

AGENȚI ANTIVIRALI UTILIZAȚI ÎN TERAPIA HEPATITELOR VIRALE ȘI INFECȚIILOR CU PAPILOMAVIRUSURI

Prof. Dr. Valeriu Popescu

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

REZUMAT

Articolul prezintă agenții antivirali utilizați în tratamentul hepatitelor infecțioase virale (HBV, HCV) și în infecțiile HPV (papillomaviruses)

La fiecare agent antiviral se descriu: utilitatea clinică, farmacocinetica și efectele adverse ale acestor noi medicamente, în scopul „înarmării” practicianului pediatru în utilizarea lor adecvată.

Cuvinte cheie: terapia antivirală, infecțiile HBV și HCV, infecțiile HPV, copil

ABSTRACT

Antiviral agents used for treating hepatitis viruses and papillomaviruses

The article presents antiviral agents in use for the treatment of HBV and HCV [interferon (HBV and HCV), lamivudine (HBV), adefovir (HBV) and ribavirin in combination with interferon (HCV)] and antiviral agents in use for HPV infection, the most prevalent for sexually transmitted diseases, with 75% of women in USA acquiring genital HPV infection at some point in their lives.

Key words: antiviral agents, HBV and HCV infections, HPV infection, children

Tratamentul hepatitei cu virus B (HBV) și hepatitei cu virus C (HCV) a avansat rapid în ultimii ani. Agenții antivirali utilizați în terapia HBV și HCV includ interferonul (HBV și HCV), lamivudina (HBV), adefovirul (HBV) și ribavirina (în combinație cu interferonul)(HCV).

Infecțiile cu papiloma-virusuri (HPV) sunt printre cele mai prevalente boli transmise sexual, cu 75% din femei în SUA care contractă infecția HPV pe cale genitală.

Infecțiile HPV ale tractului genital sunt o problemă de sănătate medicală și publică din cauza tendinței lor de a determina dezvoltarea cancerului cervical și deoarece ele pot fi transmise la tractul respirator la nou-născut, determinând papilomatoza respiratorie recurentă cu debut juvenil.

• Interferonii și interferonii *pegylated*

Interferonii sunt o familie de proteine punctuale nespecifice asociate cu o varietate de activități antivirale, antiproliferative și imunomodulatorii. Interferonii tip I (α și β) sunt secretați de toate celulele nucleate după o infecție virală; interferonul α este produs predominant de leucocitele infectate cu virus, iar interferonul β este produs de fibroblaști. Tipul II de interferon (γ) este produsul limfocitelor antigen-stimulate sau mitogen-stimulate. Interferonii nu au activitate antivirală directă; mai

ales ei își exercită efectele lor antivirale prin inducerea producerii a unei multitudini de proteine efectoare în celulele expuse. Activitatea antivirală poate fi facilitată, de asemenea, prin interacțiunile complexe între interferoni și alte componente ale sistemului imun, determinând modificarea răspunsului gazdei la infecții (Kimberlin și colab, 2003; Baron și colab, 1992).

Interferonii sunt activi mai ales asupra virusurilor ARN și mai puțin asupra virusurilor ADN.

Utilitate clinică. Terapia cu interferon alfa este eficientă în managementul infecțiilor HBV (Hirschman, 1995) și HCV (Davis și colab, 1989; Hagiwara și colab, 1992). Combinația ribavirinei pe cale orală cu interferonul alfa (Rebetron) ameliorează eficacitatea interferonului alfa (Peynard și colab, 1998; McHutchinson și colab, 1998; Davis și colab, 1998). Datele sugerează că asocierea interferonului *pegylated* (cu acțiune prelungită) cu ribavirina produce ameliorări semnificative adiționale în rata de susținere a răspunsului virologic în comparație cu interferonul *nonpegylated* plus ribavirina (Fried și colab, 2002). Interferonul alfa este recomandat, de asemenea, în terapia papiloamelor anogenitale determinate de papilomavirusuri (Eron și colab, 1986). Terapia poate fi administrată direct în interiorul leziunilor sau sistemic. Cea mai comun

acceptată terapie adjuvantă în papilomatoza respiratorie recurentă cu debut juvenil constă în administrarea sistemică de interferon alfa-2a (Healy și colab, 1988; Levenhal și colab, 1991).

Farmacokinetică și efecte adverse. Mai mult de 80% din interferonul alfa este absorbit după injecția subcutanată sau intramusculară; nivelul plasmatic de vârf este la 4-8 ore (Wills, 1990). Deși timpul de înjumătățire este de numai 2-4 ore, activitatea antivirală atinge un vârf la aproximativ 24 de ore, scăzând lent în următoarele 6 zile (Barouki și colab, 1987). Niveluri plasmatiche neglijabile ale interferonului beta sunt detectate după injecția subcutanată sau intramusculară; concentrațiile interferonului gamma sunt variabile. În țesuturile și fluidele corpului sunt detectabile concentrații joase ale interferonului, iar în urină sunt excretate cantități neglijabile de interferon (Wills, 1990). La doze de interferon mai mari de 1-2 milioane UI, cele mai multe persoane dezvoltă o boală *influenza-like*, cu febră, frison, cefalee, mialgii, artralгии și tulburări gastrointestinale (Renault și colab, 1989). Aceste simptome apar tipic în cursul primei săptămâni de terapie și se remit cu continuarea terapiei, rar necesitând întreruperea terapiei sau modificarea dozelor. Tulburările toxice majore determinate de interferonul administrat pe cale sistemică sunt complicațiile neuropsihiatrice și supresia măduvii osoase (McDonald și colab, 1987). Deoarece interferonul interferează cu funcția enzimelor citocrom P-450 hepatice, el poate crește semnificativ semi-viața medicamentelor metabolizate de aceste enzime (teofilina de exemplu). Interferonul accentuează, de asemenea, supresia măduvii osoase determinată de medicamentele mielotoxice (de exemplu zidovudina).

• Analogi nucleozidici și nucleotidici

– Ribavirina (*Rebetron*)

Ribavirina pe cale orală a fost administrată fie cu interferon alfa sau interferon *pegylated* pentru tratamentul infecției HCV la adulți. Regimurile terapeutice curente la adulți determină ameliorarea bolii pe termen lung la aproximativ o treime din adulții tratați. Nu există totuși un consens asupra tratamentului copiilor cu infecție HCV cronică. Eficacitatea asocierii interferon-ribavirină este mai crescută pentru genotipurile non-tipul 1. Genotipurile tip 1 sunt utilizate cel mai frecvent în SUA.

– Adefovirul (*Hepsera*)

Adefovirul este un inhibitor al replicării virale a HBV. El are, de asemenea, activitate, *in vitro*, împotriva HIV, deși nu s-a demonstrat că are acțiune de supresie a HIV ARN la pacienți.

Utilitate clinică. Adefovirul este indicat pentru tratamentul HBV cronică la adulți cu evidența unei replicări virale acute, fie cu evidența unei creșteri persistente a aminotransferazelor serice, fie cu o boală activă histologic (Marcellin și colab, 2002). Durata optimă a terapiei cu adefovir și relația între răspunsul la tratament și evoluția pe termen lung, cum ar fi carcinomul hepatocelular sau decompensarea cirozei sunt necunoscute.

Rezistența antivirală. În prezent, mutațiile în interiorul HBV ADN polimerazei care conferă rezistență la adefovir nu au fost identificate în testările/trialurile clinice.

Farmacokinetică și reacții adverse. Adefovirul este un analog nucleozid aciclic al AMP. El este administrat ca un diester prodrug și este convertit rapid în forma activă după ingestie. El este activ împotriva HBV. Biodisponibilitatea virală a adefovirului este de aproximativ 60%. Concentrațiile de Adefovir nu sunt afectate de administrarea de alimente. Persoanele cu afectarea moderată sau severă a funcției renale sau persoanele cu hemodializă necesită modificarea dozelor de Adefovir. Nu sunt efectuate studii farmacocinetice la copil.

Exacerbarea acută severă a hepatitei a fost raportată la pacienții care au întrerupt terapia anti-HBV, incluzând terapia cu Adefovir. Pacienții la risc sau cei care prezintă disfuncții renale subiacente pot prezenta nefrotoxicitate asociată administrării de Adefovir. Acidoza lactică și hepatomegalia severă cu steatoză au fost raportate în cazurile tratate cu analogi nucleozidici singuri sau în asocieri cu alte antiretrovirale.

• Inhibitori ai nucleozid revers transcriptazei

– Lamivudina (*Epivir*, 3TC)

Lamivudina inhibă revers transcriptaza HIV și HBV (a se vedea cap: Agenții antivirali folosiți în tratamentul infecției cu HIV).

Lamivudina a fost utilizată în tratamentul infecției cronice cu HBV la copii și adulți (Hartman și colab, 2003).

Mutantele Lamivudin-rezistente apar la o treime din subiecți la sfârșitul primului an de tratament și în două treimi la sfârșitul a patru ani de tratament (Dienstag și colab, 1999).

Rezistența la Lamivudine este, de obicei, manifestă clinic ca o infecție „severă“, „zdrobitoare“, definită prin reapariția HBV ADN în serul sanguin după dispariția sa inițială. Cei mai mulți pacienți continuă să prezinte scăderea în serul sanguin a HBV ADN și a nivelului alanin aminotransferazei, nivel comparat cu cel prezentat anterior instituirii tratamentului, posibil ca rezultat al scăderii aptitudinilor mutantelor lamivudin-rezistente.

BIBLIOGRAFIE

1. **Baron S, Coppenhaver DH, Dianzani F et al** – Introduction to the interferon system. În: Baron S (ed) *Interferon: principles and medical application*, Galveston (TX) University of Texas Medical Branch, 1992, p. 1-15.
2. **Barouki FM, Witter FR, Griffin DE et al** – Time course of interferon levels, antiviral state, 2',5'-oligoadenylate and side effects in healthy men. *J Interferon Res*, 1987, 7, 29-39.
3. **Davis GL, Balart LA, Schiff ER et al** – Treatment of chronic hepatitis with recombinant interferon alfa: a multicenter, randomized, controlled trial. Hepatitis International Therapy Group. *N Engl J Med*, 1989, 321, 1501-1506.
4. **Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL et al** – Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med*, 1999, 341, 1256-1263.
5. **Eron LJ, Judson F, Tucker S et al** – Interferon therapy for condylomata acuminata. *N Engl J Med*, 1986, 315, 1059-1064.
6. **Fried MV, Shiffman ML, Reddy KR et al** – Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 2002, 347, 975-982.
7. **Hagivara H, Hayashi N, Mita E et al** – Detection of hepatitis C virus RNA in serum of patients with chronic hepatitis treated with interferon-alfa. *Hepatology*, 1992, 15, 37-41.
8. **Hartman C, Berkowitz D, Shouval D et al** – Lamivudine treatment for chronic hepatitis B infection in children unresponsive to interferon. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22, 224-229.
9. **Healy GB, Gelber RD, Trowbridge AS et al** – Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with human leukocyte interferon: results of a multicenter randomized clinical trial. *N Engl J Med*, 1988, 319, 401-407.
10. **Hirschman SZ** – Current therapeutic approaches to viral hepatitis. *Clin Infect Dis*, 1995, 741-743.
11. **Kimberlin DW, Prober CG** – Antiviral agents. In Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds) *Principles and practice of pediatric infectious diseases*, 2nd edition, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2003, p. 1527-1547.
12. **Leventhal BG, Kashima HK, Mounts P et al** – Long-term response of recurrent M respiratory papillomatosis to treatment with lyphoblastoid interferon alfa-N1. *N Engl J Med*, 1991, 325, 613-617.
13. **Marcellin P, Chang TT, Lim SG** – Adefovir dipiroxil for the treatment of hepatitis B antigen-positive chronic. *N Engl J Med*, 2003, 348, 808-819).
14. **McDonald EM, Mann AH, Thomas HC** – Interferons as mediators of psychiatric morbidity. *Lancet*, 1987, 2, 1175-1178.
15. **McHutchinson IG, Gordon SC, Schiff ER et al** – Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis international Terapy Group. *N Engl J Med*, 1998, 339, 1485-1492.
16. **Poynard T, Marcellin P, Lee S et al** – Randomized trial of interferon alfa 2 b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa 2 b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet*, 1998, 352, 1426-1432.
17. **Renault PF, Hoofnagle JH** –Side-effects of alpha interferon. *Semin Liver Dis*, 1989, 9, 273-277.
18. **Wills RJ** – Clinical pharmacokinetics of interferons. *Clin Pharmacokinet*, 1990, 19, 300-309.