

TERAPIA ANTIVIRALĂ ÎN INFECȚIILE CU HERPESVIRUSURI ÎN PRACTICA PEDIATRICĂ

Prof. Dr. Valeriu Popescu

Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu“, București

REZUMAT

Descoperirea și dezvoltarea noilor agenți antivirali a crescut din anii 1980. Medicația antivirală este în mod curent disponibilă în terapia infecțiilor cu herpesvirusuri (virusul herpes simplex, virusul varicela-zoster, virusul citomegalic).

În articol, autorul prezintă indicațiile clinice, farmacocinetica și efectele adverse ale acestor noi medicamente în infecțiile cu herpesvirusuri, pentru a veni în sprijinul medicilor practicieni în utilizarea lor adecvată.

Cuvinte cheie: terapia antivirală, infecțiile cu herpesvirusuri, utilizare, copil

ABSTRACT

Antiviral therapies used for treating herpesvirus infections in children

The increase in the number and classes of antiviral agents that has occurred since the 1980s is remarkable. Antiviral drugs are currently available for the treatment of herpesvirus infections (herpes simplex virus – HSV, varicella-zoster virus – VZV, cytomegalovirus – CMV).

This article describes the clinical utilities, pharmacokinetics and adverse effects of these new drugs used for treating herpesvirus infections to empower practitioners to use them appropriately.

Key words: antiviral therapy, herpesvirus infections, indications, children

În ultimele decade s-au făcut progrese importante în dezvoltarea și utilizarea eficientă a medicației în terapia bolilor virale. Până acum două-trei decade se considera că deși antibioticele erau eficiente în infecțiile bacteriene prin ținta lor asupra replicării bacteriene, succese similare erau improbablee în terapia bolilor virale.

Deoarece virusurile „uzurpă“ mecanismele de replicare ale celulelor „gază“, s-a presupus că „atacarea“ virusurilor ar putea inevitabil să distrugă celulele normale. Odată cu identificarea enzimelor specifice virusurilor a fost descoperită „ținta“ sigură a medicației antivirale. În general, medicația antivirală își exercită efectele prin interferarea cu „atașarea“, „penetrarea“ sau „dezvelirea“ virusului (*uncoating of virus*), în acest mod făcând incapabilă replicarea lor (tabelele 1, 2).

Un număr de 18 agenți antivirali non-HIV și 17 agenți antivirali față de HIV sunt recomandate de US Food and Drug Administration (FDA). Acești agenți antivirali sunt recomandați în tratamentul sau prevenirea infecțiilor determinate de: virusul herpes simplex (HSV), virusul citomegalic (CMV), virusul varicelo-zosterian (VZV), virusurile gripale A și B, virusurile hepatice B și V (HBV, HCV), virusul papilloma uman (HPV) și virusul lassa (Keating,

1992). Deși experiența prin utilizarea medicației antivirale este limitată în infecțiile copilului față de adult, viitorul terapiei antivirale la copil este promițător.

Terapia antivirală este stabilită pentru tratamentul și prevenirea infecțiilor determinate de 8 virusuri herpetice umane (HHV – *human herpesviruses*). Nu există probe pentru eficiența agenților virali în infecțiile determinate de virusul Epstein-Barr (EBV) și virusurile herpetice 6, 7 și 8 (virusul herpetic al sarcomului Kaposi). Toate HHV sunt cauze comune de infecții la copii și adulți. Boala este mai severă la pacienții imunodeprimați (cu risc crescut).

ANALOGI NUCLEOZIDICI ȘI NUCLEOTIDICI

• Acyclovirul (*acycloguanosine, Zovirax*)

Acyclovirul, disponibil din 1980, rămâne în multe privințe prototipul de agent antiviral. Profilul de securitate notabilă al acyclovirului este legat de activarea sa inițială de thymidin-kinază (TK), enzimă codificată viral.

Acyclovirul este cel mai activ împotriva virusului *herpes simplex* (HSV); activitatea lui asupra VZV este, de asemenea, substanțială, dar de aproximativ 10 ori mai mică. Virusul Epstein-Barr (EBV) este numai moderat sensibil la acyclovir deoarece EBV

Tabelul 1
Medicamente antivirale de alegere în infecțiile cu herpesvirusuri

Virus citomegalic	Retinită la pacienții cu SIDA	Valganciclovir	Ganciclovir Cidofovir Foscarnet Ganciclovir – pe cale oculară
Virusul herpes simplex	Herpes neonatal	Acyclovir (i.v.)	
	Encefalită	Acyclovir (i.v.)	
	Gingivostomatită	Acyclovir (p.o)	Acyclovir (i.v.)
	Infecție genitală - primul episod	Acyclovir (p.o)	Valaciclovir Famciclovir Acyclovir (i.v.) în cazuri severe
	Herpes genital recurent	Acyclovir (p.o)	Valaciclovir Famciclovir
	Herpes genital rezolvat	Acyclovir (p.o)	Valaciclovir Famciclovir
	Whitlow	Acyclovir (p.o.)	
	Eczema herpeticum	Acyclovir (p.o.)	Acyclovir (i.v.) în cazuri severe
	Infecție cutaneo-mucoasă la copiii imunocompromiși (forme medii)	Acyclovir (i.v.)	Acyclovir (i.v.) în cazuri severe
	Infecție cutaneo-mucoasă la copiii imunocompromiși (forme moderate-severe)	Acyclovir (i.v.)	
	Profilaxie la primitorii de transplant medular	Acyclovir (i.v.)	Valaciclovir Famciclovir
	Infecție cu herpes simplex rezistent la Acyclovir	Foscarnet	Cidofovir
	Keratita sau keratoconjunctivita	Trifluridin	Vidarabin
Virusul varicela-zoster	Varicela la copil sănătos	Îngrijiri suportive	Acyclovir (p.o.)
	Varicela la un copil cu imunodepresie	Acyclovir (i.v.)	
	Zona zoster (nu pe ramura oftalmică a nervului trigemen) la un copil sănătos	Îngrijiri suportive	Acyclovir (p.o.)
	Zona zoster pe ramura oftalmică a nervului trigemen la un copil sănătos	Acyclovir (i.v.)	
	Zona zoster la un copil imunocompromis	Acyclovir (i.v.)	Valaciclovir

Tabelul 2
Medicamente utilizate în infecțiile virale non-HIV pe clase și mecanisme de acțiune

Clasa	Mecanism de acțiune	Exemple
Analogi nucleozidici	Monofosforilare prin enzima virală, apoi trifosforilare în compuși activi prin enzimele celulare Inhibarea ADN polimerazei virale	Acyclovir/Valaciclovir Famciclovir/penciclovir Ganciclovir/valganciclovir
Analogi nucleotidici	Difosforilare până la compuși activi de enzimele celulare Inhibă ADN polimeraza virală	Cidofovir
Analogi fosfat anorganici	Inhibitor non-competitiv al ADN polimerazei virale sau a reverstranscriptazei HIV	Foscarnet
Amine triciclice	Blochează proteinele M ₂ ale virusului gripal A ₁ , inhibând inițierea replicării virale	Amantadina Rimantadina
Inhibitori ai neuraminidazei	Inhibă neuraminidaza virusurilor gripale A și B, blocând eliberarea virusului din celula infectată	Oseltamivir Zanamivir
Interferonii	Induc producerea de peste două duzini de proteine efectoare, conducând la inhibiția pătrunderii virale, sau neacoperirii sintezei sau metilării ARN mesager, translației proteinei virale sau ansamblării și eliberării virale	Interferon alfa Interferon beta Interferon gamma

are o activitate minimă a TK. Activitatea împotriva CMV este „slabă” deoarece CMV nu are o TK unică și CMV ADN polimeraza este „slab” inhibată de trifosfatul de acyclovir.

Utilitate clinică. Acyclovirul este eficient în terapia și suprimarea/herpesului genital (CDC, 2002).

Acyclovirul este, de asemenea, eficient în tratamentul gingivostomatitei primare la copii (Aoki și colab, 1993), deși el are un efect moderat în tratamentul herpesului labial recurent (Spruance și colab, 1990). În scop profilactic, acyclovirul a fost utilizat în: prevenirea reactivării herpesului labial după

expunerea la radiațiile ultraviolete, după o intervenție chirurgicală la nivelul feței sau după expunerea la soare sau la vânt (la ski) (Spruance și colab, 1988). Terapia pe termen lung reduce numărul recurențelor infecției virale la pacienții cu istoric de recurențe frecvente (Rooney și colab, 1993). Acyclovirul pe cale intravenoasă ameliorează morbiditatea și mortalitatea în encefalita cu *herpes simplex* (Whitley și colab, 1986) și în boala cu HSV la nou-născut (Kimberlin și colab, 2001). Acyclovirul este indicat, de asemenea, în tratamentul infecției diseminate cu HSV la indivizi normali, ce includ femeile gravide precum și în infecția mucocutanată cu HSV la copiii imunodeprimați (Kimberlin și colab, 2003). Terapia locală cu acyclovir este eficientă în infecțiile oculare cu HSV, dar probabil nu superioară trifluridinei (Hovding, 1989). Terapia supresivă pe termen lung reduce numărul recurențelor infecțiilor oculare la pacienții cu istoric de recurențe frecvente (Herpetic Eye Disease Study Group, 2000).

Persoanele cu risc pentru dezvoltarea unei varicele severe, cum sunt pacienții cu leucemie, trebuie tratați precoce pentru prevenirea diseminării VZV (Whitley, 1992).

Tratamentul copiilor, adolescenților și adulților cu varicelă, normali din punct de vedere imunologic, prin folosirea de acyclovir pe cale orală realizează beneficii modeste din punct de vedere terapeutic (Dunkle și colab, 1991; Balfour și colab, 1992; Wallace și colab, 1992). Durerea acută asociată zonei zoster este diminuată, deși frecvența sau severitatea nevralgiei postherpetice nu este influențată (Wood și colab, 1988).

Rezistența antivirală. Rezistența HSV la acyclovir a devenit o problemă clinică importantă, în special la pacienții imunodeprimați expuși la o terapie pe termen lung (Englund și colab, 1990). Rezistența HSV la acyclovir poate fi rezultatul fie al mutației genei TK virale, fie al genei ADN polimerazei virale. Deși aceste „izolate” acyclovir-rezistente prezintă o virulență diminuată pe modelele animale, la pacienții cu infecție cu HIV pot determina o boală severă a mucoaselor, progresivă și debilitantă și rar diseminări viscerale (Gateley și colab, 1990). Deși este neobișnuit, herpesul genital determinat de „izolate” rezistente la acyclovir a fost, de asemenea, raportat la persoanele imunocompetente care au primit terapie cu acyclovir pe o perioadă lungă de timp (Kost și colab, 1993). Tulpinile de VZV acyclovir-rezistente apar, de asemenea, prin mecanisme identice cu acelea ale HSV (Kimberlin și colab, 1995).

Farmacokinetică și efecte adverse. Biodisponibilitatea orală a acyclovirului este mediocră, doar

15-20% din formula orală fiind absorbită. Acyclovirul este larg distribuit, cu concentrații înalte în rinichi, plămâni, ficat, cord și veziculele cutanate; concentrația în LCR este de aproximativ 50% față de cea din plasmă (Wagstaff și colab, 1994). Acyclovirul traversează placenta și se acumulează în laptele matern. În cazurile de insuficiență renală este necesară modificarea dozei. Administrarea concomitentă de probenecid prelungește timpul de înjumătățire plasmatică a acyclovirului, în timp ce același agent antiviral poate scădea *clearance*-ul și prelungi timpul de înjumătățire/semiviața unor medicamente ca methotrexatul, care se elimină prin secreție renală activă.

Acyclovirul este un medicament sigur, în general bine tolerat. Acyclovirul pe cale orală determină uneori tulburări gastrointestinale, *rash* și cefalee. Dacă extravazează, acyclovirul administrat pe cale intravenoasă, poate determina inflamație severă, flebită și uneori o erupție veziculoasă ce evoluează la necroză cutanată la sediul injecției. Dacă este administrat prin perfuzie intravenoasă rapidă sau la pacienți deshidratați sau cu afectare renală preexistentă, acyclovirul poate determina nefrotoxicitate reversibilă. Această situație este rezultatul formării de cristale de acyclovir precipitate în tubii renali, care poate determina nefropatie obstructivă.

Posibilitatea toxicității renale a acyclovirului este crescută când este administrat cu medicamente nefrotoxice, ca cyclosporina sau amfotericina B. Administrarea acyclovirului pe cale intravenoasă este asociată uneori cu *rash*, transpirații grețuri, cefalee, hematurie și hipotensiune arterială. Dozele mari de acyclovir intravenos la nou-născuți și utilizarea prelungită a acyclovirului pe cale orală după boala neonatală a fost asociată cu neutropenie (Kimberlin și colab, 1996, 2001).

Cel mai sever efect advers al acyclovirului este neurotoxicitatea ce apare, de obicei, la subiecți cu funcție renală compromisă, prin concentrațiile serice înalte ale medicamentului (Revankar și colab, 1995). Neurotoxicitatea se manifestă prin letargie, confuzie, halucinații, tremurături, mioclonii, convulsii, semne extrapiramidale, modificări ale conștiinței ce se instalează în cursul primelor zile de la inițierea terapiei. Aceste semne și simptome, de obicei se rezolvă spontan, în câteva zile de la întreruperea acyclovirului. Deși acyclovirul este mutagenic la concentrații înalte în unele evaluări *in vitro*, el nu este teratogenic la animale. Date limitate sugerează că acyclovirul utilizat la femeile gravide nu se asociază cu anomalii congenitale sau cu alte evoluții patologice ale sarcinii (Stone și colab, 2004).

• **Valaciclovirul** (*Valtrex*)

Valaciclovirul este esterul L-valyl al acyclovirului care este convertit rapid în acyclovir după administrarea orală prin imediata metabolizare în ficat (Jacobson, 1993). Valaciclovirul prezintă un profil de securitate și eficacitate similar cu al acyclovirului, dar oferă avantaje farmacocinetice potențiale. Dozele de valaciclovir la copil nu sunt stabilite (Kimberlin, 2005). În prezent este realizată suspensia orală de valaciclovir, care este în faza de evaluare la sugar și copil.

Utilitatea clinică. Valaciclovirul este eficient în terapia și supresia herpesului genital (CDC, 2002) și a herpesului labial recurent (Spruance și colab, 2003). Valaciclovirul este, de asemenea, aprobat în tratamentul herpesului zoster (Beutner și colab, 1995).

Rezistența antivirală. Deoarece valaciclovirul este metabolizat la acyclovir în torentul sanguin, mecanismul de rezistență antiviral este identic cu cel al acyclovirului.

Farmacocinetică și efecte adverse. Biodisponibilitatea valaciclovirului depășește 50%, fiind de 3-5 ori mai mare decât a acyclovirului (Soul-Lawton și colab, 1995).

Profilurile efectelor adverse și interacțiunile potențiale ale valaciclovirului observate în terapie sunt aceleași cu cele observate cu terapia cu acyclovir. Manifestări asemănătoare cu microangiopatia trombotică au fost descrise la pacienții cu boală HIV avansată, ce au primit doze foarte mari de valaciclovir (1 g pe zi), dar multitudinea altor medicații ce au fost administrate la acești pacienți face ca stabilirea unei relații cauzale cu valaciclovirul să fie dificilă (Bell și colab, 1997).

• **Cidofovirul** (*Vistide, HPMPC*)

Cidofovirul a fost aprobat pentru utilizare în Statele Unite ale Americii în terapia SIDA asociată retinitei determinată de virusul citomegalic (CMV) și rămâne indicația principală ca agent antiviral. În asociere la activitatea sa excelentă împotriva CMV (Andrei și colab, 1991), cidofovirul este activ împotriva HSV și VZV, incluzând „izolatele” CMV ganciclovir-rezistente și „izolatele” HSV foscarnet-rezistente (Safrin și colab, 1999). Cidofovirul, de asemenea, este demonstrat cu activitate *in vitro* împotriva EBV, HHV-6 și HHV-8, poliomavirusurilor, adenovirusurilor, HPV și poxvirusurilor.

Utilitate clinică. Cidofovirul a fost utilizat cu succes în managementul bolii determinate de izolate de HSV acyclovir-rezistente (Lalezari și colab, 1994). Utilizarea principală a cidofovirului este în managementul retinitei din infecția cu CMV la pacienții cu SIDA (Lalezari și colab, 1997).

Prehidratarea agresivă intravenoasă și coadministrarea de probenecid sunt necesare la fiecare doză de cidofovir.

Rezistență antivirală. Au fost raportate numai câteva izolate de CMV cidofovir-rezistente; acestea rămân sensibile la foscarnet (Lurain și colab, 1992, 1994), deși a fost raportat un mutant CMV rezistent la ganciclovir, foscarnet și cidofovir (Kimberlin și colab, 1995).

Farmacocinetică și reacții adverse. Cidofovirul este un nou analog nucleotidic fosfonat aciclic. După ce este fosforilat la cidofovir difosfat activ, acest agent antiviral manifestă o afinitate de 25-50 de ori mai mare pentru ADN polimeraza virală comparată cu ADN polimeraza celulară, inhibând selectiv replicarea virală (Ho și colab, 1992). Numai 2% până la 26% din cidofovir este absorbit după administrarea orală, făcând necesar ca cidofovirul, în managementul clinic al pacienților, să fie administrat intravenos. Timpul de înjumătățire plasmatică a cidofovirului este de 2,6 ore, dar metabolii intracelulari activi ai cidofovirului au timpul de înjumătățire plasmatică de 17 până la 48 de ore (Cundy și colab, 1995). 90% din cidofovir este excretat în urină, în principal prin secreția tubulară renală (Lalezari și colab, 1995).

Principalul eveniment advers asociat cu administrarea sistemică a cidofovirului este nefrotoxicitatea, când hidratarea și administrarea de probenecid nu se efectuează concomitent (Cundy și colab., 1995; Lalezari și colab, 1995). Toxicitatea renală se manifestă prin proteinurie și glicozurie. Ca rezultat al nefrotoxicității sale potențiale, cidofovirul trebuie să nu fie administrat concomitent cu alți agenți potențial nefrotoci (ex: aminoglicozide intravenos – tobramicina, gentamicina și amikacina-, amfotericina B, foscarnet, pentamidină intravenos, vancomicina și medicamentele antiinflamatoare non-steroidiene).

Alte manifestări de toxicitate ale cidofovirului includ: neutropenia, hipotonia oculară și acidoza metabolică.

Pe studiile efectuate pe animale, cidofovirul este carcinogenic și teratogenic și determină hipospermie.

Securitatea și eficacitatea cidofovirului la copii nu a fost studiată. Datorită riscului pe termen lung de carcinogenicitate și toxicitate în procesul de reproducere, utilizarea cidofovirului la copii justifică o atenție crescută.

• **Famciclovirul** (*Famvir*) și **penciclovirul** (*Denavix*)

Famciclovirul este un promedicament (*prodrug*) al penciclovirului. Spectrul activității penciclo-

virului și famciclovirului împotriva HHV este similar cu al acyclovirului. În plus față de HSV, penciclovirul este activ *in vitro* împotriva VZV, EBV și HBV.

Utilitate clinică. Famciclovirul este eficient în tratamentul și supresia herpesului genital (Sacks și colab, 1996; Diaz-Mitoma și colab, 1998; Mertz și colab, 1997). Penciclovirul pe cale topică reduce timpul de vindecare și durata durerii pacienților cu herpes labial recurent (Boon și colab, 2000). Famciclovirul, de asemenea, este eficient în tratamentul herpesului zoster (Tyring și colab, 1995).

Rezistența antivirală. Deoarece penciclovirul, ca și acyclovirul, trebuie să fie activat de enzima TK virală codificată, tulpinile virale TK-deficiente sunt rezistente la acyclovir și penciclovir. Tulpinile de HSV ale căror rezistență la acyclovir este confirmată prin alterarea enzimei TK sau prin mutațiile ADN polimerazei pot rămâne sensibile la penciclovir (Kimberlin și colab, 1995).

Farmacocinetică și efecte adverse. Famciclovirul este un prodrug diacetil ester inactiv al penciclovirului, un analog nucleozid aciclic. După ingestia orală și absorbția sistemică, famciclovirul este rapid deaceticat și oxidat la forma activă, drogul „părinte”, penciclovirul.

Biodisponibilitatea penciclovirului după administrarea orală a famciclovirului este de aproximativ 70%. Penciclovirul atinge concentrații înalte și are un timp de înjumătățire/semivie intracelulară prelungit (7-26 de ore). Deși este mai puțin potent împotriva ADN polimerazei virale herpetice *in vitro*, el este eficient clinic împotriva acestor virusuri. Reducerea dozelor de famciclovir este recomandată pacienților cu funcție renală compromisă (Botke și colab., 1994).

Famciclovirul este tot așa de bine tolerat ca acyclovirul. Acuze ca greața, diareea și cefaleea apar cu frecvențe similare aceluia raportate prin *placebo* la recipienți/primitori.

Nu a fost raportată nici o interacțiune clinică semnificativă.

Securitatea și eficacitatea famciclovirului și penciclovirului pe cale topică la copil nu au fost stabilite, deși sunt începute studiile, în faza inițială cu famciclovir pe cale orală. În prezent nu există formule lichidiene sau suspensii ale acestor antivirale.

• **Ganciclovirul** (*Cytovene, DHPG*)

Ganciclovirul a fost primul antiviral disponibil în tratamentul și profilaxia infecțiilor determinate de CMV. Cea mai crescută activitate *in vitro* a ganciclovirului este împotriva CMV. Acest antiviral este tot

așa de activ ca și acyclovirul împotriva HSV-1 și HSV-2 și aproape tot atât de activ împotriva VZV.

Utilitate clinică. Ganciclovirul este indicat în terapia și prevenția infecției cu CMV amenințătoare de viață și vizibil severe la pacienții imunocompromiși (Drew, 1992; Anduze-Faris și colab, 2000). Ganciclovirul prezintă un beneficiu limitat în tratamentul nou-născuților cu infecție congenitală cu CMV (Kimberlin și colab, 2003).

Rezistența antivirală. Rezistența la ganciclovir apare cel mai probabil la pacienții ce primesc terapia pe termen lung. Rezistența antivirală trebuie suspectată când apare progresia bolii sau se prelungește momentul vindecării infecției cu CMV, în ciuda terapiei cu ganciclovir.

Farmacocinetică și efecte adverse. Biodisponibilitatea ganciclovirului este mediocră, mai puțin de 10% din acest medicament fiind absorbit după administrarea pe cale orală (Jacobson și colab, 1987). Concentrația ganciclovirului în SNC se situează între 24 și 70% din concentrația plasmatică, cu concentrații în creier de aproximativ 38% din nivelul plasmatic (Fletcher și colab, 1986). Reducerea dozei este proporțională cu gradul reducerii *clearance*-ului la creatinină, fiind necesară la persoanele cu funcție renală afectată (Swan și colab, 1991).

Cel mai comun efect advers al ganciclovirului este mielosupresia; neutropenia (sub 1.000/mm³), corelată cu doza, este cea mai frecventă tulburare hematologică, cu o incidență de aproximativ 40% la pacienții tratați cu ganciclovir (Markham și colab, 1994). Neutropenia este legată de doza utilizată, la aproximativ 15% din subiecți și este reversibilă o dată cu oprirea ganciclovirului. Trombocitopenia (sub 50.000/mm³), apare la aproximativ 20% din pacienții tratați, iar anemia apare la aproximativ 2% din cei ce primesc ganciclovir.

Ganciclovirul este mutagenic, carcinogenic și teratogenic. Utilizarea ganciclovirului la pacienții pediatrici trebuie să fie întreprins numai după evaluarea cu grijă și numai dacă beneficiile potențiale ale tratamentului „contrabalansează” riscurile potențiale.

• **Valganciclovirul** (*Valcyte*)

Valganciclovirul este o L-valină ester prodrug al ganciclovirului care are același mecanism de acțiune, spectru antiviral și potențial de dezvoltare a rezistenței ca și ganciclovirul (Cocohoba și colab, 2002).

Valganciclovirul a fost aprobat de FDA în 2001. Deoarece acest medicament este bine absorbit după administrarea orală, el poate reprezenta o alternativă favorabilă la administrarea pe cale intravenoasă a ganciclovirului în terapia și supresia infecției cu CMV la pacienții imunocompromiși.

Utilitate clinică. Valganciclovirul are indicații similare cu ganciclovirul. Datorită trialurilor publicate până în prezent, acest medicament este, în mod curent, aprobat pentru terapia de inducție și întreținere a retinitei CMV (Martin și colab, 2002).

Farmacokinetică și efecte adverse. Valganciclovirul este convertit rapid la ganciclovir, cu un timp de înjumătățire de aproximativ 30 de minute (Jung și colab, 1999).

Biodisponibilitatea absolută a valganciclovirului depășește 60% și este mărită cu aproximativ 30% cu administrarea concomitentă a alimentelor (Brown și colab, 1999). Cele mai comune efecte adverse asociate terapiei cu valganciclovir includ: diareea (40%), grețurile (30%), neutropenia (27%), anemia (26%) și cefaleea (22%) (Cocohoba și colab, 2002).

• **Trifluridina** (*trifluorotimidina, Viroptic*)

Trifluridina este o pirimidină nucleozid, activă *in vitro* împotriva HSV-1 și HSV-2 (incluzând tulpinile acyclovir-rezistente), CMV și unele adenovirusuri. Trifluridina este aprobată numai pentru utilizarea topică în terapia keratoconjunctivitei primare și keratitei recurente determinate de HSV. Trifluridina este mai activă decât idoxuridina în infecțiile oculare HSV (Pavan-Langston, 1990) și este medicamentul de alegere în tratamentul topic al keratitei HSV. Efectele adverse includ: disconfortul local, iritația și edemul și mai puțin frecvent reacțiile de hipersensibilitate și keratopatia superficială punctată sau epitelială. Trifluridina este prezentată ca soluție oftalmică 1%, care se instilează ocular (o picătură în fiecare ochi până la de 9 ori/zi).

• **Vidarabina** (*ara-A, adenin arabinoside, Vira-A*)

Autorizată pentru a fi folosită în SUA în 1977, ca prim agent antiviral împotriva virusurilor herpetice, vidarabina ocupă un loc special în dezvoltarea istorică a compușilor antivirali. Se utilizează topic în terapia keratitei HSV. Deși trifluridina este agentul antiviral de alegere pentru terapia topică a keratitei HSV, vidarabina este o alternativă adecvată la pacienții la care trifluridina nu poate fi utilizată (Kimberlin și colab, 2005). Rezistența la vidarabină este realizată prin mutații ale genei ADN polimeraza virală. Izolatele HSV acyclovir-rezistente clinic prezintă *in vitro* susceptibilitate la vidarabină (Kimberlin și colab, 1995).

ANALOGI FOSFAT ANORGANICI

• **Foscarnetul** (*PFA, Foscavir*)

Foscarnetul este singurul medicament antiherpetic care nu este un analog nucleozidic sau nucleotidic. Foscarnetul inhibă toate virusurile herpetice umane cunoscute, incluzând HSV acyclovir-rezistente și tulpinile VZV și cele mai multe izolate

CMV ganciclovir-rezistente. Foscarnetul este activ, de asemenea, și împotriva HIV. În afara faptului că este un drog de primă linie, foscarnetul este util în tratamentul infecțiilor determinate de herpesvirusurile rezistente. Securitatea și eficacitatea foscarnetului nu a fost stabilită la pacienții pediatrici. Datorită potențialului dental și toxicității osoase, administrarea foscarnetului la copii trebuie să fie făcută numai după evaluarea cu grijă și numai dacă beneficiile potențiale sunt mai mari decât riscurile potențiale ale terapiei.

Utilitate clinică. Foscarnetul este eficient în terapia infecțiilor CMV amenințătoare de viață la pacienții imunocompromiși (Dieterich și colab, 1993; Jacobson și colab, 1991; Nelson și colab, 1991). Foscarnetul este eficient, de asemenea, în terapia infecțiilor CMV determinate de tulpinile CMV ganciclovir-rezistente (Jacobson și colab, 1991) și a fost utilizat cu succes în managementul bolii determinate de izolatele HSV acyclovir-rezistente (Safrin și colab, 1991).

Rezistența antivirală. Foscarnetul este activ împotriva celor mai multe izolate VZV și HSV acyclovir-rezistente și celor mai multe izolate CMV ganciclovir-rezistente (Kimberlin și colab, 1995; Safrin și colab, 1991).

Au fost descrise, de asemenea, tulpini de CMV, HSV și VZV cu sensibilitate de 3-5 ori mai redusă la foscarnet (Safrin și colab, 1994; Snoeck și colab, 1994).

Farmacokinetică și efecte adverse. Foscarnetul este insuficient absorbit după administrarea orală, având o biodisponibilitate de numai 20%, fapt care limitează utilizarea acestui medicament numai pe cale intravenoasă. Distribuția tisulară este puțin cunoscută, iar concentrațiile în LCR sunt de aproximativ 2/3 din acelea ale serului sanguin. 80% din doza de foscarnet administrată este eliminată în urină nemodificată; timpul de înjumătățire este de 48 de ore. Ajustarea dozelor este necesară chiar în cazurile de disfuncție renală minimă. Gradul de reducere a dozei este proporțional cu reducerea *clearance*-ului creatininei. Nu se cunosc date farmacokinetice pentru foscarnet la nou-născuți.

Efectele adverse cele mai comune ale foscarnetului sunt nefrotoxicitatea și tulburările/anomaliile metabolice. Nefrotoxicitatea se traduce prin azotemie, proteinurie, necroză tubulară acută, cristalurie și nefrită interstițială. Concentrațiile serice ale creatininei cresc la 50% din pacienți, de obicei în săptămâna a doua a terapiei. Funcția renală revine la normal în cursul a 2-4 săptămâni de la întreruperea terapiei la cei mai mulți pacienți. Tulburările metabolice asociate cu terapia cu foscarnet includ

hipocalcemia și hipercalemia simptomatică și hipofosfatemia și hiperfosfatemia (Markham și colab, 1994). Hipocalcemia este datorită chelării directe a calciului ionizat de către medicament, iar pacienții pot prezenta parestezii, tetanie, convulsii și aritmie cardiacă.

Utilizarea concomitentă a amfotericinei B, ciclosporinei, gentamicinei și altor medicamente nefro-

toxice, crește probabilitatea disfuncției renale asociate terapiei cu foscarnet. Coadministrarea pentamidinei crește riscul hipocalcemiei. Anemia și neutropenia sunt cele mai comune când pacienții primesc concomitent zidovudină. Nici o interacțiune medicament-medicament nu este cunoscută ca existând în cazul utilizării concomitente a foscarnetului și ganciclovirului (Kimberlin și colab, 2006).

BIBLIOGRAFIE

1. **Andrei G, Snoeck R, Schols D et al** – Comparative activity of selected antiviral compounds against clinical isolates of human cytomegalovirus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1991, 10, 1026-1033.
2. **Anduze-Faris BM, Fillet AM, Gozlan J et al** – Induction and maintenance therapy of cytomegalovirus central nervous system infection in HIV-infected patients. *AIDS*, 2000, 14, 517-524.
3. **Aochi FY, Law BJ, Hammond SW et al** – Acyclovir (ACV) suspension for treatment of acute herpes simplex virus (HSV) gingivostomatitis in children: a placebo (PL) controlled, double blind trial. Presented at 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, Abstract 1530, October 17-20, 1993.
4. **Balfour JrHH, Rotbart HA, Feldman S et al** – Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy adolescents. *J Pediatr*, 1992, 120, 627-633.
5. **Bell WR, Chulay JD, Feinberg JE** – Manifestations resembling thrombotic microangiopathy in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease in a cytomegalovirus prophylaxis trial (ACTG 204). *Medicine*, 1997, 76, 369-380.
6. **Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C et al** – Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995, 39, 1546-1553.
7. **Boike SC, Pue MA, Freed MI et al** – Pharmacokinetics of famciclovir in subjects with varying degrees of renal impairment. *Clin Pharmacol Ther*, 1994, 55, 418-426.
8. **Boon R, Goodman JJ, Martinez J et al** – Penciclovir cream for the treatment of sunlight-induced herpes simplex labialis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Penciclovir Herpes Labialis Study Group. *Clin Ther*, 2000, 22, 76-90.
9. **Center for Disease Control and Prevention** – Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR, Morb Mortal Wkly Rep*, 2002, 51(RR-6), 12-17.
10. **Cundy KC, Petty BG, Flaherty J et al** – Clinical pharmacokinetics of cidofovir in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995, 39, 1247-1252.
11. **Diaz-Mitoma F, Sibbald RG, Shafran SD et al** – The Collaborative Famciclovir Genital Herpes Research Group. Oral famciclovir for the suppression of recurrent genital herpes: a randomized controlled trial. *JAMA*, 1998, 280, 887-892.
12. **Dieterich DT, Poles MA, Lew EA et al** – Concurrent use of ganciclovir and foscarnet to treat cytomegalovirus infection in AIDS patients. *J Infect Dis*, 1993, 167, 1184-1188.
13. **Drew WL** – Cytomegalovirus infections in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*, 1992, 14, 608-615.
14. **Dunkle LM, Arvin AM, Whitley RJ et al** – A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. *N Engl J Med*, 1991, 325, 1539-1544.
15. **Englund JA, Zimmerman ME, Swierkosz EM et al** – Herpes simplex virus resistant to acyclovir: a study in a tertiary care center. *Ann Intern Med*, 1996, 112, 416-422.
16. **Gateley A, Gander RM, Johnson PC et al** – Herpes simplex virus type 2 meningoencephalitis resistant to acyclovir in a patient with AIDS. *J Infect Dis*, 1990, 161, 711-715.
17. **Herpetic Eye Disease Study Group** – Oral acyclovir for herpes simplex virus eye disease: effect on prevention of epithelial keratitis and stromal keratitis. *Arch Ophthalmol*, 2000, 118, 1030-1036.
18. **Ho HT, Woods KL, Bronson JJ et al** – Intracellular metabolism of the antiherpes agent (S)-1[3-hydroxy-2-(phosphonyl methoxy)propyl] cytosine. *Mol Pharmacol*, 1992, 41, 197-202.
19. **Hovding G** – A comparison between acyclovir and trifluoro-thymidine ophthalmic ointment in the treatment of epithelial dendritic keratitis: a double blind, randomized parallel group trial. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1989, 67, 51-54.
20. **Jacobson MA** – Valaciclovir (BW 256U87): the L-valyl ester of acyclovir. *J Med Virol*, 1993, (Suppl 1), 150-153.
21. **Keating MR** – Antiviral agents. *Mayo Clin Proc*, 1992, 67, 160-178.
22. **Kimberlin DW** – Antiviral therapies in children: has their time arrived? *Pediatr Clin North Am*, 2005, 52, 837-867.
23. **Kimberlin DW, Coen DM, Biron KK et al** – Molecular mechanisms of antiviral resistance. *Antiviral Res*, 1995, 26, 369-401.
24. **Kimberlin DW, Crumpacker CS, Strauss SE et al** – Antiviral resistance in clinical practice. *Antiviral Res*, 1995, 26, 423-438.
25. **Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF et al** – Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics*, 2001, 108, 230-238.
26. **Kimberlin DW, Powell D, Gruber W et al** – Administration of oral acyclovir suppressive therapy after neonatal herpes simplex virus disease limited to the skin, eyes and mouth: results of a phase I/II trial. *Pediatr Infect Dis J*, 1996, 15, 247-254.
27. **Kimberlin DW, Prober CG** – Antiviral agents. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds) *Principle and practice of pediatric infectious disease*. 2nd ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2003, 1527-1547.
28. **Kost RG, Hill EL, Tigges M et al** – Brief report: recurrent acyclovir-resistant genital herpes in an immunocompetent patient. *N Engl J Med*, 1993, 329, 1777-1782.
29. **Lalezary JP, Drew WL, Glutzer E et al** – Treatment with intravenous (S)-1[3-hydroxy-2-(phosphoryl methoxy)propyl] cytosine of acyclovir-resistant mucocutaneous infection with herpes simplex virus in a patient with AIDS. *J Infect Dis*, 1994, 170, 570-572.
30. **Lalezary JP, Drew WL, Glutzer E et al** – (S)-1[3-hydroxy-2-(phosphoryl methoxy)propyl] cytosine (cidofovir): results of a phase I/II study of a novel antiviral nucleotide analogue. *J Infect Dis*, 1995, 171, 788-796.
31. **Lalezary JP, Stagg RJ, Kuppermann BD et al** – Intravenous cidofovir for peripheral cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 1997, 126, 257-263.
32. **Lurain NS, Spafford LE, Thompson KD** – Mutation in the UL97 open reading frame of human cytomegalovirus strains resistant to ganciclovir. *J Virol*, 1994, 68, 4427-4431.
33. **Lurain NS, Thompson KD, Holmes EW et al** – Point mutations in the DNA polymerase gene of human cytomegalovirus that result in resistance to antiviral agents. *J Virol*, 1992, 66, 7146-7152.
34. **Mertz GJ, Loveless MO, Levin MJ et al** – Oral famciclovir for suppression of recurrent genital herpes simplex virus infections in women: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*, 1997, 157, 343-349.
35. **Pavan-Langston D** – Major ocular viral infections. In: Galasso GJ, Whitley RJ, Merigan TC, editors – *Antiviral agents and viral diseases of man*. 3rd edition. New York: Raven Press: 1990, p. 183-233.
36. **Revankar SG, Applegate AL, Markowitz DM** – Delirium associated with acyclovir treatment in a patient with renal failure. *Clin Infect Dis*, 1995, 21, 435-436.

37. **Rooney JF, Strauss SE, Mannix ML et al** – Oral acyclovir to suppress frequently recurrent herpes labialis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 1993, 118, 268-272.
38. **Sacks SL, Aoki FY, Diaz-Mitoma F et al** – The Canadian Famciclovir Study Group. Patient-initiated, twice-daily oral famciclovir for early recurrent genital herpes: a randomized double-blind multicenter trial. *JAMA*, 1996, 276, 44-49.
39. **Safrin S, Cherrington J, Jaffe HS** – Cidofovir: review of current and potential clinical uses. *Adv Exp Med Biol*, 1999, 458, 111-120.
40. **Soul-Lawton J, Seaber E, On N et al** – Absolute bioavailability and metabolic disposition of valaciclovir, the L-valyl ester of acyclovir, following oral administration to humans. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995, 39, 2759-2764.
41. **Spruance SL, Hamill ML, Hoge WS et al** – Acyclovir prevents reactivation of herpes simplex labialis in skiers. *JAMA*, 1988, 260, 1597-1599.
42. **Spruance SL, Jones TM, Blatter MM et al** – High-dose, short-duration, early valacyclovir therapy for episodic treatment of cold sores: results of two randomized placebo-controlled, multicentric studies. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47, 1072-1080.
43. **Spruance SL, Steward JC, Rowe NH et al** – Treatment of recurrent herpes simplex labialis with oral acyclovir. *J Infect Dis*, 1990, 161, 185-190.
44. **Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD et al** – Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: conclusions from the International Acyclovir Pregnancy Registry, 1984-1999. *Birth Defects Res*, 2004, 70, 201-207.
45. **Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE et al** – Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 1995, 123, 89-96.
46. **Wagstaff AJ, Faulds D, Goa KL** – Acyclovir: a reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs*, 1994, 47, 153-205.
47. **Wallace MR, Bowler WA, Murray NB et al** – Treatment of adult varicella with oral acyclovir: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 1992, 117, 358-363.
48. **Whitley RJ** – Therapeutic approaches to varicella-zoster virus infections. *J Infect Dis*, 1992, 166, S51-57.
49. **Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS et al** – Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med*, 1986, 314, 144-149.
50. **Whitley RJ, Strauss SE** – Therapy for varicella-zoster virus infections: where do we stand? *Infect Dis Clin Pract*, 1993, 2, 100-108.
51. **Wood MJ, Organ PH, McKendrick MW et al** – Efficacy of oral acyclovir treatment of acute herpes zoster. *Am J Med*, 1988, 85, 79-83.