

Capitolul XXIII. CHIMIOTERAPICELE ANTIVIROTICE

Tratamentul maladiilor produse de virusuri rămâne și în continuare unul simptomatic și de susținere a organismului în reacțiile sale de apărare. Rezultatele terapiei etiologice, specifice, antivirale sunt încă destul de modeste. Cauza rezidă în faptul că agentul viral trăiește strict intracelular, utilizând pentru aceasta organele celulei parazitare, inclusiv sursele de energie, sistemele enzimatice sau aparatul nuclear. Deci, o terapie antivirală specifică implică și un atac direct asupra celulei gazdă, uneori cu efecte adverse deosebite.

Terapia imună, prin vaccinare profilactică, reprezintă, la moment, singurul mijloc real de luptă împotriva infecției virale (vaccinurile antirabic, antipoliomielitic etc.). Dar, din păcate, nici această metodă nu este întotdeauna eficientă, o serie de virusuri fiind capabili să-și schimbe rapid antigenitatea, vaccinarea având rezultate temporare (vaccinurile antigripal, antirujeolic, antihepatitic B etc.).

În ultimul timp, în afecțiuni virotice s-au utilizat pe larg interferonii. Prețul ridicat, numeroasele efecte adverse și rezultatele contradictorii ale diferitelor studii, au limitat cu mult utilizarea acestora.

Totuși, s-au obținut câteva rezultate notabile în ceea ce privește terapia medicamentoasă a infecțiilor provocate de virusul Herpes, virusul gripal, precum și unele progrese în încetinirea evoluției maladiei SIDA.

Virusurile sunt microorganisme alcătuite dintr-un înveliș de natură proteică sau lipoproteică (capsida) și un genom (eventual și unele enzime specifice). În funcție de natura genomului, virusurile se împart în:

I. Virusuri ADN – genomul este alcătuit dintr-o catenă simplă sau dublă de ADN;

II. Virusuri ARN – materialul nuclear fiind reprezentat de o catenă de ARN;

III. Retrovirusuri – conțin o catenă de ARN, dar prin acțiunea reverstranscriptazei, se formează o catenă de ADN, care și se include în genomul celulei gazdă.

I. Antivirotice antiviruri ADN

Virusurile ADN sunt reprezentate de virusul herpes (HV), virusul varicelei-zoster (VZV), virusul citomegalic (CTV), virusul hepatitei B (HBV), papilomovirusuri etc.

Infectarea celulei gazdă (vezi fig. 11) debutează cu aderarea virusului la membrana citoplasmatică și includerea sa în vezicule. Cele mai multe dintre medicamentele folosite au ca țintă blocarea sintezei ADN viral prin inhibiția ADN – polimerazei virale (ADN pv.).

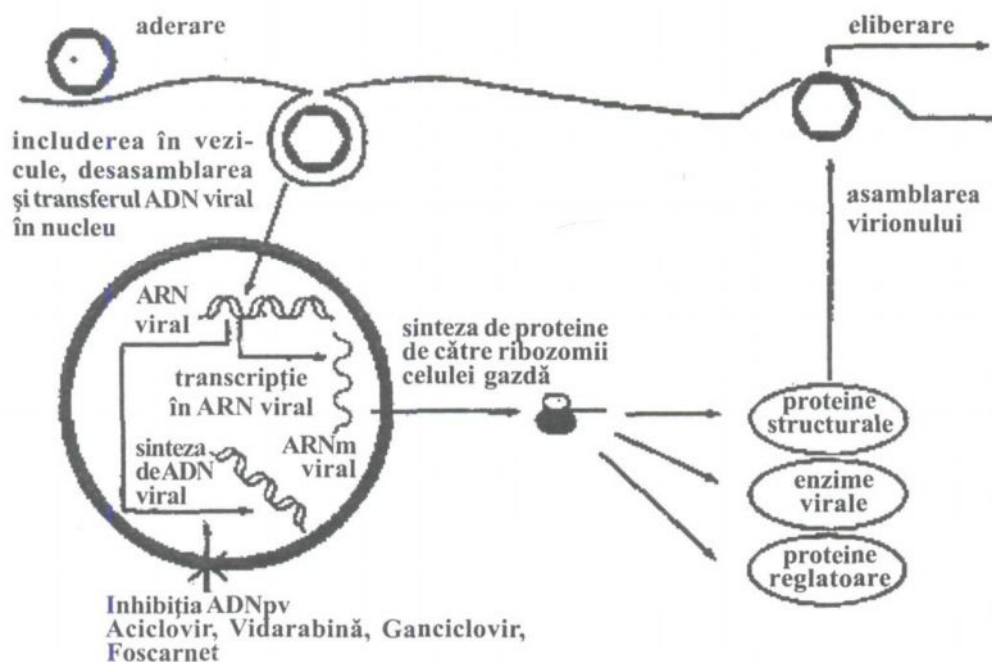


Fig. 11. Infectarea celulară de către un virus ADN și mecanismele de acțiune ale antiviroticelor (x-arată locul de inhibiție).

(după Goodman și Gillman)

Există trei mecanisme de acțiune a medicamentelor folosite:

- a) stoparea alungirii catenei de ADN;
- b) formarea unui ADN viral aberant;
- c) blocarea cuplării nucleotidelor în catena de acid nucleic.

Stoparea alungirii catenei de ADN

Aciclovirul este medicamentul de elecție folosit în infecțiile cu HV, fie în aplicații locale, fie în tratament sistemic. Este un analog al guaninei care sub influența *timidin kinazei* virale se transformă în aciclovir-monofosfat (A-MP). Acesta, la rândul său, este transformat în aciclovir difosfat (A-DP) sub acțiunea *Guanozin monofosfat kinazei* (GMP-kinazei) și, în final, în aciclovir trifosfat (A-TP). A-TP

înlocuiește (datorită asemănării structurale) deoxi-Guanozin trifosfatul (dGTP) – nucleotidul fiziologic, A-TP fiind inclus în catena de ADN prin acțiunea *ADNpv*.

Rezistența se instalează destul de lent. Se absoarbe bine digestiv și are o bună penetrabilitate în țesuturi, realizând concentrații eficiente, inclusiv în LCR. $T_{1/2}$ este de 2-5 ore. Se elimină renal, în cea mai mare parte nemodificat.

Reacțiile adverse sunt direct dependente de calea de administrare: în aplicații locale determină iritații și senzații de arsură, iar în administrare orală sau injectabilă poate determina insuficiență renală și afectarea sistemului nervos central.

Valaciclovirul, famciclovirul, ganciclovirul acționează la fel ca și aciclovirul, fiind analogi guaninici: după o fosforilare inițială sub influența timidinkinazei virale și ulterior sub acțiunea altor kinaze celulare, generează nucleotide aberante, ce stopează alungirea catenei de ADN viral (vezi aciclovirul). În general, sunt folosiți în caz de rezistență la aciclovir.

Formarea unui ADN viral aberant

Iduviranul (*Idoxuridină^R*) este un analog ai timidinei utilizat în infecții cu HV sau VZV, în cazurile de rezistență la aciclovir. Substanța este fosforilată de către *timidin kinaza virală* până la idoxuridin-monofosfat (I-MP), care, în final, se transformă în idoduridin-trifosfat (I-TP). Dezavantajul Idoxuridinei constă în faptul că nu prezintă selectivitate (spre deosebire de aciclovir), afectând atât *ADNpv*, cât și *ADNp* celular (manifestând și o toxicitate mult mai mare). Mai mult ca atât, eficiența este de circa 10 ori mai mică decât cea a aciclovirului. Rezistența se dezvoltă destul de rapid. Se utilizează exclusiv în tratamentul keratitei herpetice.

Vidarabina este un analog purinic care are același mecanism de acțiune cu Idoxuridina. Adică, după o prealabilă transformare în analogi trifosfați, este inclus în catena de ADN viral sub acțiunea *ADNpv*, rezultând un acid nucleic defectuos, nefuncțional. Are ca **indicație principală** infecția cu HV la persoane cu multiple vicii. Se administrează intravenos. Generează numeroase **efecte adverse**: tulburări gastro-intestinale, flebite, hipo-potasemie, leucopenie, trombocitopenie etc. În experimente pe animale, s-au demonstrat și efectele teratogen și oncogen.

Blocarea cuplării nucleotidelor în catena de ADN

Foscarnetul este utilizat în infecții cu HV-aciclovir rezistent, CTV și VZV. Se leagă de *ADNpv*, blocând deslipirea pirofosfatului și respectiv, cuplarea nucleotidelor între ele. Rezistența apare destul de greu. Absorbția digestivă este redusă, fiind necesară administrarea injectabilă. $T_{1/2}$ plasmatic este de 3-4 zile, eliminarea făcându-se, mai ales, nemodificat, prin urină. Determină toxicitate renală și hipocalcemie.

II. Antivirotice antiviruri ARN

Virusurile ARN prezintă ca material nuclear o catenă de ARN și sunt reprezentate de virusul gripal, poliomieltic, rubeolic, rabic etc.

După aderare la membrana celulară are loc includerea virusului în vezicule intracitoplasmice la nivelul cărora are loc dezasamblarea în **capsidă** și **ARN viral** (ARN_v). Capsida este supusă dezintegrării enzimatică, iar ARN_v este transportat în nucleu.

Medicația antiviruri ARN vizează două etape:

- a) blocarea dezasamblării virusului inclus în vezicule;
- b) inhibiția *ARN-polimerazei virale*.

Blocarea dezasamblării virusului inclus în vezicule

Amantadina și derivatul său α -metilat, **remantadina**, sunt eficiente în tratamentul infecției cu virusul gripal A. Acesta prezintă la nivelul capsidei o **proteină** – M_2 , cu rol de canal ionic ce permite influxul de ioni de hidrogen din citoplasma celulei gazdă în virusul introdus în veziculă. În urma acestui proces, și numai pe această cale, are loc dezasamblarea corpului viral cu eliberarea genomului în celulă.

Cele două medicamente blochează proteina M_2 , împiedicând disocierea virală și, deci, implicit, punerea în libertate a ARN_v. Rezistența survine rapid și se datorează unor mutații la nivelul proteinei M_2 , făcând imposibilă fixarea medicamentului. Ambele substanțe stimulează eliberarea de dopamină din terminațiile dopaminergice de la nivelul nucleilor bazali, constituind o medicație de rezervă în boala Parkinson. Sunt administrate ca preparate antivirale în infecții cu virus gripal A, timp de 5 zile (deci cam cât durează episodul acut). Se absorb bine digestiv. $T_{1/2}$ este lung, de circa 15 ore, eliminarea făcându-se în stare nemodificată pe cale renală.

Principala **reacție adversă** o constituie neurotoxicitatea, accentuată de asocierea de antihistaminice sau anticolinergice centrale.

Inhibiția ARN (ARN_{PV})

Ribavirina este activă în cazul unui număr mare de virusuri nu numai ARN, dar și ADN.

Constituie un analog pirimidinic, care, după transformare în derivat trifosfat, va fi inclus în catena de ARN viral cu participarea ARN_{PV}, rezultând un ARN aberant, nefuncțional. Rezistența se instalează rapid, prin mutații la nivelul ARN_{PV}, care nu mai fixează medicamentul. Se administrează intravenos în infecții severe cu virusuri sensibili.

Reacțiile adverse sunt rare și neimportante.

III. Antivirolice antiretrovirusuri

Retrovirusurile sunt reprezentate, în special, de **HIV** (human immunodeficiency virus), responsabil de generarea maladiei SIDA și de **HIV-1**, care duce la apariția leucemiilor cu celule T. Ca urmare a extinderii impresionante a infecției cu HIV cu evoluție constant letală, o atenție deosebită se acordă elaborării metodelor de tratament care cel puțin ar încetini evoluția bolii.

Virusul atacă selectiv limfocitele T₄, care prezintă un antigen cu rol de receptor (datorită proteinei aflată pe capsida virală). Virusul pătrunde în celulă, se dezassemblează, eliberând în citoplasmă **ARN viral**. Cu participarea *revers transcriptazei* (*ADN-polimeraza ARN-dependentă*), are loc sinteza de ADN viral, inițial cu catenă simplă, apoi, dublă helicoidală. Acest ADN este transportat în nucleu și inclus în genomul celulei gazdă, purtând denumirea de **provirus**. ARN viral va fi lizat de ARN-aza citoplasmatică. Fie imediat, fie după o lungă perioadă de timp (până la zeci de ani), provirusul se poate activa, declanșând boala.

În cazul HIV, când ADN viral se activează, prin transcripție apare atât ARN viral, cu rol de genom, cât și ARNm, responsabil de sintezele proteice virale (capsida, enzime etc.). În final, se va reforma virusul complet, dar cu distrugerea celulei gazdă (Limfocitele T-helper). Astfel, este afectată ireversibil imunitatea, cu declanșarea maladiei SIDA. În cazul infecției cu HTLV (human T Lymphotropic virus), provirusul induce o multiplicare aberantă a celulelor parazitare, cu apariția leucemiilor cu limfocite T. Cea mai eficientă terapie rămâne medicația ce vizează blocarea *reverstranscriptazei*.

O problemă deosebit de gravă constituie faptul că atâta timp cât provirusul este inactiv, terapia nu este eficientă. Întrucât perioada de inactivitate durează uneori zeci de ani, maladia poate suferi o răspândire de proporții.

Zidovudina este un analog al timidinei eficient în infecția cu HIV 1 și 2, cu HTLV și cu HBV sau în infecția cu virusul Epstein-Barr. Sub acțiunea timidinkinazei virale are loc fosforilarea Zidovudinei. Ultima determină oprirea prematură a alungirii catenei de acid nucleic, ADN-ul viral format fiind nefuncțional.

Rezistența se instalează destul de rapid. Eficacitatea celulară este foarte bună. La persoanele, la care maladia SIDA s-a declanșat, rezultatele sunt aproape nule.

Informațiile cu privire la eficacitatea preparatului în profilaxia bolii la cei de curând infectați sunt neunivoce. Ceea ce este cert, administrarea preparatului în ultimele luni de sarcină la o femeie HIV-pozitivă și la nou-născut în primele 6 săptămâni reduce riscul apariției bolii la copil cu circa 70%.

Reacțiile adverse se referă, mai ales, la mielosupresie cu agranulocitoză și anemie (ambele putând fi atât de severe, încât să impună sistarea administrării). În același timp, poate genera neuro- și nefrotoxicitate, iritații gastrointestinale, cardiomiopatii etc.

Didanosina, idanosina este un analog purinic utilizat în infecții cu HIV și HTLV.

Mecanismul de acțiune este identic cu cel al zidovudinei, prezentând de multe ori rezistență încrucișată.

Este **utilizată** ca alternativă la zidovudină, după cure lungi, în condițiile în care reacțiile adverse ale acestuia din urmă au devenit prea severe. Generează neuropatie periferică și afectare pancreatică.

Interferonii

Interferonii sunt proteine cu masă moleculară mică sintetizate în organism care inhibă reproducerea virusurilor, precum și multiplicarea altor paraziți intracelulari (rickettsii, p.malariae etc.), conțin glucide, inclusiv glucozamină. Interferonii fac parte din familia citochinelor cu proprietăți antivirale, imunomodulatoare și antiproliferative.

Există trei tipuri de interferoni: α , β și γ .

Interferonii α și β sunt produși de majoritatea celulelor organismului în urma agresiunii virale sau în urma stimulării cu citochine (interleuchina-1, 2, TNF etc.), fragmente de ARN etc. Interferonii γ sunt produși de către limfocitele T și de celulele NK drept răspuns la acțiunea factorilor mutageni, citochinelor etc. Interferonii α și β au, în special, efect antiviral, iar interferonii γ – capacitate imunomodulatoare.

Interferonii α și β , secretați de celule ca urmare a agresiunii virale, pot genera o multitudine de efecte cu rol de apărare: blochează aderarea virală, decapsidarea, sinteza de acizi nucleici virali, transcripția genomului viral, sintezele proteice, reasamblarea virionilor, eliberarea virusurilor din celulă pot avea un efect litic direct, virucid, sau pot amplifica răspunsul citotoxic al limfocitelor T.

Rar utilizați inițial, ca urmare a prețului ridicat, în prezent, în urma obținerii lor prin inginerie genetică, sunt folosiți pe larg în forme severe de hepatită B sau C, infecții cu papilomovirusuri și chiar în infecții cu HIV.

Informațiile cu privire la eficiența lor sunt contradictorii. Administrați oral nu se absorb. Se injectează intramuscular sau subcutanat, având un $T_{1/2}$ de 3 ore și o persistență în plasmă (detectabilă) de câteva zile. Metabolizarea se face cvazitotal în rinichi și ficat, eliminarea renală fiind neglijabilă.

Principalul efect advers este mielosupresia cu agranulocitoză și trombocitopenie. În același timp, potențează acțiunea medulotoxică a altor medicamente, cum ar fi zidovudina.

Terapia cu interferoni este însoțită de o serie întreagă de alte reacții secundare așa ca: sindrom de tip gripal (mialgii, frisoane, cefalee), neurotoxicitate (cu fatigabilitate, debilitate), cardiomiopatie, alopecie, nefrotoxicitate (proteinurie, nefrită interstițială), hepatotoxicitate etc.

Interferonii scad fertilitatea, de asemenea, inhibă activitatea citocromului P₄₅₀, cu scăderea vitezei de metabolizare a altor medicamente (anticoagulante orale, propranolol, tonicardiac etc.).

Recent în practica medicală au început să se întrebuințeze ca medicamente trei tipuri de interferoni recombinati: α – interferoni (*Reaferon^R*, *Intron A^R*, *Roferon – A^R*), β – interferoni (*Betaferon^R*, *Rebif^R*, *Feron^R*), γ – interferoni (*Imuchin^R*).

De curând a fost obținut preparatul **Pegasis^R** care prezintă interes fundamental și aplicativ. Este un conjugat al interferonului α -2 cu bis-monometoxipolietilenglicol. Este propus pentru tratarea hepatitei C cronice. Se administrează subcutanat o dată în săptămână.

Tabelul 61

Preparate antituberculoase, antimicotice și antivirale

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
ANTITUBERCULOASE			
1.	Isoniazidă Isoniazidum	Pulbere Comprimate a câte 0,1 și 0,3 g	0,3 g de 2-3 ori în zi
2.	Ftivazid Phthivazidum	Comprimate a câte 0,1; 0,3; 0,5 g	Peroral câte 0,5 g de 2-3 ori în zi
3.	Etambutol Ethambutolum	Comprimate a câte 0,1; 0,2; 0,4; 0,8 g Capsule 0,25 g	Peroral câte 0,025 g/kg o dată în zi după dejun
4.	Etionamid Ethionamidum	Comprimate operculate a câte 0,025 g	Peroral câte 0,25 g de 3 ori în zi sau câte 0,5 g de 2 ori în zi
5.	Pirazinamid Pirazinamidum	Comprimate a câte 0,25; 0,5 g	Peroral câte 1 g de 2 ori în zi
6.	Saluzidă solubilă Saluzidum soluble	Pulbere. Fiole de 5% – 1; 2; 10 ml	Subcutanat și intramuscular câte 10 ml
ANTIMICOTICE			
1.	Grizeofulvină Griseofulvinum	Comprimate a câte 0,125 g Suspensie de 10% Liniment de 2,5%	Peroral câte 1 g în zi

2.	Amfotericină B Amphotericinum B	Flacoane a câte 50000 UA Unguent în tuburi de 15, 30 g	Intravenos. Conținutul flaconului se dizolvă cu apă injectabilă. Inhalator
3.	Clotrimazol Clotrimazole	Cremă de 1%, Flacoane de 1% – 15 ml Comprimate intrava- ginale	Se aplică pe porțiunile afectate de 2-3 ori în zi Intravaginal
4.	Ketoconazol Ketoconazole	Comprimate a câte 0,2 g	Peroral câte 0,2 g în zi
5.	Fluconazol Fluconazole	Capsule a câte 0,05; 0,1; 0,15; 0,2 g. Sirop de 0,5% Flacoane de 0,2% – 50 ml	Peroral și intravenos câte 0,2 g-0,4 g în zi
6.	Terbinafin Terbinafine	Comprimate a câte 0,125; 0,25 g Cremă de 1%	Peroral câte 0,125 g de 2 ori în zi sau câte 0,25 g o dată în zi Topic se aplică 1-2 ori în zi.
ANTIVIRALE			
1.	Remantadin Remantadinum	Comprimate a câte 0,05 g	Peroral câte 1 comprimate de 2-3 ori în zi
2.	Oxolină Oxolinum	Unguent de 0,25%; 0,5%; 1%; 2%; 3%.	Unguent de 0,25-0,5% – pentru aplicarea pe mucoasa nazală. Unguent de 1-3% – extern
3.	Aciclovir Acyclovirum	Capsule a câte 0,2 g Unguent de 5%	Peroral câte 1 capsulă de 3 ori în zi
4.	Reaferon Reaferonum	Flacoane a câte 1; 3; 5 mln. UA	Intramuscular sau subcutanat. Conținutul flaconului se dizolvă cu apă injectabilă sau soluție izotonică de NaCl
5.	Intron A Intron A	Flacoane a câte 3; 5; 10; 30 mln. UA	Subcutanat, intramuscular, intravenos câte 2-3 mln. UA la 1 m ² suprafață corp de 2-3 ori în săptămână