

# XVI. CHIMIOTERAPIA ANTIVIRALĂ

## Secțiunea

---

### 1. BAZE VIRUSOLOGICE

#### 1.1. VIRUSURI

##### 1.1.1. Virusuri – structură

Virusurile sunt paraziți intracelulari de dimensiuni foarte mici, nedecelabili prin microscopia optică, a căror multiplicare depinde de procesele de sinteză ale celulei gazdă. Unele virusuri produc la om infecții virale, uneori deosebit de grave.

Fiecare virus este alcătuit din minimum două componente:

- un **acid nucleic (ADN sau ARN)**, cu structură polinucleotidică → polimer având monomerul alcătuit dintr-o pentoză, o bază azotată și o grupare fosfat. Bazele azotate, purinice sau pirimidinice, sunt reprezentate de adenină, guanină, timină și citozină în cazul ADN viral sau adenină, guanină, uracil și citozină în cazul ARN viral;
- o manta proteică (**capsidă virală**).

Unele virusuri prezintă un înveliș membranal sau “anvelopă virală”.

Particula virală completă este denumită **virion**. Speciile particulare de virus conțin numai un singur tip de acid nucleic, care poate fi ADN (mono- sau bicatenar) sau ARN (mono- sau bicatenar). În mod obișnuit virionul conține o singură moleculă de acid nucleic, dar unii virioni au mai multe molecule.

**Acidul nucleic este de fapt genomul virusului** și conține una sau mai multe gene. Ele codifică enzime esențiale pentru replicarea virală în interiorul celulei gazdă, sinteza proteinelor învelișului viral și a proteinelor accesorii. Virusurile folosesc ribozomii celulei parazitare în vederea programării propriilor sinteze.

Unitatea capsidă – acid nucleic definește **nucleocapsidul**. Dacă învelișul lipsește însuși nucleocapsidul este un virion.

Învelișul viral este derivat al membranei celulare, dar în mod obișnuit conține și proteine specifice virale. De exemplu, învelișul HIV are două proteine specifice: **glicoproteina 120 (gp120)** și **glicoproteina 41 (gp41)**, iar “anvelopa” virusului gripal A conține **hemaglutinină (HA)**, **neuraminidază (NA)** și **proteină M2** care funcționează ca un canal ionic.

Pentru unele virusuri infecția celulei umane sau animale se soldează cu moartea celulei și eliberarea particulelor de virus neformat în mediul extracelular, pentru alte virusuri eliberarea particulelor virale nou formate se face prin înmugurire în membrana celulară.

##### 1.1.2. Stadiile ciclului de viață a virusurilor virulente:

- Adsorbția,
- Intrarea acidului nucleic în celula gazdă,
- Transcripția, translația și replicarea virală,
- Maturarea particulelor virale,
- Eliberarea particulelor virale.

### 1.1.2.1. Adsorbția virusului pe suprafața celulei gazdă

Adsorbția reprezintă prima etapă a infecției virale. În mod obișnuit o specie de virus țintește un singur tip celular. Pe virusuri s-au descris **situsuri virale de atașare (SVA)**. Există o relație de complementaritate între SVA și receptorii de pe celula gazdă (SVA pentru virusul gripal este HA, NAm, iar receptorii celulari mucoproteine, SVA pentru virusul HIV este proteina capsidică gp 120, iar receptorul CD4 limfocitar, pentru virusul herpes simplex SVA este glicoproteina gB de înveliș, iar receptorul pe membrana celulei fibroblastice etc).

### 1.1.2.2. Intrarea acidului nucleic în celulă

Numărul mecanismelor pentru transportul acidului nucleic viral într-o celulă este tot atât de mare ca și numărul virusurilor. Pentru unele virusuri, numai acidul nucleic intră în celulă; pentru alte virusuri, membrana celulară este străbătută atât de acidul nucleic cât și de proteinele virale.

#### • Fuziunea virală

Pentru majoritatea virusurilor cu înveliș, primul stadiu al penetrației este fuziunea învelișului viral cu membrana celulară. Fuziunea se realizează prin mecanisme diferite la diferite specii virale, un rol important avându-l proteinele din învelișul viral.

În cazul HIV glicoproteina de suprafață gp120 se leagă de receptorul CD4 al celulelor TCD4+, legătură ce ancorează virusul la suprafața celulei, iar interacțiuni adiționale cu receptori specifici (co-receptorii CXCR4 sau CCR5 pentru chemokine) determină modificarea conformațională a gp120, ce conduce la fuziunea membranei virale cu membrana celulară. Legarea gp120 la glicosfingolipidele (GSL) membranale este mediată printr-un domeniu de legătură disulfid numit V3. În prima etapă de fuziune se formează un complex trimolecular între gp120, CD4 și GSL, care permite intrarea virusului în celulă în porțiunea “plutei lipidice” a membranei celulare. Proteina transmembranală gp41 mediază de asemenea fuziunea.

Virusul gripal, într-o fază inițială se leagă la un receptor pe suprafața celulară și este internalizat într-un endozom unde pH-ul acid favorizează fuziunea virusului cu membrana endozomului. Prezența canalului ionic M2 din “anvelopă” permite intrarea H<sup>+</sup> în interiorul virusului și scăderea pH-ului viral. Această scădere de pH distruge interacțiunile proteină M1 – RNPv și permite dezvelirea virusului. M1 este o proteină care leagă ribonucleoproteine virale (RNPv) de “anvelopă”. RNPv eliberate în citoplasmă pătrund în nucleu prin porii membranei nucleare.

#### • Dezasamblarea virusului prin enzimele lizozomale ale celulei.

### 1.1.2.3. Transcrierea, translația și replicarea virală

ADN viral pătruns în celulă poate urma două modele de codificare a sintezelor proprii:

**1.1.2.3.1. ADN viral** se inseră într-o zonă a ADN celular și se va sintetiza ARNm complementar mixt. Acesta va ajunge în ribozomi, care vor “citi” mesajul și **aceeași ribozomi vor sintetiza proteine dictate de ADN celular și proteine dictate de ADN viral;**

**1.1.2.3.2. ADN viral** nu se integrează în genomul celular, dar induce precoce sinteza unei enzime (**ARN-polimeraza indusă viral**) care catalizează sinteza unui **ARNm nou pe matricea de ADN viral**. ADN celular comandă formarea ARNm normal. **Unii ribozomi vor citi mesajul pe molecula de ARNm celular, iar alții pe ARNm de tip viral, producându-se atât proteine normale cât și virale.**

**1.1.2.3.3.** Pentru **virusurile ARN** strategia de replicare în celula gazdă este legată fie de enzime din virion care sintetizează ARNm sau de ARN viral care servește ca propriu ARNm. ARNm este translat într-o serie de proteine virale ca ARN polimeraza, care sintetizează direct mai mult ARNm viral. Unele virusuri ARN necesită o transcriere activă în celula gazdă.

**Sinteza particulelor virale neoformate se realizează prin:**

- **fenomene precoce:** oprirea sintezelor proteice de tip celular, se **codifică ARN polimeraza virus - indusă** în cazul virusurilor ARN, **ADN polimeraza virus-indusă** în cazul virusurilor ADN. Aceste enzime catalizează formarea de “copii” ale acidului nucleic viral folosind ca matriță nucleoidul viral decapsidat. **Integraza** virală este necesară pentru integrarea **ADN proviral** în genomul celulei gazdă înainte de multiplicare;
- **fenomene tardive:** copiile de acid nucleic viral **programează** la nivelul **ribozomilor celulari sinteze proteice noi**. În cazul virusurilor ARN moleculele de acid nucleic viral rezultate din replicarea intracelulară reprezintă ele însele un ARNm nou, “citit” direct de ribozomi. În cazul virusurilor ADN, pe matrița acidului nucleic viral se sintetizează mai întâi un ARNm virus specific, care funcționează apoi ca un nou “programator” la nivelul ribozomilor.

**1.1.2.3.4. ARN-ul viral al retrovirusurilor**, pătruns în celula gazdă, reprezintă o nouă matriță, care induce formarea **enzimei revers-transcriptază (ADN-polimerază ARN-dependantă)**. Ea catalizează formarea unui **ADN complementar**, dublu catenar, folosind ca matriță ARN-ul viral. ADN-ul complementar viral denumit și **provirus** este apoi translocat în nucleu și se integrează în ADN-ul celular într-o anumită regiune. După o perioadă de timp mai scurtă sau mai lungă (uneori zeci de ani) provirusul se poate activa, declanșând boala. În cazul HIV, când ADN viral se activează, va genera prin transcriere atât ARN viral, cu rol de genom, cât și ARNm, responsabil de sinteze proteice virale. Sinteza urmează apoi drumul indicat la modelul **2.1.2.3.1.** de programare a virusurilor ADN. Secvențele procesului de revers-transcriere sunt mai complexe, implicând intervenția mai multor enzime în afara reverstranscriptazei: helicaza, primaza, ribonucleaza H, integraza etc.

#### 1.1.2.4. Maturarea particulelor virale

Proteinele virale nou formate se așează în jurul moleculelor de acid nucleic și astfel are loc **asamblarea și maturarea** particulelor virale neoformate.

#### 1.1.2.5. Eliberarea particulelor virale neoformate în mediul extracelular.

Pentru virusul HIV particulele virale înmuguresc pe suprafața celulară ca particule virale imature. **HIV-1 proteaza** digeră componentele mai mari formând virusul infecțios.

### 1.2. CLASIFICAREA VIRUSURILOR

În funcție de **natura genomului virusurile** se împart în:

- **virusuri ADN** - genom ADN monocatenar sau bicatenar,
- **virusuri ARN** - genomul alcătuit dintr-un lanț de ARN,
- **retrovirusuri** – conțin tot un lanț de ARN, dar prin revers-transcriptază (RT) se formează un lanț de ADN care va fi inclus în genomul celulei gazdă.

#### 1.2.1. Virusuri ADN

- **adenovirusuri** – grupurile I, II, III,
- **herpesvirusuri** – virusurile herpes simplex (VHS), varicelo-zoster (VVZ), citomegalic (VCM), Epstein-Barr (VEB),

- **hepadnavirusuri** - virusul hepatitic B (VHB),
- **papilomavirusuri** - virusul verucii vulgare, condiloma acuminata.
- **poxxvirusuri** – virusurile vaccinia, variolei, virusul moluscului contagios,

## 1.2.2. Virusuri ARN

- **picornavirusuri** – enterovirusuri (poliomielitei, ECHO, Coxackie), virusul hepatitic A (VHA), rhinovirusuri,
- **orthomyxovirusuri** – virusuri gripale,
- **paramyxovirusuri** – virusuri paragripale, virusul sincițial respirator (VSR), virusul rujeolos, virusul urlian,
- **rhabdovirusuri** – virusul rabic,
- **arbovirusuri**- virusul encefalitei transmise prin artropode, virusul febrei galbene,
- **arenavirusuri** – virusuri ce produc meningită, febra Lassa,
- **coronavirusuri** – virusul bronșitei infecțioase, virusul hepatitei murine, virusul gastroenteritei și catarului acut al căilor respiratorii,
- **flavivirusuri** – virusul hepatitic C (VHC),
- **togavirusuri** – virusul rubeolic,
- **retrovirusuri** – HIV(virusul imunodeficienței umane), virusuri oncogene (HTLV-1→ human T lymphotropic virus).

## 2. BAZE FARMACOLOGICE

Deoarece infecțiile cu unele virusuri ca HIV, VHB, VHC au o evoluție de multe ori fatală, iar alte infecții virale la bolnavi imunodeprimați îmbracă un aspect grav, în ultima decadă numărul medicamentelor antivirale și al agenților antivirali aflați în diferite stadii de cercetare a devenit impresionant, astfel că o clasificare unitară a lor este destul de dificilă. În clasificare nu sunt incluse vaccinurile.

### 2.1. CLASIFICAREA AGENȚILOR ANTIVIRALI DUPĂ MECANISMUL DE ACȚIUNE

#### 2.1.1. Inhibitori ai intrării virusului în celulă

##### 2.1.1.1. Inhibitori ai adsorbției virusurilor pe suprafața celulei gazdă

- HIV - compuși polianionici ca polisulfati, polinucleotide –*zintevir* (previne interacțiunea porțiunii V3 a gp120 cu CD4), polioxometalați, dextran sulfat, derivați cosalan, cianovirin-N, albumine încărcate negativ

Aceste substanțe sunt încorporate în preparate topice, folosite în profilaxia virozelor transmise sexual. Nu s-a validat încă eficiența profilactică.

- VSR - anticorpi monoclonali umanizați –*palivizumab*

##### 2.1.1.2. Antagoniști ai co-receptorilor chemokinelor

- HIV:
  - TAK-779, SCH-C(SCH-350634) sunt antagoniști pe co-receptorii CCR5 de pe macrofage
  - biciclam AMD3100 este antagonist pe co-receptorii CXCR4 de pe celulele T

### 2.1.1.3. Inhibitori ai fuziunii virale

- HIV - *enfuvirtidă* (T20)
  - derivați ai acidului betulinic
- VSR și alte paramixovirusuri
  - analogi peptidici ai DP-178
  - compuși non-peptidici, cu GM mică – R1709591, VP-14637
- VHS - *docosanol*

### 2.1.1.4. Inhibitori ai decapsidării cu dezasamblare virală

- HIV - azodicarbonamidă
- picornavirusuri – *pleconaril*
- virusuri gripale - *amantadină, rimantadină*

## 2.1.2. Inhibitori ai transcrierii genomului viral

### 2.1.2.1. Inhibitori ai IMPdehidrogenazei cu inhibiția sintezei bazelor azotate

- competitivi – *ribavirin*
- necompetitivi – *acid micofenolic*

### 2.1.2.2. Inhibitori ai revers transcriptazei

- **Nucleozide**
  - HIV – *abacavir, amdoxovir, didanozină, emtricitabină, lamivudină, stavudină, zalcitabină, zidovudină*
- **Nucleozide aciclice fosfonate**
  - HIV – *adefovir dipivoxil, tenofovir disoproxil*
- **Non-nucleozide**
  - HIV – *capravirină, delavirdină, efavirenz, foscarnet, nevirapină*

### 2.1.2.3. Inhibitori ai HIV ribonucleazei H

- derivat de hidrazonă (BBHN), derivați fenilhidrazonici (CPHM)

### 2.1.2.4. Inhibitori ai integrazei HIV

- *zintevir*, acid L-chicoric

### 2.1.2.5. Inhibitori ai ARN replicazei virale (ARN polimeraza dependentă de ARN)

- VP-32947 inhibă enzima virusului diareei virale bovine

### 2.1.2.6. Inhibitori ai transcrierii HIV

- *floroquinolină, temacrazină, flavopiridol*

### 2.1.2.7. Inhibitori ai ADN-polimerazei virale

- **Inhibitori care necesită o kinază indusă viral pentru activare cu:**
  - **stoparea alungirii lanțului de ADN**
    - herpesvirusuri – *aciclovir, penciclovir, ganciclovir* și formele lor orale *valaciclovir, famciclovir, valganciclovir, brivudin, trifluridină*
  - **formarea unui ADN viral aberant**
    - *idoxuridină, sorivudină, trifluorouracil, vidarabină*
  - **blocarea cuplării nucleotidelor în cadrul lanțului ADN**
    - VCM – *foscarnet, lobucavir*
    - VHB – *lamivudină, adefovir, clevidin, entecavir, emtricitabină*
- **Inhibitori care nu necesită o kinază indusă viral pentru activare**
  - VCM – *cidofovir*

### 2.1.2.8. Inhibitori ai protein kinazei virale cu inhibarea sintezei de ADN

- VCM – *maribavir*

### 2.1.2.9. Inhibitori ai proteinei NCp7 nucleocapsidale

- HIV – azodicarbonamidă, 2,2, ditio bisbenzamidă

### 2.1.2.10. Inhibitori ai transcrierii și ai proteinelor reglatoare HIV

- **Inhibitori ai proteinei Tat**
  - mutații dominant negativ, Ro24-7429, Ro5-3335
- **Inhibitori ai proteinei Rev**
  - mutații dominant negativ, leptomicină B, PKF050-638

### 2.1.2.11. Interferoni

### 2.1.3. Inhibitori ai procesului de maturare a ARNm viral

- **Inhibitori ai S-adenosilmonocistein hidrolazei**
  - V.(-) ARN (bunia-, arena-, rhabdo-, filo-, ortho-, paramixovirusuri), V.(+) ARN (reo-, poxvirusuri)
  - analogi ai adenozei ca adenzină carbociclică, 3-deaza-adenozină carbociclică, neplancin A etc

### 2.1.4. Inhibitori ai translației ARNm viral

- oligonucleotide antisens – *afovirsen, fomivirsen*
- *interferoni ribozime*

### 2.1.5. Inhibitori ai modificărilor posttranslaționale

#### 2.1.5.1. Inhibitori ai proteazei HIV

- HIV – *amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, mozenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir*

### 2.1.5.2. Inhibitori ai N-glicozilării

- VHB și VHC – N-nonil-dezoxinojirimicină
- *Interferoni*

## 2.1.6. Inhibitori ai asamblării componentelor virale și eliberării virusului

### 2.1.6.1. Inhibitori ai neuraminidazei virale

- Virusuri gripale - *zanamivir, oseltamivir*

## 2.1.7. Inhibitori ai maturării virale

### 2.1.7.1. Interferoni

## 2.2. CLASIFICAREA MEDICAMENTELOR ANTIVIRALE DUPĂ STRUCTURA CHIMICĂ:

### - Analogi nucleozidici/nucleotidici

- analogi ai adenozinei- vidarabină, adefovir (nucleotid fosfonat)
- analogi ai dezoxiadenozinei – didanozină
- analogi ai timidinei - stavudină, idoxuridin (analog iodinat), zidovudină (analog al deoxi-timidinei),
- analogi ai guanozinei – abacavir, entecavir, ribavirină
- analogi aciclici ai guanozinei – aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, famciclovir, penciclovir
- analogi ai citozinei – cidofovir, lamivudină, zalcitabină
- analogi ai nucleozidelor pirimidinice – idoxuridină, trifluridină
- analog nucleozidic carbociclic - abacavir
- analog nucleozidic – lamivudină
- ribonucleozid benzimidazol – maribavir

### - Alți analogi structurali

- analog pirofosfat anorganic – foscarnet
- analogi ai acidului sialic – oseltamivir, zanamivir

### - Antivirale cu structură chimică diversă

- oligonucleotide fosforotionate – fomivirsen
- alcool saturat cu lanț lung – docosanol
- amine triciclice – amantadină, rimantadină
- derivați de imidazolchinolinamină – imiquimod
- derivați de trifluorometil oxadiazol – pleconaril
- derivați de bisheteroarilpiperazină – delavirdină
- derivați de dihidrobenzoxazin – efavirenz
- derivați peptidomimetici – saquinavir, lopinavir, derivați peptidomimetici hidroxilaminici – indinavir, ritonavir
- derivat N,N disubstituit (hidroxietil) aminosulfonat - amprenavir

### - Proteine

- interferoni, anticorpi monoclonali, imunoglobuline

## 2.3. CLASIFICAREA MEDICAMENTELOR ANTIVIRALE DUPĂ TIPUL DE VIRUSURI SENSIBILE

- **agenți antiviruri herpes simplex, varicelo-zosterian**
  - aciclovir, valaciclovir, ciclofovir, cidofovir, docosanol, famciclovir, penciclovir, foscarnet, fomivirsen, idoxuridină, trifluridină, vidarabină, moroxidin.
- **agenți antivirus citomegalic**
  - ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, foscavir, cidofovir, fomivirsen, maribavir, lobucavir
- **agenți antiviruri gripale**
  - amantadină, rimantadină, oseltamivir, zanamivir
- **agenți antivirus hepatitic B**
  - interferon alfa-2b, interferon alfa-2a, PEG interferon alfa-2b, PEG interferon alfa-2a, lamivudină, ribavirină, adefovir dipivoxil, entecavir, emtricitabină, clevudină
- **agenți antivirus hepatitic C**
  - interferon alfa-2b, interferon alfa-2a, PEG interferon alfa-2b, PEG interferon alfa-2a, ribavirină, levovirină
- **agenți antivirus sincițial respirator**
  - palivizumab, ribavirină, Ig anti VSR i.v.
- **agenți antiretrovirusuri – anti HIV**
  - zidovudină, didanozină, stavudină, lamivudină, zalcitabină, abacavir, nevirapin, delaviridin, efavirex, saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, emivirin, capravirin, tipranavir, tenofovir disoproxil fumarat
- **agenți antipapilomavirusuri**
  - afovirsen
- **agenți antienterovirusuri**
  - pleconaril
- **agenți antivirali cu spectru larg**
  - interferoni –VHB și VHC, papilomavirus, v. citomegalic, herpesvirusuri
  - ribavirin – VSR, v. gripale, VHC, virusuri herpetice, adenovirusuri, poxvirusuri.

## 3. AGENȚI ANTIVIRUSURI HERPETICE

### Baze fiziopatologice

Virusurile herpetice umane sunt larg răspândite pe glob și determină frecvente infecții virale pacienților imunocompetenți ca și imunocompromiși (SIDA, transplant de organ etc). Grupa virusurilor herpetice include virusul herpes simplex tip 1, virusul herpes simplex tip 2, virusul varicelo-zosterian, virusul Epstein Barr, virusul citomegalic.

Localizare - Infecții cu **virus herpes simplex tip 1 (VHS-1)**

- cavitatea bucală, fațes, piele, esofag, creier;

- Infecții cu **virus herpes simplex tip 2 (VHS-2)**

- zona genitală, rect, piele, meninge;

- Infecțiile cu virusuri herpes simplex sunt primare

- sau manifestările apar prin activarea unei infecții latente;

- Infecții cu **virusul varicelo-zosterian (VVZ)**

- varicelă, zona zoster etc;

- Infecții cu **virus citomegalic (VCM)**

- retinită, pneumonie, enterită, hepatită etc;

- Infecțiile cu virus **Epstein Barr (VEB)**

- mononucleoză infecțioasă.



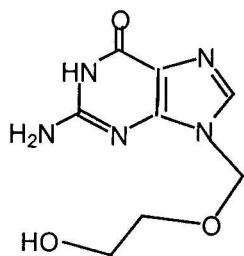
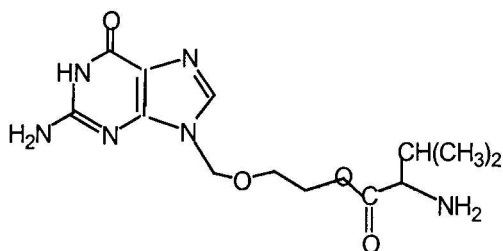
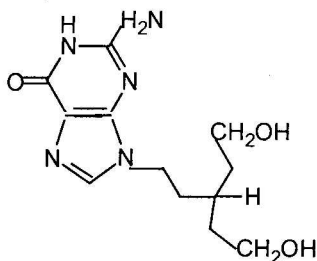
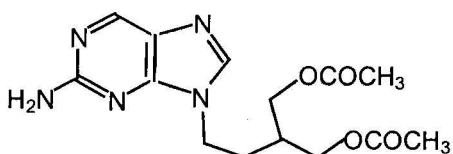
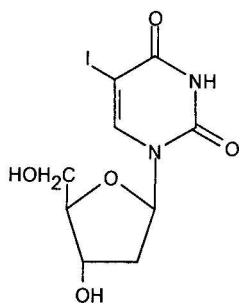
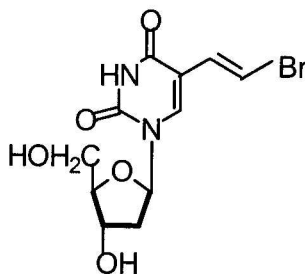
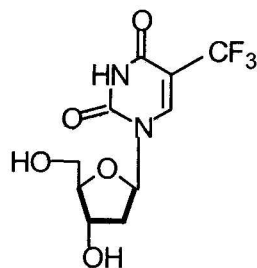
*Aciclovir**Valaciclovir**Penciclovir**Famciclovir**Idoxuridină**Brivudină**Trifluridina*

Fig. XVI.1. Structura chimică a unor agenți antiviruri herpetice-analogi nucleozidici

### 3.1. ANALOGI NUCLEOZIDICI ANTIVIRUSURI HERPETICE

#### 3.1.1. Analogi nucleozidici activați prin kinaze induse viral și kinaze celulare

În infecțiile cu virusuri herpetice o strategie antivirală importantă o reprezintă folosirea ca medicamente a unor compuși analogi celor care iau parte la biosinteza acizilor nucleici sau/și a proteinelor virale în celula infectată. Analogii nucleozid/ nucleotidici se substituie nucleozidelor naturale, fie în structura acestor macromolecule, fie în cea a substraturilor unor enzime implicate în aceste biosinteze. Virusul infectant își pierde parțial sau total funcțiile deoarece analogul modifică informația genetică sau structurile secundară și terțiară ale acizilor nucleici.

Agentele antivirale folosiți în tratamentul infecțiilor cu herpesvirusuri sunt analogi ai guanozinei (**aciclovir, penciclovir, ganciclovir și promedicamentele orale valaciclovir, famciclovir și valganciclovir**) și analogul timidinei **brivudina**. Înaintea inactivării ADN polimerazei ei suferă fosforilări până la forma activă trifosfat. Prima fosforilare, iar pentru brivudină și a doua, se realizează prin timidin kinaze codificate de VHS și VVZ sau pentru ganciclovir printr-o proteinkinază codificată de VCM. Aceste kinaze induse viral determină o specificitate antivirală a compusului. Analogii nucleozidici 5-trifosfat acționează ca inhibitori competitivi fiind substraturi în locul substraturilor naturale pentru ADN-polimeraza virală și dacă se încorporează în ADN analogii guanozinici aciclici opresc elongația ADN.

## ACICLOVIR și VALACICLOVIR

**Str. chim.:** **Aciclovir** (9-[(2-hidroxi-2-toksi)metil]-9H-guanină) este analog nucleozidic aciclic al guanozinei, iar **valaciclovir** este un **promedament** (L-valil esterul aciclovirului).

**Spectru antiviral:** herpesvirusuri. *In vitro* activitatea antivirală scade în ordinea VHS-1 > VHS-2 > VVZ > VEB > VCM.

### Mecanism de acțiune

#### Inhibă selectiv replicarea ADN-ului virusului herpetic.

Aciclovirul este captat preferențial în celula infectată. Fosforilarea inițială a aciclovirului este facilitată de timidin kinaza virală ceea ce explică specificitatea pentru VHS și VVZ. Enzimele celulare transformă aciclovir monofosfatul (aciclo-GMP) în aciclovir trifosfat (aciclo-GTP). **Analogul nucleozidic format inhibă ADN polimeraza virală competiționând cu deoxiguanozintrifosfat (dGTP)**. Fragmentul de ADN terminal care conține aciclovir se leagă de enzimă pe care o inhibă **irreversibil**. **Incorporat în ADN-ul viral** are rol de "codon stop", împiedicând alungirea lanțului de ADN prin adăugare de nucleotide. Are efect numai pe virusurile cu replicare rapidă și nu influențează virusurile latente.

În condiții clinice **rezistența** virusului herpetic la medicament este rară, iar tulpinile rezistente sunt puțin agresive. Ea se obține prin 3 mecanisme: absența sau producerea insuficientă a timidin kinazei virale, alterarea enzimei sau alterarea ADN polimerazei virale. VCM este mai rezistent deoarece nu are o timidin kinază specifică.

**Fcin.** Aplicat topic aciclovirul nu se absoarbe, dar se acumulează în veziculele herpetice. După administrarea orală absorbția este lentă și incompletă (10 – 30%). Administrarea i.v. a unei doze de 5 mg/kg sau 10 mg/kg realizează concentrații plasmatice maxime de 10 respectiv 20 μg/ml la o oră.

Valaciclovirul după administrarea orală este metabolizat rapid prin hidroliză în aciclovir la primul pasaj intestinal și hepatic.

Aciclovirul se distribuie larg în fluidele organismului: umori apoase, LCR. Concentrația în veziculele cutanate este egală cu cea din plasmă. Concentrațiile în salivă și secreția vaginală sunt variabile. Trece prin placentă în lichidul amniotic, se elimină în lapte. În plasma nou născutului și a mamei sunt concentrații similare. T<sub>1/2</sub> este de 2,5 ore. Se elimină predominant renal nemodificat, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară.

### Fter., Fgraf.

Se administrează local, oral sau în perfuzii i.v. în infecțiile herpetice:

- unguent oftalmic 3% în sacul conjunctival de 5 ori/zi în herpes ocular;
- în herpes orofacial sau genital cremă 5% de 6 ori/zi;
- în infecții herpetice cutanate sau mucoase de prim episod aciclovir oral 200 mg de 5 ori/zi sau 400 mg de 3 ori/zi, timp de 10 zile; valaciclovir 1000 mg de 2 ori pe zi pentru 10 zile;
- în infecții herpetice genitale recurente se administrează oral aciclovir 400 mg de 2 ori pe zi, iar valaciclovir 500-1000 mg o dată pe zi timp de 1 an;
- la nevoie se administrează aciclovir în perfuzie i.v. 10 mg/kg/8 ore (forme severe de infecții cu VHS - encefalită, herpes neonatal).

Aciclovirul nu este un medicament de rutină în varicelă la copil, dar se poate folosi în cazul riscului de boală severă (varicelă la adult, boli pulmonare sau cutanate cronice, terapie de lungă durată cu salicilați sau corticosteroizi). Dozele sunt mai mari deoarece susceptibilitatea virusului la medicament este mai mică (oral, 800 mg de 4 ori/zi în varicelă și de 5 ori/zi în zona zoster la adult);

- aciclovirul i.v. se utilizează mai ales la pacienți imunocompromiși cu forme severe ale infecțiilor cu VHS (encefalită) sau cu VVZ (varicelă și zona zoster);
- valaciclovirul oral 1000 mg de 3 ori/zi, 7 zile - mai eficient în herpes zoster;
- pentru profilaxie antiVCM la pacienți imunodeprimați (transplant de organ);
- în infecții cu VEB efecte tranzitorii.

#### **Ftox.**

Aciclovirul și valaciclovirul sunt bine tolerate. Efectele adverse depind de calea de administrare. Tratamentul topic produce rareori iritație locală, cu senzația de arsură, înțepătură, eritem. Poate produce flebită la inj. i.v. Toxicitatea sistemică este redusă. La administrarea orală s-au citat: greață, vomă, diaree, cefalee, erupții cutanate la aciclovir și cefalee, greață, diaree la valaciclovir. Doze mari de aciclovir i.v., cât și de valaciclovir oral pot produce fenomene toxice neurologice și psihice, nefrotoxicitate, uneori până la insuficiență renală. Se hiperhidratează bolnavul la doze mari de aciclovir pentru a evita precipitarea substanței la nivel renal. Foarte rar, la imunodeprimați, apare trombocitopenie, uneori fatală.

**C.I.** - sensibilizare la aciclovir; contraindicație relativă – sarcină, alăptare.

#### **Interacțiuni medicamentoase**

Asocierea aciclovir - ciclosporină crește riscul nefrotoxicității. Asocierea zidovudină - aciclovir determină somnolență severă. Probenecidul scade clearance-ul renal al aciclovirului. Micofenolat mofetilul, agent imunosupresor, potențează activitatea antiherpetică a aciclovirului prin scăderea intracelulară a dGMP.

## PENCICLOVIR și FAMCICLOVIR

**Str. chim.:** Penciclovirul este 9-(4-hidroxi-3-hidroximetilbut-1-il)guanină, analog aciclic al guanozinei. Famciclovirul este promedicament (diacetil ester al 6-dezoxi penciclovirului).

**Spectru antiviral:** VHS-1 și VHS-2, VVZ, VEB, VHB.

#### **Mecanism de acțiune**

Mecanismul de acțiune este asemănător aciclovirului. Penciclovirul este fosforilat inițial de către timidinkinaza virală. Penciclovir trifosfat este inhibitor al sintezei ADN. El este de 100 ori mai slab inhibitor al ADN polimerazei virale decât aciclovirul, dar realizează concentrații mai mari în celula infectată, pentru un timp mai îndelungat (7-20 ore), cu o activitate antivirală prelungită. Inhibă elongația ADN-ului viral.

Rezistența VHS la penciclovir în infecții este relativ scăzută. VHS aciclovir rezistente prezintă rezistență încrucișată la penciclovir.

#### **Fcin.**

Penciclovirul are o biodisponibilitate orală scăzută, dar famciclovirul se absoarbe bine digestiv și se transformă rapid în penciclovir în timpul și după absorbția din intestin. T<sub>1/2</sub> plasmatic al penciclovirului este de 2 ore. Volumul total de distribuție este aproximativ dublu față de volumul total al apei din organism. Famciclovirul se elimină 10% prin scaun, iar restul prin urină ca penciclovir (filtrare glomerulară și secreție tubulară activă).

#### **Fter., Fgraf.:**

Infecții cu VHS-1, VHS-2 și VVZ

Famciclovirul se administrează oral 250 mg de 3 ori pe zi timp de 5 – 10 zile în herpes vaginal la primul episod, 250 mg de 2 ori pe zi timp de 1 an în herpes vaginal recidivant cronic, 500 mg de 2 ori pe zi în infecții recurente orolabiale sau genitale cu VHS la persoane cu HIV.

Penciclovir cremă 1% se aplică topic în herpes orolabial recurent la persoane imuno-competente. Penciclovirul este administrat i.v. în infecții cutaneo-mucoase cu VHS la bolnavi imunodeprimați.

Famciclovirul este administrat în herpes zoster în doză de 500 mg de 3 ori pe zi oral, 10 zile. Famciclovirul se mai poate folosi în hepatita cronică cu virus B sau în infecția cu VHB după transplant, dar are o potență mai redusă decât lamivudina.

**Ftox.**

Administrarea orală a famciclovirului este bine tolerată, dar poate fi asociată cu cefalee, diaree, greață. S-au raportat urticarie, rash, halucinații la vârstnici.

Penciclovirul este mutagen la concentrații mari *in vitro*. Nu a fost stabilită siguranța în sarcină.

## BRIVUDINA

Este structural bromovinil deoxiuridină, **analog nucleozidic**.

**Fdin.:**

Este eficace față de VHS-1 și VVZ. Acțiunea specifică asupra acestor virusuri se datorește fosforilării selective de către deoxitimidin kinaza virală. Poate dezvolta rezistență, uneori încrucișată cu rezistența la aciclovir.

Este fosforilată intracelular la brivudină 5'-trifosfat; primele două fosforilări se produc sub acțiunea timidin kinazei virale. Acționează ca un inhibitor competitiv al ADN polimerazei, ca substrat alterat și se încorporează în ADN-ul viral, cu reducerea integrității și funcționalității acestuia.

**Fter., Fgraf.:**

Se utilizează în keratită herpetică ca soluție sau unguent oftalmic 0,1 – 1%, în herpes labial cremă 5%. Se administrează oral 125 mg de 4 ori pe zi în infecții cu VHS sau VVZ la bolnavi imunodeprimați.

**Ftox.:**

**Efecte adverse:** greață, vomă, diaree, dureri abdominale, cefalee, amețeli, proteinurie, glicozurie, creșterea transaminazelor serice, a bilirubinemiei, etc. Prudență în insuficiența renală.

Nu se asociază cu antimetaboliți citostatici ca fluorouracilul deoarece le crește T1/2 și toxicitatea.

### 3.1.2. Analozi nucleozidici activați prin kinaze celulare

#### TRIFLURIDINA

**Fdin.:**

Este 5-trifluorometil-2'-deoxiuridină, un nucleozid pirimidinic fluorinat care are *in vitro* activitate inhibitoare împotriva VHS tip 1 și 2, inclusiv rezistente la aciclovir, vaccinia, VCM și unele adenovirusuri.

**Mecanism de acțiune**

Trifluridina este fosforilată intracelular în formă activă de enzimele celulare. Inhibă sinteza ADN-ului viral. Trifluridina monofosfat inhibă ireversibil timidilat sintetaza împiedicând conversia dUMP în dTMP, iar trifluridin trifosfat este un inhibitor competitiv al ADN polimerazei împiedicând incorporarea timidin trifosfatului în ADN viral și celular. Deoarece trifluridina împiedică și sinteza ADN-ului celular este contraindicată pentru utilizarea sistemică.

**Fter.:**

**Principala indicație:** keratită herpetică în administrare topică ca instilații oculare sau unguent oftalmic. Poate da disconfort ocular și edem palpebral. În infecții cutanate cu VHS aciclovir-rezistent se aplică de asemenea topic.

## IDOXURIDINA

**Fdin.:**

Este 5-iodo-2'-deoxiuridină, un analog timidinic iodat care inhibă *in vitro* replicarea herpesvirusurilor și poxvirusurilor.

**Mecanismul antiviral** nu este complet definit, dar derivații fosforilați inhibă diverse enzime. Produsul trifosfat inhibă sinteza ADN viral, se încorporează în ADN-ul viral și celular producând o transcriere greșită.

**Fter.:**

**Principala indicație:** keratita cu VHS prin aplicare topică ca soluție sau unguent oftalmic. Se poate utiliza prin aplicare locală și în herpes labial, genital, zona zoster. Poate produce reacții locale ca prurit, durere, inflamație, edem.

## VIDARABINA

Structural este adenin arabinoză sau 9-β-D-ribofuranoziladenină, **analog al adenozei**.

**Fdin.:**

**Spectru antiviral:** VHS și VVZ, inclusiv rezistente la aciclovir, VCM, rhabdovirusuri, poxvirusuri, hepadnavirusuri și unele virusuri ARN tumorale.

**Mecanism de acțiune** In celula infectată viral vidarabina este fosforilată în analog nucleozid. Vidarabină trifosfat **inhibă ADN polimeraza**. Se încorporează în ADN viral și celular acționând ca un "codon stop". Inhibă de asemenea ribonucleozid reductaza, ARN poliadenilarea, S-adenozilhomocistein hidrolaza, ultima fiind implicată în reacții de transmetilare. Vidarabina este rapid deaminată în organism în hipoxantin arabinozidă, cu efect antiviral mai slab.

Unele tulpini de VHS rezistente la vidarabină au mutații ale ADN polimerazei.

**Fter.:**

**Se utilizează topic** ca unguent oftalmic 3% în keratita herpetică de 5 ori pe zi, 3 săptămâni, apoi încă o săptămână 2 aplicații pe zi. În perfuzii este folosită în infecții herpetice sistemice, zona zoster sau infecții cu VVZ la imunocompromiși. Datorită penetrabilității în creier este eficientă în encefalita cu VHS. Instabilitatea *in vivo* prin deaminare și toxicitatea excesivă reduc utilizarea clinică a vidarabinei.

**Ftox.:**

**Toxicitate** ridicată. Administrată i.v. prezintă toxicitate gastrointestinală, neurotoxicitate, hipokalemie, creșterea transaminazelor serice, anemie, leucopenie, trombocitopenie. La animal s-a dovedit a fi oncogenă și teratogenă.

### 3.2. ANALOGI NUCLEOTIDICI FOSFONAȚI ANTIVIRUSURI HERPETICE

## CIDOFOVIR

**Str. chim.:** dihidrat de 1-[(S)-3-hidroxi-2-(fosfonometoxi)-propil] citozină, un nucleotid purinic aciclic sintetic, analog nucleotid al citozei.

**Spectru antiviral larg:**

Este activ față de VHS (1,2,6,8) și VVZ rezistent la aciclovir, cu deficit de timidin kinază, VCM, inclusiv rezistent la ganciclovir, papilomavirusuri umane, poliomavirusuri, adenovirusuri, poxvirusuri, VHB.

**Mecanisme de acțiune**

Este un analog nucleozidic monofosforilat și deci în celula infectată este fosforilat în difosfat activ numai de enzime celulare, fără fosforilare inițială virus dependentă.

Este un inhibitor competitiv cu dCTP al ADN polimerazei și un substrat alternativ pentru enzimă. Cidofovir difosfatul acționează ca segment de închidere a lanțului de ADN stopând elongarea acestuia. Se încorporează în porțiunea 3' terminală a lanțului de ADN viral și inhibă sinteza acidului nucleic. Are un T1/2 intracelular prelungit, inhibă ADN polimeraza virală la concentrații de 8 – 600 ori mai mici decât cele care inhibă ADN polimeraza umană. Metabolitul fosfocolinic are un T1/2 intracelular de aproximativ 87 ore.

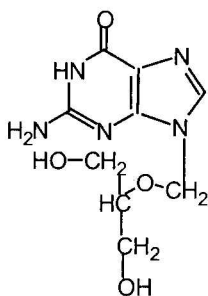
Rezistența VCM la cidofovir apare prin mutații ale ADN polimerazei virale.

**Fcin.** Aplicat local determină concentrații plasmatice scăzute. Pe cale orală biodisponibilitatea este foarte scăzută. După administrarea i.v. se distribuie în toată apa organismului. Penetrarea în țesuturile oculare și SNC nu este bine definită. Se elimină în cea mai mare parte renal nemodificat, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară.

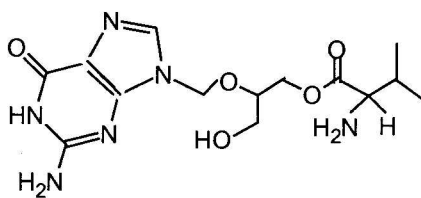
**Fter., Fgraf.:**

### Indicații terapeutice

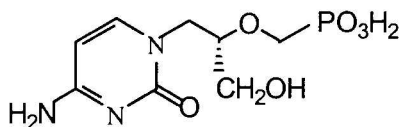
- retinita cu VCM la pacienți infectați cu HIV, infecții cu VHS aciclovir rezistent, herpes genital recurent, condilom acuminat, leziuni papilomatoase cutanate și laringiene, molluscum contagiosum extensiv, keratoconjunctivită cu adenovirus, leucoencefalită multifocală. Se administrează i.v. 5 mg/kg/săptămână în primele 2 săptămâni, apoi aceeași doză la două săptămâni în retinita cu VCM la bolnavi cu HIV, infecții cutaneomucoase cu VHS rezistent la aciclovir, leucoencefalită multifocală. Injectarea intralezională a produs remisuni în papilomatoza respiratorie la adult și copil, papilomatoza genitală. Injecții în corpul vitros în retinita cu VCM. Topic ca gel 1%.



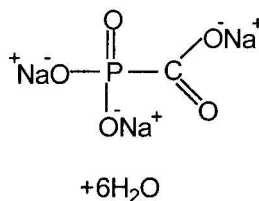
*Ganciclovir*



*Valganciclovir*



*Cidofovir-analog fosfonat*



*Foscarnet-analog pirofosfat*

Fig. XVI.2. Structura chimică a unor agenți antiviruri herpetice – analogi nucleotidici aciclici, fosfonați și pirofosfați

**Ftox:**

- nefrototoxicitate la administrarea i.v., dependentă de doză, redusă prin asocierea cu probenecid; se recomandă o bună hidratare; contraindicată asocierea cu alte medicamente nefrotoxice,
- neutropenie la 20% din cazuri → monitorizarea leucogramei,
- proteinurie,
- durere, arsură, prurit la locul de aplicare topică,
- potențial carcinogen, teratogen evidențiat în studii pe animal; poate produce infertilitate. Se contraindică în sarcină.

### 3.3. ANTIVIRUSURI HERPETICE - INHIBITOARE ALE FUZIUNII VIRALE

#### DOCOSANOL

**Fdin:**

Docosanol este un **alcool saturat cu lanț lung**. El inhibă replicarea virusurilor cu înveliș lipidic bogat ca VHS.

Acționează prin blocarea intrării virusului în celulă datorită împiedicării fuziunii membranelor virale și celulare.

**Fter:**

Se utilizează sub formă de cremă 10% în tratamentul herpesului orolabial recurent. Acțiunea este favorabilă dacă se aplică local în primele 12 ore de la apariția simptomelor prodromale.

### 3.4. ANALOGI NUCLEOZIDICI ACICLICI ANTIVIRUS CITOMEGALIC

#### GANCICLOVIR și VALGANCICLOVIR

**Str. chim.** Ganciclovirul este 9-(1,3-dihidroxi-2-propoximetil) guanină, analog aciclic al guaninei. Este înrudit structural cu aciclovirul, de care diferă prin adăugarea unui al 2-lea grup hidroximetil în poziția C2 a lanțului aciclic al inelului de riboză. Această modificare structurală a crescut activitatea inhibitorie asupra VCM. Valganciclovir este un promedicament, ester al ganciclovirului.

**Spectru antiviral** - herpesvirusuri, în special VCM.

**Mecanisme de acțiune**

Ganciclovirul este monofosforilat intracelular prin timidin kinaza virală în infecțiile cu VHS și de fosfotransferaza virală, codificată de gena UL97 în infecțiile cu VCM. Ganciclovir di- și trifosfat sunt formați prin kinaze intracelulare. Ganciclovir inhibă ADN-polimeraza, mai ales virală, împiedică prin competiție încorporarea dGTP în ADN și deci elongația lanțului de acid nucleic sau se încorporează în ADN-ul viral ca un fals nucleotid și crează un ADN mutant. Concentrația intracelulară a ganciclovirGTP este de 10 ori mai mare decât a aciclovirGTP, iar eliminarea din celulă este mult mai lentă, cu un T<sub>1/2</sub> de peste 24 ore. Acest fapt permite o singură administrare pe zi.

Tulpinile rezistente de VCM pot rezulta prin mutații în fosfotransferaza sau în ADN polimeraza virală. Este mult mai puțin activ asupra tulpinilor de VHS cu deficit de timidin kinază, rezistente la aciclovir. Factorii favorizanți ai rezistenței virale sunt imunodepresia și tratamente de întreținere cu doze mici.

**Fcin.** Absorbția digestivă a ganciclovirului este lentă și biodisponibilitatea redusă (6-9%). Valganciclovirul are o biodisponibilitate după administrarea orală de 60%. El este rapid hidrolizat în perețele tractului gastrointestinal în ganciclovir. Concentrațiile plasmatică sunt mai mici după administrarea orală decât după administrarea i.v., dar suficiente terapeutic. Concentrația în fluidul corpului vitros poate fi mai mare decât în plasmă la administrarea i.v. T<sub>1/2</sub> plasmatic este de 2 - 4 ore. Peste 90% se elimină renal nemodificat.

**Fter., Fgraf.:**

- retinita cu VCM la pacienți imunocompromiși (i.v. 5 mg/kg de 2 ori pe zi, 2 săptămâni, apoi 5 mg o dată pe zi i.v. sau p.o. până la negativarea markerilor virusologici). Se poate injecta în corpul vitros sau se poate administra ca implant, care eliberează prelungit ganciclovir intraocular pentru a opri progresiunea retinitei – preparat Vitrasert. Valganciclovirul oral are eficacitate similară cu ganciclovirul i.v. în tratamentul retinitei cu VCM, atât ca terapie de atac cât și în terapia de întreținere, în doză de 450 mg de 2 ori pe zi;
- prevenirea infecției cu VCM în transplant de organ;
- alte sindroame infecțioase cu VCM (gastroenterită, hepatită) la pacienți cu SIDA sau transplant de organ;
- ineficace în pneumonia cu VCM, dar se pot obține rezultate favorabile prin asociere cu imunoglobuline;
- gelul oftalmic cu ganciclovir în keratita cu VHS;
- ganciclovir oral în hepatita cu virusul hepatitic B.

**Ftox.**

- mielosupresie manifestată prin neutropenie, trombocitopenie, mai rar anemie la administrarea p.o.;
- neurotoxicitate – cefalee, confuzie, delir, tulburări de comportament și mai rar convulsii sau comă;
- rar insuficiență hepato-renală severă; foarte rar la administrarea orală și intravitroasă;
- foarte rar febră, flebită la administrarea i.v., rash, greață, vărsături, diaree, dureri abdominale.

**Interacțiuni medicamentoase**

- crește riscul mielotoxicității la asocierea cu AZT, zidovudină (se evită asocierea), ciclosporină, azatioprină (se scad dozele),
- asocierea cu foscarnet crează efecte antivirale sinergice împotriva VCM,
- se monitorizează funcția renală la asocierea cu medicamente nefrotoxice.

### 3.5. COMPUȘI PIROFOSFAT ANORGANICI

#### FOSCARNET

Foscarnet (fosfonoformat trisodic) este un **compus pirofosfat anorganic**.

**Fdin:**

**Spectru antiviral:** herpes virusuri (VHS-1, VHS-2, VEB, VCM, inclusiv rezistent la ganciclovir, VHS și VVZ rezistente la aciclovir), HIV.

**Mecanism de acțiune**

Nu este analog nucleozidic și deci nu necesită fosforilări prealabile.

Inhibă sinteza acidului nucleic **interacționând direct cu ADN polimeraza** herpes virusurilor și **revers transcriptaza** HIV prin blocarea reversibilă, necompetitivă a locului de legare



pirofosfat a enzimei. ADN polimeraza catalizează reacția dintre un nucleozid trifosfat și  $ARN_n$  cu formarea de  $ARN_{n+1}$  și pirofosfat. Foscarnetul previne clivarea pirofosfatului de nucleozidele trifosfate și împiedică extensia ulterioară a lanțului de ADN viral.

Mutații în gena care codifică ADN polimeraza virală crează rezistența virusurilor herpetice. Nu există rezistență încrucișată între foscarnet și aciclovir sau ganciclovir.

**Fcin.** Biodisponibilitatea orală este redusă. Se administrează în perfuzie i.v. Distribuția tisulară este bună. Concentrațiile în corpul vitros sunt asemănătoare celor plasmatică, concentrațiile în LCR reprezintă 66% din concentrația plasmatică în stare de echilibru. Este sechestrat în oase, cu eliminare lentă. Se elimină renal 80%, nemodificat, prin filtrare glomerulară, probabil și prin secreție tubulară.

**Fter.** Foscarnetul i.v. în doză de 180 mg/kg/zi fracționată la 8 ore este util în retinita cu VCM, inclusiv rezistent la ganciclovir sau la pacienți cu SIDA, infecții cutaneomucoase cu VHS și VVZ, rezistente la aciclovir.

**Ftox.** Foscarnet are toxicitate ridicată, legată de doză, care îi limitează utilizarea:

- nefrotoxicitate, crescută la doze mari, administrare rapidă sau continuă, deshidratare, asociere cu alte medicamente nefrotoxice. Hiperhidratarea cu ser fiziologic i.v. înaintea administrării foscarnetului poate preveni toxicitatea renală;
- tulburări hidroelectrolitice: hipocalcemie/hipercalcemie, hipomagnezemie, hipokalemie, hipofosfatemie;
- tulburări hematologice prin modificări metabolice sau renale: anemie, mai rar leucopenie sau trombocitopenie;
- neurotoxicitate: cefalee, tremor, iritabilitate, convulsii, halucinații;
- la aplicare locală: iritații, ulcerații.

Nefrotoxicitatea se poate accentua la asocierea cu inhibitori ai proteazelor virale.

### 3.6. OLIGONUCLEOTIDE ANTISENS

Oligonucleotidele antisens sau ribozomi complementari la secvențe specifice din  $ARN_m$  sunt capabile să blocheze procesul de translație în cazul oricărui virus, inclusiv HIV. Oligonucleotidele antisens sunt polimeri scurți de acizi nucleici sintetici, monocatenari care interacționează complementar cu  $ARN_m$  țintă. Mecanismul de acțiune implică formarea unui duplex cu  $ARN_m$ , inhibarea fenomenului de splicing și oprirea translației. Formarea duplexului oligonucleotid antisens -  $ARN_m$  induce activarea Rnazei H cu degradarea  $ARN_m$

#### FOMIVIRSEN

##### **Fdin:**

Fomivirsen este un oligonucleotid 21 fosforotioat folosit ca terapie antisens în infecții virale. Este un inhibitor al translației  $ARN_m$  viral.

Este complementar secvenței  $ARN_m$  matriță pentru regiunea transcripțională majoră imediat precoce, cu inhibarea sintezei unor proteine cu proprietăți fiziologice importante și împiedicarea replicării VCM prin mecanisme de secvență specifică și nespecifică. Poate inhiba și adsorbția virusului pe suprafața celulei. Totuși, în parte, activitatea sa antivirală este dată de un mecanism "antisens" autentic.

Este activ asupra tulpinilor VCM rezistente la ganciclovir, foscarnet și cidofovir.

Se administrează prin injecție intravitroasă în retinita cu VCM la pacienți intoleranți sau fără răspuns la alte terapii, iar în cazul retinitei cu VCM la pacienți infectați cu HIV se poate administra și pe cale sistemică.

**Efecte secundare oculare:** irită, uveită, vitreită, cataractă, creșterea presiunii intraoculare. Poate crește riscul reacțiilor inflamatorii.

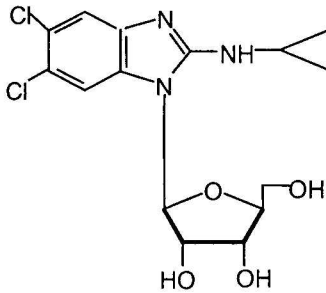
### 3.7. INHIBITORI AI PROTEINKINAZEI VIRALE

#### MARIBAVIR

##### Fdin:

Derivat de benzimidazol - 5,6-dicloro-2-(izopropil)amino-1-(beta-L-ribofuranozil)benzimidazol, maribavirul face parte din grupa antiviralelor inhibitoare ale proteinkinazei virale. Maribavir are acțiune **selectivă asupra VCM**, inclusiv tulpini rezistente la ganciclovir și pe VEB.

Inhibă sinteza ADN fără fosforilări intracelulare sau acțiuni pe ADN polimeraza. Maribavir inhibă fosforilarea unor proteine și formarea unor noi complexe de replicare ADN prin **blocarea proteinkinazei virale codată de gena UL97**. Recent s-a găsit că produsul genei UL97 este responsabil de eliberarea nucleocapsidei VCM uman din nucleu. Deci maribavirul intervine într-un stadiu mai tardiv al replicării virale. Are o bună absorbție digestivă, penetrare slabă în SNC. Este activ în infecțiile cu VCM și are un profil de siguranță bun.



*Maribavir*

Fig. XVI.3. Structura chimică a unor noi agenți antiVCM

## 4. AGENȚI ANTIVIRUSURI GRIPALE

În cazul virusurilor gripale profilaxia prin vaccinarea anuală cu un vaccin antigripal reprezintă principala modalitate terapeutică. Medicamentele antigripale trebuie considerate numai "adjuvante" ale vaccinării, în cursul epidemiilor de gripă, la pacienții cu risc pentru forme severe de boală. Prin administrare în primele 48 ore de la debut se obține o reducere semnificativă a intensității și duratei simptomelor.

### 4.1. INHIBITORI AI PROTEINEI M2

#### AMANTADINA ȘI RIMANTADINA

##### Fdin.:

Amantadina și derivatul său alfa-metil rimantadina sunt antivirale care inhibă specific replicarea virusului gripal A. Rimantadina este de 4 – 10 ori mai activă.

##### Mecanism de acțiune

Virusul gripal se leagă de receptorii de pe suprafața celulei gazdă și este internalizat în endozomi; fuziunea și decapsidarea sunt pH dependente cu eliberarea genomului viral în formă de ribonucleoproteine în citoplasmă. Acestea sunt transportate în nucleu pentru replicare. Amantadina și rimantadina influențează acidifierea endozomilor și fuziunea virusului. Ele inhibă decapsidarea virală acționând la nivelul **proteinei M2**, integrată în capsidă. Proteina M2 funcționează ca un canal ionic, ce permite influxul  $H^+$  din citoplasma celulei gazdă în virus. Prin interferarea funcției acestei proteine este inhibată disociația complexului RNPv – proteina M1 mediată acid și este împiedicat transferul materialului genetic viral în nucleu. La concentrații mari acționează pe o fază tardivă în asamblarea virală, deoarece ca baze slabe neutralizează pH-ul acid nu numai în endozomi ci și la nivelul aparatului Golgi al celulei afectând migrația HA prin calea secretorie și deci transportul său pentru asamblarea unui nou virus. Proteina M2 este prezentă numai la virusurile gripale de tip A și cele două medicamente sunt active numai pe acest tip de virus.

În plus, au **proprietăți antiparkinsoniene**.

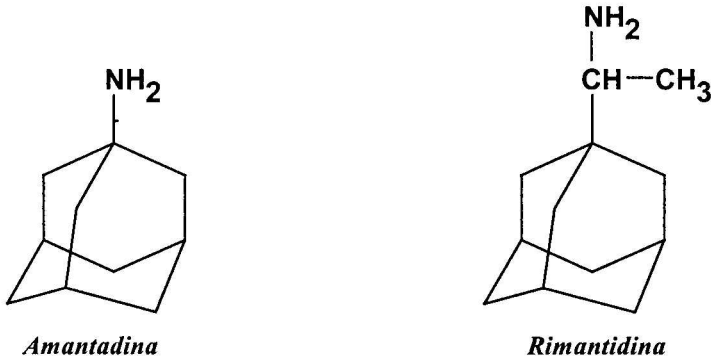


Fig. XVI.4. Structura chimică a unor agenți antiviruri gripale - inhibitori ai proteinei M2

**Fcin.** Se absorb bine digestiv. T<sub>1/2</sub> plasmatic este între 12 și 18 ore. Se distribuie larg în organism, se elimină în secreția salivară și nazală, în lapte. Amantadina se găsește în aceeași concentrație în secreția nazală și în plasmă, iar rimantadina cu 50% mai mult în secreția nazală față de plasmă. Amantadina se elimină nemodificată urinar, prin filtrare glomerulară și probabil prin secreție tubulară.

**Fter., Fgraf.**

Sunt indicate în gripa cu virus gripal A profilactic și curativ, oral, 100 mg de 2 ori pe zi, de obicei timp de 5 zile. Profilaxia sezonieră este o alternativă la vaccinarea antigripală. În insuficiența renală și la vârstnici se folosesc doze mai mici. La copii nu au fost stabilite doza și durata optimă a tratamentului.

**Ftox.** minore. Cca 5% acuză tulburări neuropsihice – anxietate, dificultate în concentrare, amețeli, insomnie, accentuate de antihistaminice și anticolinergice centrale; uneori anorexie, grețuri, constipație. La rimantadină efectele adverse sunt mai reduse.

Se contraindică în sarcină.

## 4.2. INHIBITORI AI NEURAMINIDAZEI

**Fdin.:**

Neuraminidaza (NAM) sau sialdaza este o **glicoproteină virală de suprafață, indispensabilă replicării virale**. În cazul virusurilor gripale NAM virală clivează reziduurile de acid sialic și distruge receptorii care recunosc NAM virală, prezenți pe suprafața celulei infectate, pe virioni nou formați și în secrețiile respiratorii. NAM favorizează eliberarea virusurilor nou formate din celulele infectate, previne formarea de agregate de virus la eliberarea din celulă, inactivarea virală la nivelul mucoasei respiratorii și favorizează difuziunea virusurilor la nivel respirator.

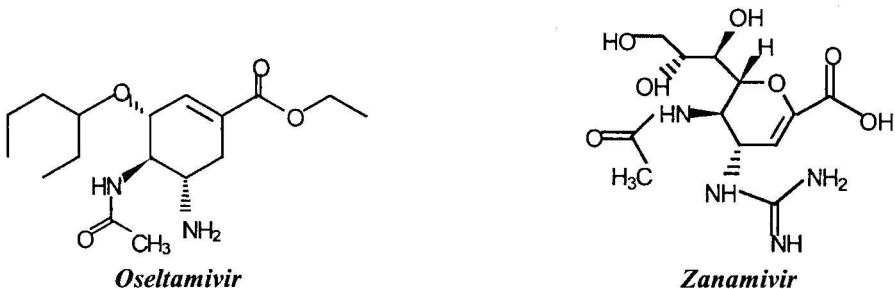


Fig. XVI.5. Structura chimică a unor agenți antiviruri gripale - inhibitori ai neuraminidazei

## OSELTAMIVIR

### Fdin.:

Osetamivir carboxilat – (3R, 4R, 5S)-4-acetilamino-5-amino-3(1-etilpropoxil)-1-ciclohexen-1-acid carboxilic, este un analog al unei stări tranzitorii a acidului sialic. Osetamivir fosfat este un promedicaament etil ester fără activitate antivirală.

Este un inhibitor puternic și selectiv al NAm virusurilor gripale A și B deoarece este analog al acidului N-acetil neuraminic, receptorul acestor virusuri.

Inhibă virusul gripal A rezistent la amantadină și rimantadină.

### Mecanisme de acțiune și rezistență

Osetamivir carboxilat întreacționează cu locul activ al NAm și prin inhibarea activității acesteia determină agregare virală la suprafața celulei și reduce răspândirea virusului în tractul respirator.

Virus gripal rezistent la osetamivir carboxilat rezultă prin mutații ale HA și/sau NAm.

**Fcin.** Osetamivir fosfatul este absorbit rapid, în proporție de 80%, din tubul digestiv și este metabolizat de esterazele hepatice în osetamivir carboxilat. Volum de distribuție corespunde apei extracelulare. T<sub>1/2</sub> plasmatic al osetamivir carboxilatului este de 6 – 10 ore. Se elimină urinar în majoritate nemodificat.

**Fter., Fgraf.:** Se utilizează în tratamentul curativ al gripei, la adulți doze de 75 mg de 2 ori pe zi, la copii de 1 – 12 ani 2 mg/kg de 2 ori pe zi, oral, timp de 5 zile. Tratamentul trebuie început în primele 2 zile de la debutul bolii. Se administrează și profilactic 75 mg odată pe zi, în timpul epidemiei de gripă, la persoane cu risc.

**Ftox.:** **Efectele adverse** sunt rare: vomă, diaree, greață, insomnie, cefalee, tuse, amețeli. Se contraindică în insuficiența renală.

## ZANAMIVIR

**Fdin.:** Zanamivir (4-guanidino-2,4-dideoxi-2,3-dehidro-N-acetil acid neurinamic) este un analog al acidului sialic care inhibă specific NAm virusurilor gripale A și B.

**Mecanismul de acțiune** și rezistența virală sunt asemănătoare celor ale osetamivirului.

**Fcin.** Biodisponibilitatea orală este redusă. Se administrează prin inhalare orală ca pulbere uscată cu un dispozitiv inhalator; 15% se depozitează în căile respiratorii inferioare și 80% în orofaringe. Aproximativ 20% din doza inhalată ajunge în plasmă, fiind eliminat pe cale renală.

**Fter.** Tratamentul trebuie început în primele 48 ore de la debutul gripei. Se administrează inhalator pe cale bucală 2 pufuri de 5 mg de 2 ori pe zi, timp de 5 zile. Profilactic o dată pe zi la persoane sănătoase. Se contraindică la copii sub 7 ani.

### Efecte adverse

Administrarea inhalatorie este în general bine tolerată. S-au raportat wheezing și bronhospasm la unii bolnavi cu gripă, fără o boală pulmonară cunoscută anterior sau chiar insuficiență respiratorie acută la cei cu astm bronșic sau BPOC.

## 5. AGENȚI ANTIVIRUS SINCIȚIAL RESPIRATOR

Infecțiile cu virus sincițial respirator sunt responsabile de 65% din bronșiolitele sugarului. Acestea îmbracă deseori forme severe, uneori letale.

## RIBAVIRINA

Ribavirina, 1-β-D-ribofuranozil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă, este un analog al nucleozidului purinic - guanozina.

**Spectru antiviral:** virusuri ADN și ARN ca VSR, virusurile gripale A și B, virusurile paragripale, virusul herpetic, paramixovirusuri, VHC și HIV-1.

### Mecanism de acțiune

Se transformă în organism în derivați fosforilați activi sub acțiunea adenozin kinazelor celei parazitate. Ribavirin monofosfatul inhibă inozin-5'-fosfat dehidrogenaza, care convertește IMP în XMP, o etapă cheie în biosinteza *de novo* a GTP și dGTP și deci, în sinteza acidului nucleic în general. Se produce astfel o depleție a poolului intracelular de GTP, cu stoparea replicării virale. În forma de ribavirin 5'-trifosfat inhibă activitatea transcriptazei virusului gripal, împiedicând transcrierea ARN genomic gripal. **Are multiple locuri de acțiune** și inhibiția sintezei GTP determină inhibiția enzimelor dependente de GTP. Inhibă formarea porțiunii cap a ARNm viral, inhibă ARN polimeraza dependentă de ARN în unele virusuri. Nu se încorporează în lanțurile de ADN sau ARN nou formate. Induce o mutageneză letală a virusurilor ARN numită în literatură **“catastrofă genomică”**. Inhibiția replicării virale este mult mai mare în cazul virusurilor ARN decât în cazul virusurilor ADN. Eliminarea din celulă are loc numai după defosforilare prin fosfatazele celulare.

La concentrații crescute față de cele care induc inhibiția virală ribavirina produce un efect citotoxic, mai ales asupra celulelor infectate cu VHS-1, virusul hepatitic A.

Nu dezvoltă rezistență deoarece locurile de acțiune sunt multiple.

**Fcin.** Se absoarbe prin transport activ de către transportorii nucleozidelor în porțiunea proximală a intestinului subțire. Se acumulează în plasmă și starea de echilibru plasmatic se obține după 4 săptămâni. Alimentele bogate în lipide cresc concentrația plasmatică. Volumul aparent de distribuție este larg datorită captării ribavirinei în celule. T<sub>1/2</sub> este de 30 – 40 ore după o singură doză, iar în study state crește la 300 – 400 ore. Se acumulează în hematii. Nu realizează concentrații semnificative în LCR. Se metabolizează hepatic prin deribozilare și hidroliză. Se elimină renal ca metaboliți. Precauții la administrare în insuficiența renală.

**Fter.** Ribavirina sub formă de aerosoli se utilizează în bronșiolita și pneumonia cu VSR la copiii spitalizați. Soluția de administrare în aerosoli se diluează cu ser fiziologic și este stabilă la 15 – 25°C timp de 24 ore. Se administrează 0,8 mg/kg/oră timp de 12 – 18 ore/zi pentru 3 – 7 zile.

Ribavirina oral (capsule, 1000 – 1200 mg/zi), asociată cu interferon alfa-2b este eficientă în hepatita cronică cu virus C. Durata tratamentului este de 24 săptămâni.

Ocazional, s-a utilizat i.v. și/sau aerosoli în infecții severe cu virus gripal, infecții cu adeno-virusuri, vaccinia sau virus paragripal la pacienți imunodeprimați, virusul febrei Lassa și alte arenavirusuri ce produc febre hemoragice.

**Ftox.** Este un medicament greu de mânuit. Poate înrăutăți funcția respiratorie necesitând ventilație asistată. Este contraindicată la copii sub ventilație asistată deoarece poate precipita în aparatul respirativ, făcând-o nefuncțională. Alte efecte nedorite: tuse, dispnee, pneumonie, pneumotorax, apnee, aritmii, hipotensiune, stop cardiac.

Administrată sistemic determină anemie hemolitică. S-au mai descris rash cutanat, prurit, depresie, iritabilitate etc. În sarcină poate avea efecte teratogene. Gravida, dar și persoanele sănătoase care lucrează în spital trebuie protejate împotriva inhalării ribavirinei din încăperea în care este nebulizată bolnavului.

Ribavirina inhibă fosforilarea și activitatea antivirală a a zidovudinei.

## PALIVIZUMAB

**Fdin.:** Palivizumab este un anticorp monoclonal umanizat ce acționează direct împotriva glicoproteinei F pe suprafața virusului sincițial respirator, împiedicând adsorbția și internalizarea virusului și prevenind diseminarea infecției de la o celulă la alta. Este un agent antiviral extrem de specific.

**Fter., Fgraf.:** Se administrează i.m. Concentrația peak după o doză se atinge în 5 zile. Distribuția este asemănătoare altor IgG umane. T<sub>1/2</sub> plasmatic este de 18 zile la adult și 19 – 27 zile la copiii sub 2 ani.

Este folosit în prevenirea infecției cu VSR la copii cu mare risc, de exemplu prematuri sau cu displazie bronhopulmonară. Nu este indicat în tratamentul infecțiilor cu VSR deja instalate. Se administrează i.m o dată pe lună în sezonul epidemic.

**Ftox.:** Efectele adverse sunt rar întâlnite. S-au citat erupții cutanate, infecții în sfera ORL, ale tractului respirator superior. Foarte rar au apărut anemie, creșteri ale transaminazelor serice.

## 6. AGENȚI ANTIVIRUSURI HEPATITICE B ȘI C

### Baze fiziopatologice și farmacologice

Hepatitele virale cronice cu virus B și C se caracterizează printr-o inflamație cronică a ficatului, de severitate variabilă, generată prin replicarea persistentă a VHB sau a VHC. Au o evoluție nefavorabilă către ciroză și carcinom hepatocelular, cu o șansă de supraviețuire prelungită redusă. Obiectivul terapeutic principal este supresia susținută a replicării virale sau chiar eradicarea virală.

În infecții cu **virusul hepatitic B (VHB)** se folosesc:

- **interferon alfa-2b**, **peginterferon alfa-2b**, **interferon alfa-2a**, **peginterferon alfa-2a**, lamivudină, adefovir dipivoxil, tenofovir, timozină-alfa1.

În infecții cu **virusul hepatitic C (VHC)** se folosesc:

- **interferon alfa-2b**, **peginterferon alfa-2b**, **interferon alfa-2a**, **peginterferon alfa-2a**, **ribavirină**.

Pentru **hepatita cronică cu virus B** noile strategii de tratament aflate în diferite faze de evaluare includ:

- analogi nucleozidici: adefovir, adefovir dipivoxil, entecavir, emtricitabină, clevudină, telbivudină, valtorcitabină, racevir,
- terapia genică cu mutante negativ dominante, ARN antisens, ribozime, oligonucleotide antisens,
- modulatori imunologici ca Theradigm – VHB, un vaccin terapeutic (combinație de antigen HBc, un peptid T-helper și două molecule de acid palmitic ce cresc imunogenitatea), **timozină alfa-1** (extract timic).

În prezent sunt în studiu noi direcții de tratament și pentru **hepatita cronică cu virus C**: interferon natural extras din leucocite, albuferon (interferon fuzionat cu albumină), interferoni orali, inductori de interferon, analogi nucleozidici (levovirin, viraamidină), inhibitori ai IMPDH (micofenolat mofetil), antivirale cu spectru larg (amantadină, rimantadină), imunomodulatori (histamină dihidroclorhidrat, timozină alfa-1, IL-10), molecule mici care inhibă enzime specifice virale (inhibitori ai NS3 proteazei, NS3 helicazei și NS5B polimerazei), oligonucleotide antisens, ribozime, anticorpi monoclonali VHC, antifibrotice – IFN-gama 1b, imunoglobuline pentru imunizare pasivă, vaccin. **Ribozimele terapeutice** sunt molecule de ARN catalitic, obținute sintetic, care acționează ca "foarfeci moleculare", clivând ARNm. Mecanismul de acțiune implică legarea la ARNm specific prin complementaritate, clivând ARNm într-o manieră foarte specifică, oprind translația la proteina virală codificată. **Heptazyme** ținteste ARNm al VHC.

### INTERFERONI (IFN)

**Fdin.:** Interferonii sunt citokine active care posedă **acțiuni antivirale, imunomodulatoare și antiproliferative**. Ei sunt sintetizați de celule sub influența diferiților inductori și la rândul lor crează o stare antivirală în celulele infectate prin modificările bichimice pe care le induc.

IFN se clasifică în trei familii: **IFN- $\alpha$** , **IFN- $\beta$** , **IFN- $\gamma$** .

- **IFN-alfa și IFN-beta:**

- proteine acidostabile ce acționează pe aceeași receptori pe celula țintă,
- fac parte din categoria IFN de tip I,
- pot fi produși de aproape toate celulele ca răspuns la infecții virale și la alți stimuli ca IL-1, IL-2, TNF alfa.

- **IFN-gama:**

- proteină acidoinstabilă ce acționează pe alți receptori pe celulele țintă,
  - IFN de tip II:
  - este produs de limfocite T, celule natural killer, macrofage,
  - reglează clasa I de antigene de mare histocompatibilitate și alți markeri de suprafață,
  - are mai puțin activitate antivirală, dar este imunoreglator mai puternic.
- Multe virusuri ADN sunt relativ insensibile la IFN.

### Mecanism de acțiune

IFN acționează în mare măsură selectiv pe specia care îi produce.

IFN se cuplează cu un **receptor membranal specific și activează calea de traducere a semnalului JAK-STAT** (tirozin kinaze din familia Janus kinazelor ce fosforilează proteinele STAT - signal transducer and activators of transcription). Tirozinkinazele JAK au un rol central în căile de semnalizare inițiate de citokine ca IFN-alfa. STAT sunt factori latenți care pot activa expresia unor gene. După activare, STAT **se mută în nucleu, se leagă de genele care conțin un element ce răspunde specific la IFN și le derepresează.**

**Efectele antivirale ale IFN sunt realizate prin:**

- inhibiția penetrării virusului și decapsidării,
- inhibiția sintezei de ARNm viral,
- inhibiția translației proteinelor virale și/sau asamblării și eliberării virusului.

Inhibiția sintezei proteinelor este acțiunea principală inhibitorie a IFN în cazul multor virusuri. IFN induce enzime care blochează replicarea virală prin inhibarea translației ARNm în proteine.

**Efectele IFN asupra sintezei proteinelor ce intervin în replicarea virală:**

• **inhibiția transcrierii:**

- activează proteina Mx (proteină celulară specifică)
- blochează sinteza ARNm;

• **inhibiția translației:**

- activează metilaza → blochează metilarea cap ARNm
- activează oligoadenilat sintetaza și o proteinkinază, care pot inhiba sinteza proteinei în prezența ARNm dublu catenar;
  - oligoadenilat sintetaza produce adenilat oligomeri care activează o **endoribonuclează** celulară latentă ce degradează ARNm viral,
  - proteinkinaza fosforilează și inactivează factorul de inițiere eucariotic (**eIF-2 $\alpha$** ) sau factorul de elongație → inhibă inițierea translației ARNm,
  - proteinkinaza este un important efector al apoptozei,
- activează o fosfodiesterază care clivează o porțiune a ARNt prevenind elongația peptidică și funcția ARNt;

• **inhibiția procesării proteinelor**

- acționează pe glicoziltransferază → blochează glicozilarea proteinelor;

• **inhibiția maturării virusului**

- acționează pe glicoziltransferază → blochează maturarea proteinelor,
- produce leziuni membranale → blochează înmugurirea virală.

IFN pot ameliora infecția virală și **prin modificarea răspunsului imun la infecție:**

- cresc expresia antigenelor majore de histocompatibilitate → creșterea efectelor citolitice ale limfocitelor T.

### Fcin.

Deoarece IFN induce efecte biologice de lungă durată activitatea acestora nu poate fi ușor corelată cu farmacocinetica lor. IFN nu sunt detectați în plasmă după administrarea orală. După administrarea i.m. sau s.c. IFN-alfa se absoarbe cca 80%, peak-ul plasmatic este realizat la 4 – 8 ore, iar eliminarea se prelungește 18 – 36 ore. Nivelul 2-5(A)sintetazei în celulele mononucleate periferice, marker al activității biologice a IFN, crește după 6 ore și scade la 4 zile după o singură administrare de IFN-alfa. O stare antivirală în sângele periferic are peak-ul la 24 ore și scade ușor după 6 zile. Absorbția IFN-gama după administrarea i.m. sau s.c. este variabilă, iar a IFN-beta neglijabilă. După administrarea i.v. clearance-ul IFN din plasmă este complex, multiexponențial. T<sub>1/2</sub> al IFN-alfa este de 40 minute, al IFN-beta de 4 ore și al IFN-gama de 30 minute. Eliminarea din sânge este legată de distribuția tisulară, captarea celulară, și catabolismul în rinichi și ficat. IFN alfa este metabolizat mai ales renal. Nu se excretă în urină decât cantități neglijabile.

Adăugarea unor moleculelor mari de polietilenglicol inert (PEG) la IFN standard, proces numit **pegylare**, determină ameliorarea farmacocineticii (crește T<sub>1/2</sub>, scade clearance-ului renal, menține timp mai îndelungat concentrații plasmatice eficiente, reduce fluctuațiile plasmatice și prelungește durata efectului terapeutic la o săptămână). Pegylarea crește deasemenea antigenitatea proteinei de care se leagă. Scade imunogenicitatea și toxicitatea, crește solubilitatea, rezistența la proteoliză, administrare este mai comodă, o singură dată pe săptămână.

#### Fter.

IFN-alfa recombinant, natural sau pegylat este folosit în tratamentul **hepatitelor cronice cu virus C și cu virus B, infecții cu papilomavirus (condiloma acuminatum), sarcom Kaposi la pacienți infectați cu virus HIV, alte boli maligne, scleroza multiplă**. În hepatita cronică cu virus C eficacitatea IFN alfa-2a este crescută prin asocierea cu ribavirină. Nu are efect în hepatita acută cu virus B sau în hepatita cu virus D.

Durata tratamentului cu IFN alfa-2a sau alfa-2b în hepatita cronică cu virus C este între 6 – 12 luni. Se administrează s.c. INF alfa-2a sau IFN alfa-2b 3 milioane unități de 3 ori pe săptămână asociat cu ribavirină. PegINF alfa-2a se administrează o dată pe săptămână 180 μg s.c., timp de 48 săptămâni, având un răspuns terapeutic mai bun.

În hepatita cronică cu virus B se administrează interferon alfa-2a sau -2b în monoterapie, uneori în asociere cu lamivudina. Doza este de 10 milioane U de 3 ori pe săptămână timp de 4 - 6 luni. Tratamentul este monitorizat clinic și serologic (AgHBe, anticorpi anti-Hbe, ADN-VHB).

#### Ftox.

La injectarea IFN apare după câteva ore un sindrom pseudogripal: astenie, febră, frisoane, transpirații, cefalee, mialgii, artralгии, greață, vomă, diaree. Aceste simptome tind să se reducă în timp, la menținerea sau prin reducerea dozelor.

#### Efecte toxice sistemice:

- neurotoxicitate (sommolență, confuzii, tulburări de comportament, de memorie, depresie, anxietate, tulburări de somn și, rar, convulsii),
- mielosupresie (granulocitopenie, trombocitopenie);
- mialgii, rash,
- tiroidită autoimună,
- mai rar insuficiență cardiacă, insuficiență renală, fibroză pulmonară, retinopatie, hepatotoxicitate, alopecie,
- uneori s-a constatat formarea de anticorpi antiinterferon alfa-2a, cu reducerea eficacității în hepatitele cronice cu virus B sau C.

## LAMIVUDINA

**Fdin.:** Lamivudina, (-)enantiomer al 2',3'-didezoxi-3'thiocitidinei, este un analog nucleozidic primidinic care **inhibă revers transcriptaza HIV și ADN polimeraza VHB**. Enzimele celulare convertesc lamivudina în trifosfat, care inhibă competitiv ADN polimeraza VHB și blochează terminarea lanțului de ADN viral. Inhibă 50% replicarea VHB *in vitro* la concentrații de 4 – 7 ng/ml, cu o minimă citotoxicitate. În celule infectate cu HIV, după fosforilare în trifosfat, lamivudina competiționează cu deoxicitidina trifosfat pentru legarea de RT și se încorporează în ADN împiedicând elongația lanțului de ADN proviral. T<sub>1/2</sub> intracelular al lamivudinei fosfat este de 17 – 19 ore în celulele infectate cu VHB și de 10 – 15 ore în cele infectate HIV. Rezistența VHB apare prin mutații ale ADN polimerazei. În infecții HIV selectează rapid tulpini rezistente și de aceea se utilizează în asocieri medicamentoase.

**Fcin.** Absorbția digestivă a lamivudinei este rapidă, în proporție de 80%. C<sub>max</sub> se înregistrează la aproximativ o oră de la administrare. Volumul de distribuție corespunde volumului total al apei din organism. Pătrunde în LCR și în creier. T<sub>1/2</sub> plasmatic este de 9 ore. Se elimină în mare parte nemodificată prin urină.



**Fter.**

Se indică în hepatita cronică cu virus B la bolnavii care nu răspund la tratament cu interferon, ciroză compensată, profilaxia infectării după transplant.

Lamivudina se utilizează în infecții HIV la adult și copil în asociere cu alți agenți antiretrovirali ca: zidovudină, inhibitori proteazici, inhibitori ai RT nonnucleozidici.

**Fgraf.: Posologia** în hepatita cronică cu virus B este de 100 mg/zi p.o. în priză unică, timp de minim doi ani. La majoritatea pacienților se produce o normalizare a testelor biochimice, se reduce progresia inflamației și fibrozei hepatice. Tratamentul se întrerupe când dispar AgHbe și apar anticorpi Anti-Hbe. Totuși, la unii pacienți întreruperea tratamentului determină o reluare a replicării virale, iar de multe ori apar mutante rezistente la lamivudină. S-au citat cazuri de exacerbare a hepatitei cronice cu virus B la întreruperea tratamentului cu lamivudină. Rezistența virusului la lamivudină se întâlnește la 14 – 32% din pacienți după un an de tratament.

**Ftox.:** cefalee, insomnie, fatigabilitate, tulburări gastrointestinale, hematotoxicitate, creșterea transaminazelor serice, neutropenie.

**Interacțiuni medicamentoase**

Lamivudina crește  $C_{max}$  a zidovudinei.

Trimetoprimul scade clearance-ul renal al lamivudinei.

**ADEFOVIR DIPIVOXIL**

**Fdin.:** Este un promedicament diester al adefovirului, analog nucleotidic aciclic, **activ pe VHB**, inclusiv pe tulpinile rezistente la lamivudină, cât și pe **HIV**. Adefovirul inhibă hepadna-, retro- și herpes virusuri.

Pătruns în celula infectată este fosforilat de enzimele celulare. Adefovirul difosfat inhibă specific polimerazele virale.  $T_{1/2}$  intracelular este lung (12 – 30 ore).

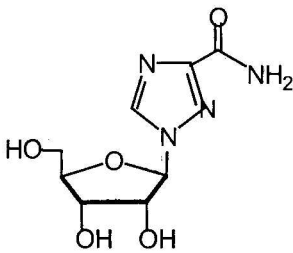
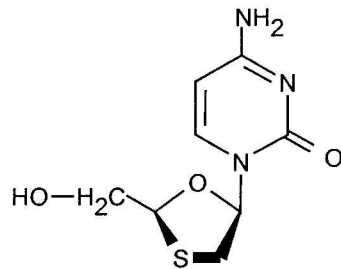
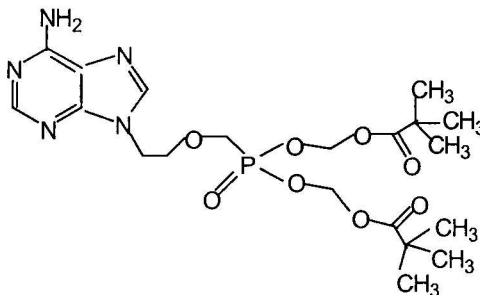
*Ribavirină**Lamivudină**Adefovir dipivoxil*

Fig. XVI.6. Structura chimică a unor agenți antiviruri hepatitici B și C

**Fcin.** Adefovir dipivoxil are o biodisponibilitate orală de 59%. Este convertit rapid după absorbție în adefovir. După 10 mg concentrația plasmatică peak apare la 2 ore. T<sub>1/2</sub> este de 7,4 ore. Se elimină renal.

**Fter.:** Este indicat în hepatita cronică cu virus B în doză de 10 mg o dată pe zi. Durata tratamentului încă nu a fost stabilită.

**Ftox.** Este nefrototoxic. Poate produce acidoză lactică și hepatomegalie la utilizare îndelungată. Alte efecte adverse: oboseală, cefalee, slăbiciune musculară, dureri abdominale, diaree.

### Combinția RIBAVIRINA / IFN-alfa

Combinția ribavirină/IFN-alfa este eficientă în terapia hepatitei cronice cu VHC. Mecanismul de acțiune a ribavirinei în hepatita cronică cu VHC nu este mai bine cunoscut decât acela al IFN-alfa. Monoterapia cu ribavirină are efecte minimale asupra viremiei cu VHC, cu toate că transaminazele serice scad semnificativ la o mare parte din pacienții cu infecție cronică. Nu este indicată monoterapia.

Ribavirina pare să acționeze ca un **agent pleiotropic** cu multe mecanisme intrinseci ce pot caracteriza toate proprietățile sale antivirale. În prezent sunt propuse 4 mecanisme de acțiune ale ribavirinei în infecția cronică cu VHC, împărțite în două grupuri:

#### - 2 mecanisme indirecte:

- creșterea imunității mediate prin celulele T ale gazdei împotriva infecției virale prin schimbarea fenotipului celulelor T din tip 2 în tip 1,
- inhibiția inozin monofosfat dehidrogenazei în celula gazdă,

#### - 2 mecanisme directe:

- inhibiția VHC prin inhibiția proteinei nestructurale 5B care codifică o ARN polimeraza dependentă de ARN, responsabilă de replicarea virală,
- ribavirina acționează ca un ARN mutagen introducând mutații în genomul VHC; induce formarea de particule virale cu defect și reduce infectivitatea.

Ribavirina poate media imunomodularea prin alterarea raportului citokinelor tip1/tip2 în favoarea tipului 1 în timpul răspunsului imun. Inhibă răspunsul imun mediat de citokina de tip 2.

La asocierea ribavirină/IFN-alfa răspunsul imun antiviral puternic reprezintă componenta principală a efectului antiviral în hepatita cronică cu virus C. Creșterea citokinelor de tip 1 prin ribavirină accentuează efectele imunostimulatorii ale IFN-alfa.

Rezultate terapeutice mai bune se pot obține prin asocierea ribavirină/ peginterferon alfa-2b.

**Levovirina**, un izomer al ribavirinei produce mai puțin anemie hemolitică. **Viramidina** este un promedicament al ribavirinei care se captează preferențial în ficat.

### ENTECAVIR

Entecavir este un nou analog guanozinic ce inhibă replicarea VHB. După fosforilarea intracelulară inhibă competitiv polimeraza VHB și afectează elongația ADN. T<sub>1/2</sub> intracelular este de 15 ore. Protejează bolnavul cu hepatită cronică cu virus B împotriva dezvoltării cancerului hepatocelular.

### GAMA GLOBULINE

**Fdin.:** Gama globulinele sunt reprezentate de un complex de proteine care conțin anticorpi. Se mai numesc și **imunoglobuline**. Anticorprii sunt direcționați împotriva antigenelor superficiale ale diferitelor virusuri și pot împiedica pătrunderea lor în celule. Se obțin din serul sau plas-

ma unor donatori. Preparatele obținute de la donatorii obișnuiți conțin un spectru larg de anticorpi.

**Fter.:** Se folosesc la bolnavi cu deficit de imunoglobuline, se injectează i.m. Se pot folosi la începutul incubăției micșorând riscul unor infecții virale (rubeolă, hepatită cu virus hepatitic A, rabie, poliomielită). Efectul se instalează în 2-3 zile și durează 2-3 săptămâni.

Există și preparate care conțin concentrate de imunoglobuline, cu o cantitate mare de anticorpi specifici (de exemplu, pentru infecții cu virusul varicelo-zosterian). Se folosesc la persoane cu risc sau uneori și în cadrul tratamentului curent.

## 7. AGENȚI ANTIRETROVIRUSURI – ANTIHIV

### 7.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Cea mai recentă statistică a OMS a identificat în lume 42 milioane de persoane infectate cu HIV motiv pentru care clasa agenților antiretrovirusuri s-a dezvoltat foarte mult, cu scopul de a controla infecția. Prin utilizarea antiviralelor antiHIV în scheme terapeutice complexe infecția HIV a fost transformată într-o boală cronică ce evoluează în ani sau decade.

**Genomul HIV** poartă o cantitate limitată de informații și codifică un număr limitat de proteine structurale:

- genele gag și pol codifică proteine de matrită (p17), capsidă (p24), nucleocapsidă (p7), p6, p2 și p1,
- gena rev codifică proteine de înveliș (g120) și gp41.

El codifică de asemenea proteine nestructurale:

- enzime: RT(p66/51, dimer ce conține RnazaH), IN (p32) și PR (p10),
- proteine accesorii: Vif (p23), Vpr (p15) și Vpu (p15) implicate în creșterea infectivității și numărului de particule virale extracelulare,
- proteine reglatorii codificate de genele tat, nef și rev: Tat (p15), Nef (p27) și Rev (p19).

### 7.2. ANALOGI NUCLEOZIDICI INHIBITORI AI RT

#### Baze farmacologice

Reverstranscrierea reprezintă trecerea de la ARN genomic, cu un singur lanț, la ADN proviral dublu catenar, care apoi este integrat în cromozomul celulei gazdă.

Reverstranscriptaza (RT) este esențială în replicarea retro- și hepadna-virusurilor. Analogii nucleozidici competiționează cu substratul enzimei – dezoxinucleotidele trifosfatate naturale. Locul de legare pe substrat al revers transcriptazei (ADN polimeraza dependentă de ARN) care caracterizează retrovirusurile este ținta acestei grupe de antivirale, folosite în mod curent în tratamentul infecțiilor HIV. Datorită absenței grupării 3-hidroxil în structura lor chimică, prin încorporare în ADN opresc elongația lanțului de ADN. Sunt mai active pe celulele recent infectate și mai puțin active pe celule din infecția cronică.

Din această grupă fac parte **zidovudina, didanozina, zalcitabina, stavudina, lamivudina, abacavir, tenofovir**. Alți inhibitori nou sintetizați ai RT, **emtricitabina și amdoxovir**, sunt activi asupra tulpinilor HIV rezistente la zidovudină și/sau lamivudină.

Toți analogii nucleozidici din această grupă sunt **converțiți prin trei fosforilări consecutive la forma 5'-trifosfat activ** și apoi acționează ca **inhibitori ai RT**. Zidovudina este fosforilată de timidin kinază în monofosfat, apoi prin timidilat kinază în difosfat și în final prin nucleozid difosfat kinază în zidovudin 5'-trifosfat. Concentrații mari de monofosfat se pot acumula în celulă. Spre deosebire de zidovudin monofosfat, stavudin monofosfatul nu se acumulează în celulă și trece rapid în stavudin difosfat și apoi în trifosfat activ.

## ZIDOVUDINA

**Fdin.:** Zidovudina (Azidotimidina, AZT, 3'-azido-2'3'-dezoxitimidină) este un analog timidinic activ asupra virusurilor HIV-1, HIV-2 și HTCLV (virusul limfotrop al celulelor T umane). Inhibă marcat replicarea HIV în limfocitele T.

### Mecanism de acțiune

- este fosforilată de enzimele celulare → zidovudină 5'-trifosfat (AZT-TP),
- etapa care limitează viteza de activare este conversia în zidovudină monofosfat, iar creșteri ale concentrațiilor plasmatică nu sunt proporționale cu creșteri intracelulare ale concentrațiilor de AZT-TP și ale eficienței clinice,
- AZT-TP blochează activitatea RT retrovirusurilor,
- AZT-TP prin competiție cu timidină-TP se încorporează în ADN-ul viral → blocarea elongației acestuia,
- T1/2 al AZT-TP intracelular este de cca 3 ore,
- ADN polimeraza celulelor gazdă, dependentă de ADN este puțin sensibilă.

**Rezistența HIV** la zidovudină se datorește unor mutații ale codonilor RT. Apare gradat și se întâlnește la 1/3 din pacienți după 1 an de tratament. S-a citat și rezistență încrucișată cu alți analogi nucleozidici.

**Fcin.** Zidovudina are o biodisponibilitate orală de cca 60%. Se distribuie în toate țesuturile și lichidele organismului. Pătrunde în creier și LCR, este detectată în lapte și țesutul fetal. Este rapid metabolizată în ficat prin glucuronoconjugare în proporție de 75%. Se elimină urinar.

### Fter., Fgraf.:

Zidovudina se utilizează în tratamentul infecțiilor cu HIV la adult și copil în combinație cu alți agenți antiretrovirali. Se folosește în prevenirea transmisiei prenatale la femeia gravidă infectată cu HIV, chimioprofilaxia la persoane sănătoase expuse riscului infectării.

Asocierea în diferite scheme cu alții inhibitori ai RT reduce progresia bolii:

- asocierea cu lamivudină, cu doi analogi nucleozidici, cu un inhibitor de protează și un analog nucleozidic sau cu un analog nucleozidic și un inhibitor non-nucleozidic al RT.

Aceste regimuri scad viremia, cresc cantitatea de CD4 și scad morbiditatea și mortalitatea.

Se administrează oral la adult 500 – 600 mg/zi fracționat în 2 – 6 prize; în cazuri grave i.v. în perfuzie. Dozele se reduc la renali, hepatici și la scăderea numărului de leucocite și hematii.

### Ftox.

Zidovudina are toxicitate relativ mare. Reacțiile adverse sunt cu atât mai frecvente cu cât tratamentul începe într-o fază mai avansată de boală. S-au citat:

- astenie, greață, vomă, cefalee, agitație, insomnie, febră, erupții cutanate,
- anemie, neutropenie, în forme avansate de boală, mai rar trombocitopenie,
- în tratament cronic hepatotoxicitate, miopatie, acidoză lactică etc.

Sulfamidele, antiinflamatoarele nesteroidiene cresc toxicitatea.

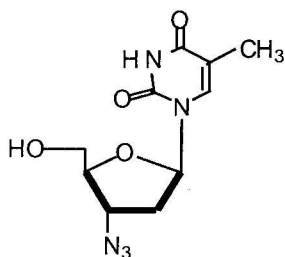
## ABACAVIR

**Fdin.:** Este un analog nucleozid carbociclic care conține un substituent 6-ciclopropilamino purină. Metabolitul activ al abacavirului, carbovir trifosfat este un puternic inhibitor al RT HIV-1. Carbovir trifosfat se acumulează în celulă cu T1/2 intracelular de 3 ore.

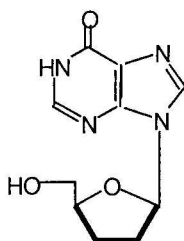
**Fcin.** Se absoarbe bine oral. Trece și în LCR. Se metabolizează prin alcooldehidrogenază și glucuronoconjugare, metabolii se elimină urinar.

**Fter.** Se utilizează în infecții HIV, în combinație cu alte medicamente antiHIV ca lamivudina, zidovudina.

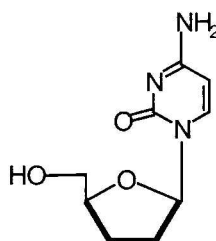
**Ftox.** Cele mai frecvente efecte adverse sunt: tulburări gastrointestinale, neurologice, reacții de hipersensibilitate (2 – 5%) uneori fatale. În cazul apariției simptomelor de hipersensibilizare se întrerupe administrarea (febră, rash, greață, stare de rău, tulburări respiratorii).



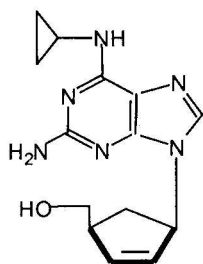
Zidovudină



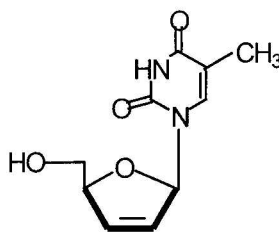
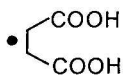
Didanozină



Zalcitabină



Abacavir



Stavudină

Fig. XVI.7. Structura chimică a unor agenți antiHIV – analogi nucleozidici

## DIDANOZINA

**Fdin.:** Didanozina (2',3'-dideoxiinozina) este analog sintetic al deoxiadenozinei, activ față de HIV (tip 1 și 2).

Este fosforilată intracelular în dideoxiadenozină 5'-trifosfat (ddATP) ce competiționează cu dATP-ul celular pentru încorporare în ADN-ul viral. T1/2 intracelular al ddATP este de 12 – 24 ore.

Cu timpul HIV poate deveni rezistent la această acțiune prin modificarea RT.

**Fcin.** Biodisponibilitatea orală este variabilă, dependentă de doză, în jur de 40%. Alimentele scad absorbția digestivă. T1/2 plasmatic este de 1 – 2 ore în funcție de preparat. Se elimină urinar nemodificată în proporție de 20 – 50%, restul ca metabolii.

**Fter., Fgraf.:** Se utilizează la copii și adulți infectați cu HIV, mai ales în boala avansată, în combinație cu alți inhibitori ai RT. Se administrează oral 125 – 250 mg la 12 ore, în afara meselor.

**Ftox.**

- neuropatii periferice (13 – 34%),
- rar, pancreatită acută, dar potențial fatală, acidoză lactică, hepatomegalie,
- greață, vomă, diaree, dureri abdominale, cefalee, insomnii, mialgii, erupții cutanate, uneori trombocitopenie,
- retinită și nevrită optică, în special la copii.

**Interacțiuni, precauții:** Se evită asocierea cu substanțe care pot produce pancreatită (etambutol) sau neuropatie (etambutol, izoniazida, vincristina, regimuri cu asocieri de didanozină, stavudină și/sau hidroxiuree). Ganciclovirul oral poate crește de 2 ori nivelul plasmatic al didanozinei. Se contraindică asocierea cu zalcitabina.

### STAVUDINA

**Fdin.:** Structural este 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxitimidină, un analog nucleozidic al timidinei, eficace față de HIV (tip 1 și 2).

După difuziunea în celula infectată este fosforilată până la stavudină trifosfat, care inhibă RT.

**Fcin.:** Biodisponibilitatea orală este de 86%. T<sub>1/2</sub> este de 1 – 1,5 ore. Pătrunde în LCR. Circa 40% se elimină urinar neschimbată.

**Fter., Fgraf.:** Este utilizată în infecții HIV la bolnavi ce nu răspund sau prezintă rezistență la zidovudină. Doza este de 30 – 40 mg la 12 ore oral.

**Ftox.:** Poate provoca neuropatie periferică (20%), pancreatită (1%), artralгии, febră, erupții cutanate, creșterea transaminazelor. Nu se asociază cu didanozină, zalcitabină care prezintă neurotoxicitate. Zidovudina antagonizează efectul stavudinei.

### ZALCITABINA

**Fdin.:** Analog nucleozid al citozinei, activ față de HIV-1. Inhibă RT după transformare în celulă în zalcitabină trifosfat.

**Fcin.:** T<sub>1/2</sub> intracelular este de 10 ore.

**Fter.:** Se administrează oral în infecții HIV 0,75 mg la 8 ore, eventual asociată cu zidovudină.

**Ftox.:** Provoacă neuropatii periferice (până la 30%), mai rar pancreatită (sub 1%), leziuni ale mucoaselor (ulcerații orale și esofagiene), greață, dureri abdominale, cefalee, cardiomiopatie, afectare hepatică.

**Interacțiuni, precauții:** Alcoolul, diabetul și hipovitaminoză B<sub>12</sub> cresc riscul neuropatiei. Se evită asocierea cu medicamente care produc neuropatie.

### TENOFOVIR DISOPROXIL

**Fdin.:** Structural este bis(izopropoxicarbonil oximetil) ester al @-9-(2-fosfonil metoxipropil)adeninei. Activ asupra HIV-1, HIV-2 și a altor retrovirusuri, precum și asupra VHB. Este promedicamentul tenofovirului. După pătrunderea în celula infectată și fosforilare la difosfat blochează RT HIV și acționează ca blocant al alungirii lanțului de ADN, încorporându-se în porțiunea 3' terminală a acestuia.

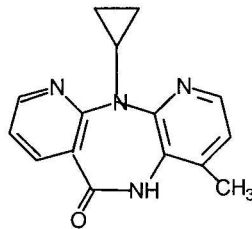
**Fter., Fgraf.:** Se administrează oral 300 mg o dată pe zi în infecții HIV, în diverse asocieri.

## EMTRICITABINA

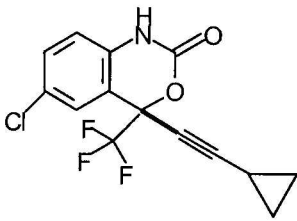
Structural este (-)- $\beta$ -L-3-Thia-2-3-dideoxi-5-fluorocitidină. Activă asupra HIV și VHB. Mecanism de acțiune similar cu cel al clasei. Indicată în infecții cu HIV sau VHB în doză de 200 mg o dată pe zi oral.

## 7.3. COMPUȘI NON-NUCLEOZIDICI INHIBITORI AI RT

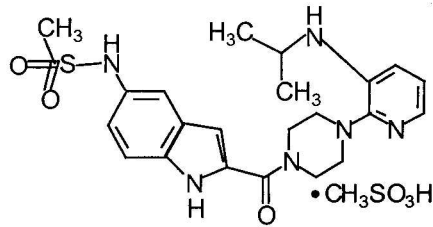
Sunt compuși policiclici care inhibă RT într-o manieră necompetitivă. Ei nu interferă cu locul activ al enzimei, ci se leagă aloteric de enzimă în afara locului de legare a substratului generând forme nefuncționale ale enzimei. Au acțiune specifică anti HIV-1. Nu au efect pe ADN polimeraza umană. Au efecte reduse asupra elementelor figurate ale sângelui și nu crează rezistență încrucișată cu inhibitorii nucleozidici ai RT.



Nevirapină



Efavirenz



Delavirdină

Fig. XVI.8. Structura chimică a unor agenți antiHIV – inhibitori ai reverstranscriptazei -analogi non-nucleozidici

## DELAVIRDINA

**Fdin.:** Delavirdina, structural o bis-heteroarilpiperazină, este un inhibitor non-nucleozid al RT virale. Inhibă selectiv HIV-1.

După intrarea în celula infectată se leagă de un buzunar al subunității p66 a RT, producând o modificare stabilă, nefuncțională a enzimei. Împiedică astfel replicarea HIV. Mutații ale enzimei determină rezistență la delavirdină.

**Fcin.:** Se absoarbe bine digestiv, mai ales la pH gastric mai mic de 2. Absorbția este scăzută de antiacide, antihistaminice H<sub>2</sub> etc. Se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche. Se metabolizează hepatic prin N-dealchilare.

**Ftox.:** Se utilizează în tratamentul infecțiilor cu HIV-1 la adult, în asociere cu alți agenți antiretrovirusuri.

Rash-ul este cel mai frecvent efect advers. Alte efecte adverse: cefalee, greață, diaree, iar uneori alterarea testelor hepatice sau neutropenie, rar dermatite severe.

**Interacțiuni:** este un inhibitor enzimatic. Antiacidele, didanozina, fenobarbitalul, saquinavirul scad concentrația plasmatică a delavirdinei.

## EFAVIRENZ

**Fdin.:** Este o dihidrobenzoxazină, inhibitor non-nucleotidic al revers transcriptazei.

Efavirenz difuzează în celula infectată și se **leagă adiacent locului activ al RT, blocându-i funcția**. Are acțiune selectivă pe RT HIV-1.

**Fcin.:** Se absoarbe bine digestiv. Se leagă 99% de proteinele plasmatică. Este bine distribuit tisular, inclusiv în SNC. T<sub>1/2</sub> de eliminare plasmatică este 40 – 50 ore. Se metabolizează hepatic prin citocrom P450 și glucuronoconjugare. Se elimină urinar ca metaboliți.

**Fter.:** Se utilizează în infecții cu HIV-1 în combinație cu alți agenți antiretrovirali.

**Ftox.:** **Efecte adverse:** cefalee, amețeli, scăderea capacității de concentrare și rash. În sânge pot să crească enzimele hepatice, lipidele.

**Interacțiuni:** Prin inducția enzimatică a citocromului P450 scade concentrația plasmatică a fenobarbitalului, fenitoinei, midazolamului etc. Concentrațiile plasmatică ale amprenavirului, saquinavirului, indinavirului cresc în prezența efavirenzului. Nu se administrează în sarcină.

## NEVIRAPINA

**Fdin.:** Este o dipiridodiazepinonă, care în concentrații mici inhibă replicarea HIV-1, dar nu are efect asupra HIV-2. Se **leagă necompetitiv de RT pe care o inhibă**, cu împiedicarea sintezei ADN-ului viral. Rezistența se instalează repede prin mutații care modifică RT.

**Fcin.** Are o bună biodisponibilitate orală, este epurată prin oxidare hepatică și în parte prin glucuronoconjugare. Este larg răspândită în organism, inclusiv în SNC. T<sub>1/2</sub> plasmatic la o singură doză este de 45 ore, dar la administrări repetate scade la 25 – 30 ore datorită autoinducției enzimatice. Se metabolizează hepatic și se elimină renal ca metaboliți hidroxilați sau glucuronoconjuțați.

**Fter.:** Nevirapina se utilizează în asociere cu analogi nucleozidici inhibitori ai RT în infecții cu HIV la adult.

**Ftox.:** Cele mai frecvente **efecte adverse** sunt rash (16% din cazuri, dintre care 7% trebuie să întrerupă tratamentul), febră, slăbiciune, cefalee, somnolență, greață și creșterea transaminazelor serice (1%). Sindromul Stevens-Johnson apare în 0,3% din bolnavii tratați.

**Interacțiuni:** Produce inducție enzimatică și crește metabolismul inhibitorilor proteazei.

## 7.4. INHIBITORI AI PROTEAZEI VIRALE

### Baze fiziopatologice și farmacologice

Proteazele virale joacă un rol critic în ciclul de viață a unor virusuri ca HIV, VHS, VCM, VHC etc.

**Proteinele HIV** sunt sintetizate ca precursori sub forma unor lanțuri polipeptidice lungi ce trebuie să fie tăiate în fragmente mai mici. Proteaza virală asigură clivajul precursorilor proteici gag și gag-pol spre proteine structurale mature (p17, p24, p9, p7) și proteine funcționale (protează, RT/ARNază H și integrază). Toți cei 6 inhibitori ai proteazei au un miez hidroxietilen, **“peptidomimetic”**, analog de substrat al proteazei HIV, care îi fac inactivabili. Inhibitorii proteazei virale au o afinitate de 1000 de ori mai mare față de enzima HIV în comparație cu



aspartil proteaza umană. Inhibitorii proteazei HIV împiedică clivajul polipeptidelor precursorare virale prin legarea de situsurile de clivare ale enzimei și blochează maturarea virală. Celulele incubate în prezența inhibitorilor proteazei HIV produc particule virale imature și neinfecțioase. Toți inhibitorii proteazei HIV sunt substrat și pentru P-glicoproteina, o pompă de eflux multimedicațională, care limitează penetrarea în celulă și difuziunea în țesuturi. Ea este prezentă în celulele endoteliului capilar al barierei hematoencefalice, în canaliculii biliari, epiteliul intestinului subțire, tubii renali, placentă. Inhibitorii proteazei acționează atât în celulele infectate productiv, cât și în cele infectate latent. Au o bună penetrabilitate intracelulară. Sunt inhibitorii ai citocromului P450 3A4, cel mai potent fiind ritonavirul.

### AMPRENAVIR

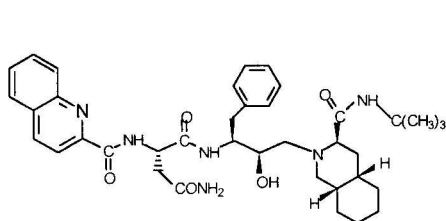
**Fdin.:** Amprenavir este aminosulfonamidă disubstituită nepeptidică care inhibă proteaza HIV, mai ales HIV-1. Mecanismul de acțiune și mecanismul rezistenței virusului la agentul antiviral sunt asemănătoare grupei de medicamente.

**Fcin.:** Se absoarbe rapid după administrarea orală. Alimentele bogate în lipide scad absorbția. Se metabolizează hepatic și se elimină biliar.

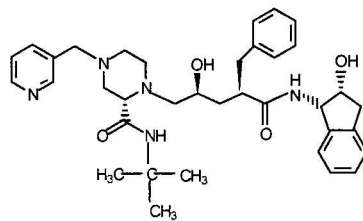
**Ftoxic.:** Efecte adverse mai frecvente: greață, vomă, diaree, parestezii periorale, rash.

Medicamentele care induc enzima CYP3A4 (rifampicină, efavirenz) scad nivelul plasmatic al amprenavirului. Amprenavirul inhibă CYP3A4 și crește concentrațiile plasmatice ale midazolamului, triazolamului, ergotaminei, cisapridului, antidepressivelor triciclice etc.

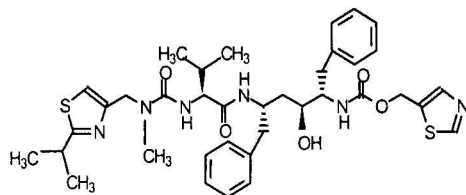
**Fter.:** Se utilizează în infecții HIV la adult și copil, mai ales în asociere cu zidovudina și lamivudina.



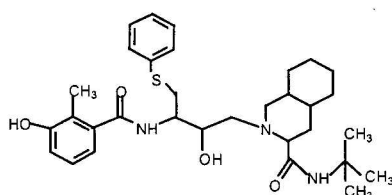
*Saquinavir*



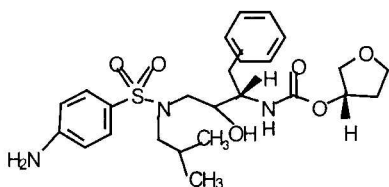
*Indinavir*



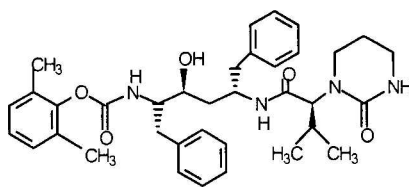
*Ritonavir*



*Nelfinavir*



*Amprenavir*



*Lopinavir*

Fig. XVI.9. Structura chimică a unor agenți antiHIV – inhibitorii ai proteazei virale

## INDINAVIR

**Fdin.:** Indinavir este un inhibitor "peptidomimetic" al proteazei HIV, utilizat ca sulfat. Este de 10 ori mai activ împotriva HIV-1 față de HIV-2.

Se leagă reversibil de locul activ al proteazei HIV și împiedică procesarea polipeptidelor și maturarea virală. Particulele virale rezultate sunt imature și neinfecțioase.

Rezistența virusului la medicament se instalează prin diferite mutații care determină modificarea proteazei virale.

**Fcin.**

Se absoarbe rapid după administrarea orală. Alimentele, mai ales bogate în grăsimi, scad absorbția. Se leagă 60 % de proteinele plasmatiche. Pătrunde în LCR.

Se metabolizează prin oxidare, N-acetilare, glucuronoconjugare și se elimină mai ales prin fecale. O mică parte se elimină urinar nemodificată și ca metaboliți.

**Ftox.**

- cristalurie prin precipitare în urină, se evită prin ingestie sporită de apă,
- creșterea bilirubinemiei indirecte,
- căderea părului, uscăciunea pielii, ragade la nivelul buzelor,
- tulburări gastrointestinale și nervos centrale,
- trombocitopenie, creșterea nivelului aminotransferazei serice.

**Fter.**

Infecții cu HIV la adult și copil în combinații favorabile cu zidovudina și lamivudina.

Este inductor enzimatic.

## LOPINAVIR

Este un inhibitor proteazic HIV peptidomimetic, asemănător structural cu ritonavir. Activ asupra HIV-1 și HIV-2. Când se administrează singur concentrația plasmatică este mică. Ea crește la asocierea cu ritonavirul, datorită inhibiției enzimatiche. Se metabolizează hepatic și se elimină prin fecale. Se utilizează în infecții HIV la adult și copil.

## NELFINAVIR

**Fdin.:** Este un inhibitor proteazic fără structură peptidică care acționează atât pe HIV-1, cât și pe HIV-2.

**Fcin.** Se absoarbe mai lent decât alți inhibitori proteazici HIV. Absorbția crește la asocierea cu alimentele. Se leagă 98% de proteine, mai ales de alfa1-acid glicoproteină. Se metabolizează hepatic prin citocrom P450. Se elimină în majoritate prin bilă și fecale. Unul din metaboliți este activ *in vitro*

**Fter.** Se administrează în infecția cu HIV la adult și copil. O combinație favorabilă o reprezintă asocierea nelfinavir, zidovudină, lamivudină.

**Ftox.** Ca efecte adverse se citează diaree, flatulență, uneori diabet, intoleranță la glucide, creșterea colesterolemiei etc.

**Interacțiuni medicamentoase** multiple, fiind un inductor și un inhibitor al CYP3A.

Rifampicina prin inducție enzimatică crește metabolismul nelfinavirului.

## RITONAVIR

**Fdin.:** Inhibitor peptidomimetic al proteazei virale cu mecanism, rezistența virusului, farmacocinetică asemănătoare grupei de medicamente.

Este un puternic inhibitor al izoenzimei CYP3A4 și co-administrarea cu saquinavir, indinavir, amprenavir și lopinavir crește concentrația plasmatică a acestora.

**Fter.:** Se utilizează în infecția HIV la adult și copil și s-au constatat efecte favorabile de supraviețuire în boala avansată. Are acțiuni favorabile în regimurile terapeutice cu doi inhibitori de protează.

**Ftox.**

- greață, diaree, anorexie, dureri abdominale, modificări ale gustului,
- parestezii periorale și periferice,
- creșteri ale aminotransferazei serice și hipertrigliceridemie.

**Interacțiuni, precauții:** Se evită asocierea cu amiodarona, propafenona, derivații de ergot, cisaprid, triazolam, midazolam, rifabutin etc deoarece prin inhibiția enzimatică le crește concentrația plasmatică și deci toxicitatea. Prezintă numeroase alte interacțiuni medicamentoase. Efavirenz, delavirdina, fluconazol etc. cresc nivelul plasmatic al ritonavirului. Inductorii enzimatici scad concentrația plasmatică a antiviroticului.

## SAQUINAVIR

**Fdin.** Este un analog peptidic de sinteză care inhibă activitatea HIV în celule infectate acut sau cronic.

**Mecanismul de acțiune** constă în blocarea proteazei HIV, cu împiedicarea desfacerii polipeptidelor virale precursore, consecutiv nu se mai pot forma proteinele virale funcționale. Rezistența se instalează relativ repede prin selectarea unor mutații cu modificări ale unor aminoacizi din componența proteinei specifice.

**Fcin.** Absorbția limitată și inactivarea la primul pasaj hepatic determină o biodisponibilitate redusă după administrarea orală a saquinavirului. Administrarea în capsule moi gelatinoase crește biodisponibilitatea. Dieta bogată în grăsimi crește absorbția medicamentului. Epurarea se face prin metabolizare, cu intervenția citocromului P450. Se elimină ca metaboliți pe cale biliară și fecale.

**Fter.**

Se administrează la bolnavii cu infecție HIV evolutivă. Se asociază cu analogi nucleozidici în bi- sau triterapie. Ritonavirul ameliorează farmacocinetica saquinavirului. Doze real eficiente sunt de 1200 mg saquinavir mesilat, în capsule moi gelatinoase la 8 ore.

**Ftox.**

- greață, vomă, diaree, disconfort abdominal, de intensitate moderată.

**Precauții, interacțiuni medicamentoase**

- nevirapina și efavirenz scad nivelul plasmatic al saquinavirului prin inducția enzimatică, pe când ritonavirul îl crește prin scăderea metabolizării la primul pasaj hepatic;
- nu se asociază cu alcaloizi din ergot, cisaprid (risc de aritmii), triazolam, midazolam (sedare prelungită) → scade clearance-ul acestor medicamente;
- rifampicina, fenobarbitalul și alți inductori enzimatici nu se asociază cu saquinavirul → reduc concentrația plasmatică a antiviralului.

În prezent sunt în testare patru noi tipuri de inhibitori ai proteazei: **tipranavir**, **fosamprenavir**, **atazanavir**, **mozenavir**.

## 7.5. INHIBITORI AI FUZIUNII VIRUS – CELULĂ ȚINTĂ

Reprezintă o nouă clasă de antivirale introdusă în clinică în 2003.

### ENFUVIRTIDA

**Fdin.** Inhibitoare a fuziunii HIV cu celula gazdă; este o peptidă sintetică cu 36 AA, corespunzătoare restului 127 – 162 al ectodomeniului viral gp41.

Interacțiunea glicoproteinei virale superficiale gp120 cu receptorul CD4 și apoi cu co-receptori specifici determină modificări conformaționale ale proiecțiilor anvelopei HIV. În final gp41 capătă configurația în triplu ac de păr, care mediază fuziunea.

Efuvirtida, peptidă sintetică, blochează acțiunea glicoproteinei virale gp41 de ancorare în membrana celulei țintă și de inițiere a fuziunii celor două învelișuri lipidice (viral și membrana celulară).

**Fter.** Se administrează de 2 ori pe zi în injecții s.c. și se recomandă în **infecții HIV cu tulpini multirezistente.**

**Ftox.:** Ca efecte adverse s-au citat:

- local – durere, eritem, noduli,
  - sistemic – vomă, greață, diaree, rash, eozinofilie, chisturi.
- Nu se cunosc efectele adverse pe termen lung.

## 8. ALTE ANTIVIRALE CU MECANISME ȘI UTILIZĂRI DIVERSE

### IMIQUIMOD

**Fter.:** Structural este 1-(2-metilpropil-1H-imidazol[4,5-c]quinolin-4-amină, un nou agent imunomodulator eficient în aplicare topică în condilomatoza acuminată.

**Fgraf.:** Crema cu imiquimod 5% are activitate antivirală prin inducerea locală a IFN alfa, beta și gama și a TNFalfa, cu reducerea dimensiunilor condiloamelor genitale. Se aplică crema de 3 ori pe săptămână, 16 săptămâni. Pot să apară eritem, escoriații, prurit și mai rar eroziuni și ulcerații.

### PLECONARIL

**Fdin.:** Structural este 3-(3',5'-dimetil-1-[[3-(3-metil-5-izoxazoli)propil]oxi]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol), un antiviral activ asupra picornavirusurilor și coronavirusurilor.

Pleconarilul se leagă la un por hidrofobic în capsida virală și inhibă atașarea virusului de celulă sau decapsidarea genomului. Inhibă în culturi enterovirusuri și rhinovirusuri.

**Fcin.:** Are o bună biodisponibilitate orală, cât și o bună penetrabilitate în SNC și la nivelul mucoasei nazale.

**Fter.:** Se administrează oral în meningite cu enterovirusuri, infecții cu rinovirusuri.

Studii clinice au arătat rezultate favorabile în meningoencefalită cronică cu enterovirusuri la pacienți cu agamaglobulinemie și în sepsis al nou născutului.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Bewley C.A., Louis J.M., Ghirlando R., Clore G.M. – Design of a novel peptide inhibitor of HIV fusion that disrupts the internal trimeric coiled – coil of gp41. *J. Biol. Chemistry*, 2002, 277 (16), 14238 – 14245
2. Bisceglie A.M., McHutchison J., Rice C.M. – New therapeutic strategies for hepatitis C. *Hepatology*, 2002, 35(1)
3. Cernescu C, Ruță Simona – Medicamente antivirale. Editura Univeritară "Carol Davila" București, 2003

4. Cross K. J., Burleigh L.M., Steinhauer D., A. – Mechanisms of cell entry by influenza virus. *Expert reviews in molecular medicine*, 2001, <http://www.ermm.cbcu.cam.ac.uk>
5. De Clercq E. – Antiviral drugs: current state of the art. *Journal of Clinical Virology*, 2001, 22, 73 – 89
6. De Clercq E. – Highlights in development of new antiviral agents. *Mini Reviews, Medicinal Chemistry*, 2002, 2, 163 – 175
7. De Clercq E. – New inhibitors of human cytomegalovirus (HCMV) on the horizon. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2003, 51, 1079 – 1083
8. Eckert D., Kim P.S. – Mechanism of viral membrane fusion and its inhibition. *Ann. Rev. Biochemistry*, 2001, 70, 777-811
9. Feld J., Lee J., Locarnini S. – New targets and possible new therapeutic approaches in the chemotherapy of chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2003, 38(3)
10. Hayden F.G. – Antimicrobial agents: Antiviral agents (Nonretroviral), in *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth ed., ed J. G. Hardman, L.E. Limbird, The McGraw – Hill Company Inc., 2001, pag. 1313 – 1349
11. International AIDS Society, USA. – Perspective Viral Binding and Fusion – The Next Targets in Antiretroviral Therapy. *Topics in HIV Medicine*, 2002, 10 (3), 3 – 8
12. Lau J.Y.N., Tam R., Liang T.J., Zhi Hong – Mechanism of action of ribavirin in combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology*, 2002, 35 (5)
13. McHutchison J.G., Patel J.G. – Future therapy of hepatitis C. *Hepatology*, 2002, part. 2, 36 (5)
14. Nechifor M. – Terapia antibacteriană, antifungică și antivirală în stomatologie. 2002, Ed. Glissanda, ISBN 973-99851-5-7
15. Oxford J.S., Novelli Patricia, et al. – New millennium antivirals against pandemic and epidemic influenza: the neuraminidase inhibitors. *Antiviral chemistry & Chemotherapy*, 2002, 13, 205 – 217
16. Raffanti S. P., Haas D. W. – Antimicrobial agents: antiretroviral agents, in *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth ed., ed J.G. Hardman, L.E. Limbird, The McGraw – Hill Company inc., 2001, pag. 1349 – 1381
17. Satrin S. – Antiviral agents. In *Basic & Clinical Pharmacology*, eighth edition, ed. by Bertram G. Katzung, 2001, McGraw-Hill Companies, pag. 833 – 845
18. Turpin J.A. – The next generation of HIV/AIDS drugs: novel and developmental antiHIV drugs and targets. *Expert. Rev. Anti-infect. Ther.* 2003, 1(1), 97 – 128.
19. Whittaker G.R. – Intracellular trafficking of influenza virus: clinical implications for molecular medicine. *Expert reviews in molecular medicine*, 2001.