

TERAPIA ANTIVIRALĂ ÎN INFECȚIILE TRACTULUI RESPIRATOR LA COPIL

Prof. Dr. Valeriu Popescu

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

REZUMAT

Creșterea numărului și a claselor de agenți antivirali după 1980 este remarcabilă.

În prezent, medicii pediatri pot beneficia de medicamente antivirale în terapia infecțiilor virale respiratorii, prima cauză de morbiditate la copil.

Dintre agenții patogeni virali, frecvenți în cauză în afecțiunile tractului respirator, pot beneficia de o terapie antivirală virusurile gripale A și B și virusul sincițial respirator.

Lucrarea trece în revistă agenții antivirali de care beneficiază infecțiile respiratorii: aminele triciclice (Amantadina și Rimantadina), inhibitorii neuraminidazei (Oseltamivir, Zanamivir), analogii nucleozidici (Ribavirina).

La fiecare agent antiviral se prezintă: utilitatea clinică, farmacokinetica și efectele adverse.

Cuvinte cheie: terapia antivirală, infecțiile tractului respirator, copil

ABSTRACT

Antiviral agents used for treating respiratory virus infections

Discovery and development of new antiviral agents has increased dramatically since the 1980's. Antiviral drugs are currently available for the treatment of respiratory virus infections (influenza A, influenza B, RSV – *respiratory syncytial virus*).

The author presents classes of antiviral agents used for treating respiratory virus infections:

- tricyclic amines – Amantadine and Rimantadine
- neuraminidase inhibitors – Oseltamivir (Tamiflu)
- nucleoside analogues – Ribavirin

The article describes the clinical utilities, pharmacokinetics and adverse effects of these new drugs to empower practitioners to use them appropriately.

Key words: antiviral agents, respiratory virus infections, children

Infecțiile tractului respirator sunt comune și constituie cauze semnificative de morbiditate, în particular la copiii cu antecedente pulmonare, cardiace și imunologice.

Dintre agenții patogeni virali frecvent întâlniți în afecțiunile tractului respirator și care beneficiază de o terapie antivirală, fac parte virusurile gripale A și B și virusul sincițial respirator.

Agenții antivirali folosiți în tratamentul infecțiilor virale respiratorii sunt: aminele triciclice (Amantadina) inhibitorii neuraminidazei (Oseltamivir, Zanamivir) și analogii nucleozidici (Ribavirin). (Tabelul 1)

Aminele triciclice

• **Amantadina** (*Symmetrel*) și **rimantadina** (*Flumadine*)

Amantadina și rimantadina sunt agenți antivirali înrudiți care au fost introduși în uz în SUA în 1966 (amantadina) și 1993 (rimantadina). Amantadina și rimantadina sunt active numai asupra virusului gripal A; rimantadina este de 4-10 ori mai activă decât amantadina (Valette și colab, 1993).

Utilitate clinică. Amantadina și rimantadina sunt utile pentru prevenția și terapia infecțiilor determinate de tipul A de virus gripal la copil și adult (Cough 2000). Terapia medicamentoasă determină reducerea duratei excreției virale, a febrei și altor acuze sistemice.

În comparație cu placebo, durata bolii este scurtată cu aproximativ o zi.

Rezistența antivirală. Rezistența la aceste medicamente apare în mod tipic la copiii tratați, în 2-3 zile de la inițierea terapiei; 25% din pacienții tratați prezintă tulpini rezistente în ziua a 5-a de tratament (Hayden și colab, 1992). Deși semnificația clinică a tulpinilor rezistente izolate de la subiecții tratați nu este clară, transmiterea tulpinilor rezistente la contactii din familie poate apărea și poate determina insuficiența profilaxiei (Hyden și colab, 1992).

Farmacokinetică și efecte adverse. Amantadina și rimantadina sunt bine absorbite după administrarea pe cale orală; alimentele nu interferă cu absorbția fiecăreia din cele două medicamente (Aoki și colab, 1988; Capparelli și colab, 1988). Concen-

Tabelul 1
 Medicamente antivirale de alegere în infecțiile virale respiratorii

Virusul	Sindromul clinic	Medicația antivirală de alegere	Medicamente antivirale alternative
Gripal A	Tratament	Rimantadina	Amantadina Oseltamivir (>1 an)
	Profilaxie	Rimantadina	Amantadina Oseltamivir (>1 an) Zanamivir (> 7 ani)
Gripal B	Tratament	Oseltamivir	Zanamivir (> 7 ani)
Sincițial respirator (VSR)	Bronșită sau pneumonie la persoane cu risc crescut	Ribavirina – în aerosoli	

trațiile ambelor antivirale în secrețiile nazale depășesc 50% din concentrațiile serice. Ajustarea substanțială a dozei de amantadină este necesară la persoanele cu afectarea funcției renale (Horadam și colab, 1981). În general, efectele adverse sunt puțin frecvente și mai puțin severe cu rimantadină. Cele mai comune acuze asociate cu administrarea ambelor antivirale sunt simptomele SNC și gastro-intestinale în raport cu dozele utilizate (Dolin și colab, 1982). Acuza gastro-intestinală includ: grețurile, vărsăturile și dispepsia. Tulburările SNC comune, evidente în aproximativ 10% din cazuri pentru amantadină și 2% din cazuri pentru rimantadină includ: anxietatea, depresia, insomnia, dificultăți ale concentrării și confuzie; halucinațiile și convulsiile apar mai rar. Terapia pe termen lung cu amantadină este asociată cu pierderea vederii, hipotensiune, retenție urinară, edeme periferice și insuficiență cardiacă congestivă. La copii, incidența efectelor adverse la cei tratați cu rimantadină este similară cu cele observate la cei tratați cu placebo (Clover și colab. 1986).

Inhibitorii neuraminidazei

Acțiunea biologică a acestei clase de agenți antivirali este rezultatul inhibiției neuraminidazei gripale. Deoarece neuraminidaza este necesară pentru eliberarea optimă a virionilor (*progeny virus*) din celulele infectate, inhibiția acestei enzime scade răspândirea virusului și intensitatea infecției. Neuraminidaza este o enzimă *highly conserved* (foarte bine „păstrată“) în virusurile gripale și inhibitorii neuraminidazei sunt activi asupra tuturor tulpinilor de virus gripal A și B.

• Oseltamivir (Tamiflu)

Utilitate clinică. Oseltamivir este un medicament antiviral oral care este eficient în prevenirea și terapia infecțiilor determinate fie de virusul gripal A, fie de virusul gripal B la copii și adulți (Hayden și colab, 1992; Munoz și colab, 2000; Treanor și colab, 2000; Nicholson și colab, 2000). Oseltamivir este indicat la copiii în vârstă de 1 an și peste această vârstă.

Rezistența antivirală. Kiso și colab (2004) indică că dezvoltarea rezistenței apare în cursul terapiei la aproximativ 18% din copiii tratați.

Farmacocinetică și efecte adverse. Oseltamivir este prodrug ethyl ester hidrolizat de esterazele hepatice în forma biologică activă – carboxilat oseltamivir. Biodisponibilitatea orală a oseltamivirului este de aproximativ 75%; coadministrarea cu alimente nu afectează absorbția.

Peste 90% din oseltamivir este metabolizat la carboxilat oseltamivir. Timpul de înjumătățire al carboxilat oseltamivir este de 6-10 ore; el este eliminat prin filtrare glomerulară și secreție tubulară (Wood și colab, 1997). Ajustarea dozei este recomandată la pacienții cu afectarea funcției renale.

Aproximativ 10% din pacienții tratați cu oseltamivir prezintă greață fără vărsături și 10% au greață asociată cu vărsături. Aceste efecte adverse sunt, în general, ușoare și, de obicei, apar în primele 2 zile de tratament. Insomnia și vertijul apar, de asemenea, la cei ce primesc oseltamivir.

• Zanamivir (Relenza)

Utilitate clinică. Inhalarea de zanamivir este eficientă în prevenirea și terapia infecțiilor determinate fie de virusul gripal A, fie de virusul gripal B la adulți și copii (Hedrick și colab, 2000). În medie, pacienții tratați cu zanamivir se ameliorează în 1-2,5 zile mai repede decât în terapia placebo (Gubareva și colab, 2000).

Rezistența antivirală. Scăderea sensibilității la zanamivir a fost descrisă la un pacient imunocompromis infectat cu virusul gripal B (Gubareva și colab, 1998).

Farmacocinetică și efecte adverse. Zanamivirul este administrat prin inhalatie pe cale orală deoarece are o slabă biodisponibilitate. Sub 15% din doza de Zanamivir inhalată se distribuie în căile aeriene și plămâni; cea mai mare cantitate este depozitată în orofaringe (Cass și colab, 1999). O concentrație înaltă a Zanamivirului se notează în spută la 6 ore după inhalatie. Aproximativ 10% din doza inhalată de Zanamivir este absorbită (Cass și colab, 1999).

Timpul de înjumătățire plasmatică al Zanamivirului variază de la 2,5 la 5 ore; medicamentul este excretat nemodificat în urină.

Nu este necesară nici o ajustare a dozei pentru insuficiența renală deoarece cantitatea sistemică a medicamentului absorbit este limitată. Zanamivirul este bine tolerat. La pacienții cu boli ale căilor aeriene s-a notat o diminuare a funcției pulmonare și bronhospasm (Cass și colab, 2000).

Analogi nucleozidici

• Ribavirina (*Virazol*, *Rebetron*)

Ribavirina este disponibilă pentru terapia inhalatorie a infecțiilor severe ale tractului respirator inferior determinate de virusul sincițial respirator (RSV). Ribavirina este disponibilă, de asemenea, pe cale orală și intravenoasă în terapia hepatitei și febrei *lassa*.

Utilitate clinică. Ribavirina în aerosoli este aprobată pentru terapia infecțiilor tractului respirator inferior determinate de RSV, dar există controverse dincolo de circumstanțele în care utilizarea sa este indicată la sugari și copii (Kimberlin, 2006). Ribavirina administrată intravenos este eficientă în prevenția și managementul infecțiilor amenințătoare de viață determinate de febra Lassa și febra hemoragică cu *sindrom renal* (McCormick și colab, 1990; Holmes și colab, 1990).

Deși există rapoarte „anecdotice” asupra terapiei cu ribavirină și în alte infecții, incluzând infecțiile determinate de virusurile gripale și paragripale, de virusul rujeolic, eficacitatea sa asupra acestor infecții nu este stabilită. Ribavirina în combinație cu interferonul alfa (*Rebetron*) este utilizată în managementul infecțiilor determinate de HCV (*hepatitis C virus*) (McHutchinson și colab, 1998; Poynard și colab, 1998).

Farmacocinetică și efecte secundare. Ribavirina este activă împotriva unui larg spectru de virusuri ARN și ADN, incluzând mixovirusurile, paramixovirusurile, arenavirusurile, bunyavirusurile, her-

pesvirusurile, adenovirusurile, poxvirusurile și retrovirusurile (Huggins, 1989).

Activitatea ribavirinei împotriva virusurilor ARN este mai mare decât activitatea împotriva virusurilor ADN.

Formula de ribavirină în aerosoli (*Virazol*) și formula orală în combinație cu interferonul alfa (*Rebetron*) sunt aprobate în SUA și este utilizată în practica clinică. Livrarea sub formă de aerosoli a ribavirinei este utilizată cu un generator de aerosoli în particule mici, care distribuie un flux ferm de mici particule. Disponibilitatea orală a ribavirinei este de aproximativ 40%. Nivelurile de ribavirină în LCR sunt de aproximativ 70% din concentrația plasmatică a drogului (Connor și colab, 1993).

Ribavirina este concentrată în eritrocite și concentrațiile crescute ale medicamentului sunt asociate cu anemie reversibilă (Laskin și colab, 1987). Creșterea în serul sanguin a bilirubinei, fierului și acidului uric pot, de asemenea, fi rezultatul terapiei sistemice.

Ribavirina în aerosoli se asociază ocazional cu ușoară iritație conjunctivală și *rash* cutanat. *Wheezing*-ul tranzitoriu poate să se asocieze, de asemenea, terapiei. Efectele teratogene sau embriocidale ale ribavirinei au fost demonstrate la diverse specii de animale.

CONCLUZII

Creșterea numărului și a claselor de agenți antivirali după 1980 a fost remarcabilă.

În prezent o serie de infecții respiratorii virale beneficiază de o terapie antivirală.

Agenții patogeni virali frecvent întâlniți în afecțiunile tractului respirator (virusurile gripale A și B și virusul sincițial respirator) beneficiază de o terapie antivirală adecvată. Clasele din care fac parte agenții antivirali folosiți în terapia infecțiilor respiratorii sunt: aminele triciclice (Amantadina, Rimantadina), inhibitorii neuraminidazei (Oseltamivir, Zanamivir), analogi nucleozidici (Ribavirina).

BIBLIOGRAFIE

1. **Aochi Fy, Sitar DS** – Clinical pharmacokinetics of amantadine hydrochloride. *Clin Pharmacokinet*, 1988, 14, 35-51.
2. **Capparelli EV, Stevens RC, Chow MS et al** – Rimantadine pharmacokinetics in healthy subjects and patients with end-stage renal failure. *Clin Pharmacol Ther*, 1988, 43, 536-541.
3. **Cass LM, Brown J, Pickford M et al** – Pharmacoscintigraphic evaluation of lung deposition of inhaled zanamivir in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet*, 1999, 1, 21-31.
4. **Cass LM, Gunawardena KA, Macmahon MM et al** – Pulmonary function and airway responsiveness in mild to moderate asthmatic given repeated inhaled doses of zanamivir. *Respir Med*, 2000, 94, 166-173.
5. **Clover RD, Crawford SA, Abell PD et al** – Effectiveness of rimantadine prophylaxis of children within families. *Am J Dis Child*, 1986, 140, 706-709.
6. **Connor E, Morrison S, Lane J et al** – Safety, tolerance and pharmacokinetics of systemic ribavirin in children with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother*, 1993, 37, 532-539.
7. **Couch RB** – Prevention and treatment of influenza. *N Engl J Med*, 2000, 343, 1778-1787.
8. **Dolin R, Reichman RC, Madore HP et al** – A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. *N Engl J Med*, 1982, 307, 580-584.

9. **Gubareva LV, Kaiser L, Hayden FG** – Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet*, 2000, 355, 827-835.
10. **Gubareva LV, Matrosovich MN, Brenner MK et al** – Evidence for zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with influenza B virus. *J Infect Dis*, 1998, 178, 1257-1262.
11. **Hayden FG, Couch RB** – Clinical and epidemiologic importance of influenza A viruses resistant to amantadine and rimantadine. *Rev Med Virol*, 1992, 2, 89-96.
12. **Hedrick JA, Barzilai A, Behre U et al** – Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, 19, 410-417.
13. **Holmes GP, McCormick JB, Trock SC et al** – Lassa fever in the United States: investigation of a case and new guidelines for management. *N Engl J Med*, 1990, 323, 1120-1123.
14. **Horadam VW, Sharp JG, Smilack JD et al** – Pharmacokinetics of amantadine hydrochloride in subjects with normal and impaired renal function. *Ann Intern Med*, 1981, 94, 454-458.
15. **Huggins JW** – Prospects for treatment of viral hemorrhagic fever with ribavirin, a broad-spectrum antiviral drug. *Rev Infect Dis*, 1989, 11(suppl): S750-S761.
16. **Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y et al** – Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet*, 2004, 364, 759-765.
17. **Laskin OL, Longstreth JA, Hart CC et al** – Ribavirin disposition in high-risk patients for acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Pharmacol Ther*, 1987, 41, 546-555.
18. **McCormick JB, King U, Web PA et al** – Lassa fever: effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med*, 1986, 314, 20-26.
19. **McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER et al** – Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis International Therapy Group. *N Engl J Med*, 1998, 339, 1485-1492.
20. **Munoz FM, Galasso GJ, Gwaltney JrJM et al** – Current research on influenza and other respiratory viruses: II International symposium. *Antiviral Res*, 2000, 46, 91-124.
21. **Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD et al** – Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomized controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet*, 2000, 355, 1845-1850.
22. **Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al** – Randomized trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International hepatitis Interventional therapy group (IHTP). *Lancet*, 1999, 352, 1426-1432.
23. **Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS et al** – Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA*, 2000, 283, 1016-1024.
24. **Valette M, Allard JP, Aymard M et al** – Susceptibilities to rimantadine of influenza A/H1N1 and A/H3N2 viruses isolated during the epidemics of 1988 to 1989 and 1989 to 1990. *Antimicrob Agents Chemother*, 1993, 37, 2239-2240.
25. **Wood ND, Aitken M, Sharp S et al** – Tolerability and pharmacokinetics of the influenza neuraminidase inhibitor Ro-64-0802 (GS4071) following oral administration of the prodrug Ro-64-0796 (GS104) to healthy male volunteers. Presented at 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Toronto. Abstract A-123, September 28-October 1, 1997.