowikłanych. Zanamiwir może zastrzyć skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową. Do działań niepożądanych oseltamiwiru należą nudności i wymioty; ryzyko ich wystąpienia zmniejsza przyjmowanie leku z pożywieniem. Amantadyna i rybantadyna wykazują podobną skuteczność w grypie przebiegającej bez powikłań. Żaden z wymienionych leków nie został w pełni przebadany w przypadkach powikłanych (np. z zapaleniem płuc)
	Zanamiwir	W formie inhalacji	Dorośli i dzieci $\geq 7$ . r.ż.: 10 mg 2 x/d. przez 5 dni	
	Amantadyna <sup>a</sup>	Doustnie	Dorośli: 100 mg 1 lub 2 x/d. Dzieci 1-9. r.ż.: 5 mg/kg/d. (maks. 150 mg/d.), przez 5-7 dni	
	Rybantadyna <sup>a</sup>	Doustnie	100 mg 1 lub 2 x/d. przez 5-7 dni – osoby dorosłe	
<b>Zakażenie RSV</b>	Rybowiryna	Niskocząsteczkowy aerozol	Stałe podawanie leku z opakowania zawierającego 20 mg/ml przez 3-6 dni	Rybowiryna jest stosowana w leczeniu szpitalnym niemowląt i małych dzieci z wywołanym przez RSV zapaleniem płuc i oskrzelików
<b>Zapalenie siatkówki wywołane przez CMV u osób z upośledzeniem odporności (AIDS)</b>	Gancyklowir	Dożylnie	5 mg/kg 2 x/d. przez 14-21 dni; następnie 5 mg/kg/d. jako dawka podtrzymująca	Gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet i cydofowir zostały zarejestrowane do leczenia cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki u pacjentów z immunosupresją, w tym chorych z AIDS. Są one również wykorzystywane w przypadkach zapalenia jelita grubego, zapalenia płuc lub zespołu wyczerpania wywołanych przez CMV, a także w profilaktyce chorób związanych z CMV u biorców przeszczepu
	Walgancyklowir	Doustnie	900 mg 2 x/d. przez 21 dni; następnie 900 mg/d. jako dawka podtrzymująca	Walgancyklowir w dużym stopniu wyparł doustny gancyklowir, a także jest częściej używany zamiast i.v. gancyklowiru
	Foskarnet	Dożylnie	60 mg/kg co 8 godz. przez 14-21 dni; następnie 90-120 mg/kg/d. jako dawka podtrzymująca	Foskarnet nie powoduje supresji szpiku i jest skuteczny w leczeniu zakażeń herpeswirusami opornymi na acyklowir i gancyklowir
	Cydofowir	Dożylnie	5 mg/kg 1/tydz. przez 2 tyg.; następnie co drugi tydzień; stosowany z probenocydem i u nawodnionych pacjentów	
	Fomiwirsen	Do ciała szklistego	330 mg w 1. i 15. dniu; następnie 330 mg raz w miesiącu jako dawka podtrzymująca	Fomiwirsen zmniejsza postęp CMV zapalenia siatkówki u pacjentów, u których inne leki nie przyniosły korzyści lub ich stosowanie było niemożliwe. Głównym działaniem niepożądanym jest zapalenie tkanek oka

(ciąg dalszy na następnej stronie)