

# Leczenie zakażeń wywołanych przez *Herpes simplex virus* typu 1 i 2 oraz *Varicella-zoster virus*

Treatment of infections caused by *Herpes simplex virus* type 1 and 2 and *Varicella-zoster virus*

Oliwia Jakubowicz, Ryszard Żaba, Magdalena Czarnecka-Operacz

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,  
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 4: 303–307

## Streszczenie

Wirusy z rodziny *Herpesviridae*, tj. HSV (*Herpes simplex virus*) typu 1 i 2 oraz VZV (*Varicella-zoster virus*), są jednymi z najbardziej rozpowszechnionych patogenów człowieka, których genom stanowi DNA. Dotychczas zidentyfikowano ponad 100 gatunków herpeswirusów, z których co najmniej 8 wywołuje zakażenia u ludzi. Na polskim rynku dostępnych jest wiele preparatów przeciwwirusowych. Największym problemem klinicznym są jednak zakażenia u chorych z obniżoną odpornością, u których często obserwuje się ciężki przebieg infekcji oraz oporność na leki. W artykule podjęto próbę przeglądu aktualnej wiedzy o wybranych lekach, ich mechanizmie działania przeciwwirusowego oraz potencjalnych działaniach niepożądanych. Przedstawiono ponadto schematy leczenia zakażeń wywołanych przez HSV-1, HSV-2 oraz VZV u chorych z prawidłową oraz obniżoną odpornością.

**Słowa kluczowe:** *Herpesviridae*, leki przeciwwirusowe, leczenie.

## Abstract

Herpes viruses, that is HSV (*Herpes simplex virus*) type 1 and 2 and also VZV (*Varicella-zoster virus*), are among the most common human pathogens whose genome consists of DNA. So far over 100 species of herpes viruses have been identified, of which at least 8 cause human infections. Several antiviral medications are available on the Polish pharmaceutical market. However, the most difficult problem is related to the group of immunocompromised patients with herpes virus infections, due to the severe course of the viral infection and frequent resistance to the available antiviral medications. This paper is a review of available updated knowledge concerning selected medications, their antiviral mechanism of action and potential adverse effects. Moreover, therapeutic schemes for infections caused by HSV-1, HSV-2 and VZV viruses as well as in immunocompetent and immunocompromised patients have been presented.

**Key words:** *Herpesviridae*, antiviral drugs, treatment.

## Wstęp

Herpeswirusy mają sferyczny kształt oraz wymiary rzędu 150–200 nm. Ich genom, który stanowi dwuniciowy, liniowy DNA (dsDNA), znajduje się w centralnej części i otoczony jest przez kapsyd o budowie ikosahedralnej, który składa się ze 162 kapsomerów. Pomiędzy kapsydem a osłonką umiejscowiona jest warstwa białek tegumentowych, natomiast zewnętrzną osłonką wirusa stanowi błona lipidowa, na której powierzchni znajdują się wypustki utworzone przez glikoproteiny wirusowe. Replikacja wirusowego DNA zachodzi w jądrze zakażonej komórki

gospodarza i bierze w tym udział wiele enzymów, z których kluczowe znaczenie ma polimeraza DNA. Po pierwotnym zakażeniu wirus przechodzi w fazę zakażenia latentnego i w tej postaci pozostaje w organizmie do końca życia gospodarza. Mała ekspresja białek wirusowych na powierzchni komórki, charakterystyczna dla zakażenia utajonego, stanowi ochronę przed rozpoznaniem i zniszczeniem przez układ immunologiczny.

Dotąd zidentyfikowano ponad 100 gatunków herpeswirusów, z których co najmniej 8 wywołuje zakażenia u ludzi. W zależności od tempa replikacji oraz rodzaju

---

**Adres do korespondencji:** lek. med. Oliwia Jakubowicz, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, e-mail: oliwia.jakubowicz@gmail.com

komórek, które zakażają, wyróżnia się trzy podrodziny:  $\alpha$ ,  $\beta$  oraz  $\gamma$  (tab. 1).

Mimo że na polskim rynku dostępnych jest wiele skutecznych preparatów, to nadal poszukuje się nowych, lepszych, wywołujących mniej działań niepożądanych, mających większe spektrum oraz siłę działania, a także lepszą dostępność biologiczną. Poważnym problemem są zakażenia u chorych z obniżoną odpornością, u których przebieg infekcji może być ciężki. Leczenie w tej grupie osób nie jest łatwe, gdyż często spotyka się zjawisko oporności na dostępne preparaty przeciwwirusowe [1–7].

### Wybrane leki przeciwwirusowe

Acyklowir (ACV) to syntetyczny analog deoksyguanozyny o zmodyfikowanej reszcie cukrowej, gdzie deoksyryboza została zastąpiona przez acykliczny łańcuch boczny. Za pomocą białka transportującego nukleozydy ACV jest wprowadzany do komórek, gdzie ulega przekształceniu przy udziale kinazy tymidynowej do pochodnej fosforanowej. Kinazy komórkowe przekształcają monofosforan w difosforan i następnie w trifosforan, który jest postacią aktywną leku. Wirusowa polimeraza wprowadza do łańcucha DNA zmodyfikowany nukleozyd, hamując tym samym jego dalsze wydłużanie. Dzieje się tak wskutek współzawodnictwa trifosforanu ACV z trifosforanem deoksyguanozyny podczas replikacji. Nie są one rozróżniane

przez enzym wycinający z łańcucha DNA błędnie wprowadzone nukleozydy, co w konsekwencji prowadzi do zakończenia syntezy łańcucha.

Lek ulega aktywacji głównie w komórkach zakażonych *Herpes simplex virus* (HSV), co sprawia, że stężenie aktywnych postaci ACV jest w tym miejscu 40–100 razy większe w porównaniu ze stężeniem w komórkach niezakażonych. Acyklowir wykazuje znaczną aktywność w hamowaniu replikacji HSV-1, nieco niższą wobec HSV-2 oraz *Varicella-zoster virus* (VZV), zdecydowanie mniejszą wobec innych herpeswirusów, takich jak cytomegalowirus (CMV) czy wirus Epsteina-Barr (EBV) [5, 8–11]. Podany w fazie objawów prodromalnych lub w pierwszych 24 godz. choroby znacząco przyspiesza gojenie zmian skórnych oraz łagodzi dolegliwości bólowe. Lek jest dostępny w formie doustnej, dożyłnej oraz w postaciach do stosowania miejscowego. Wchłanianie leku z przewodu pokarmowego na poziomie 1–20% oraz krótki okres półtrwania powodują konieczność częstego dawkowania. Acyklowir dobrze penetruje do tkanek, a jego stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi średnio połowę stężenia stwierdzanego w surowicy. Lek jest wydalany głównie przez nerki, dlatego dawki powinny być zmniejszone u chorych z nieprawidłową ich funkcją. Acyklowir należy do grupy leków mało toksycznych, pacjenci najczęściej skarżą się na bóle głowy oraz zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. W przebiegu leczenia mogą zdarzyć się również inne powikłania. Dotyczą one przede wszystkim osób odwodnionych lub z nieprawidłową funkcją nerek, u których podanie dużej dawki (> 5 mg/kg m.c.) drogą dożylną może prowadzić do krystalizacji leku w cewkach nerkowych, co przejawia się odwracalnym zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy. Sporadycznie spotyka się zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego w postaci drgawek lub utraty przytomności [4–6, 9, 10, 12].

Drugim lekiem często stosowanym w leczeniu zakażeń HSV jest walacyklowir (VACV). Jest on w rzeczywistości L-walalinowym estrem ACV, który w organizmie człowieka jest metabolizowany do ACV i L-waliny. Takie połączenie poprawiło lipofilność oraz biodostępność po podaniu doustnym, która jest 4-krotnie większa niż w przypadku samego ACV. Lek jest dostępny wyłącznie w postaci doustnej. Mechanizm działania oraz aktywność przeciwwirusowa VACV są takie same jak w przypadku ACV. Najczęstszym działaniem niepożądanym terapii VACV są bóle głowy, jednak długotrwałe podawanie dużych dawek (8 g/dobę) u osób z obniżoną odpornością może prowadzić do ciężkiej w skutkach mikroangiopatii zakrzepowej [5, 6, 9, 13].

Kolejnymi skutecznymi preparatami są pencyklowir oraz jego prekursor, czyli famcyklowir. Pencyklowir różni się od ACV obecnością mostka metylenowego przy acyklicznym fragmencie rybozy, natomiast famcyklowir jest estrem pencyklowiru, przekształcanym do niego na drodze deacetylacji w wątrobie oraz ścianie jelita. Mechanizm działania obu leków jest bardzo zbliżony do ACV i polega na hamowaniu replikacji DNA wirusa przez aktywną pochodną fosforano-

**Tab. 1.** Podrodziny  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$  oraz choroby przez nie wywołwane [1]

Podrodzina	Wirus	Objawy kliniczne
$\alpha$	HSV-1	opryszczka jamy ustnej, wargowa, mózgowia
	HSV-2	opryszczka narządów płciowych, noworodków
	VZV	ospa wietrzna, półpasiec
$\beta$	CMV	zakażenia noworodków, zespół mononukleozopodobny, zakażenia poprzeczkowe, zapalenie siatkówki i naczyńówki u osób z HIV lub AIDS
	HHV-6	rumień nagły, zapalenie płuc u osób z obniżoną odpornością
	HHV-7	rumień nagły, zapalenie wątroby, tępież różowy Gilberta, zespół mononukleozopodobny
$\gamma$	HHV-8	mięsak Kaposiego
	EBV	mononukleozą zakaźną, chłoniak Burkitta, rak jamy nosowo-gardłowej, leukoplakia włościana u osób z HIV lub AIDS, <i>leiomyosarcoma</i> u chorych z obniżoną odpornością, niektóre raki żołądka

wą. Biodostępność pencyklowiru podanego drogą doustną jest bardzo mała, natomiast zastosowany dożylnie jest szybko eliminowany przez nerki w postaci niezmienionej. Stosowany miejscowo nie przechodzi do surowicy, a u poływy leczonych może powodować objaw niepożądany w postaci rumienia. Badania kliniczne wskazały na taką samą skuteczność pencyklowiru jak ACV w leczeniu infekcji wywołanej VZV. Famcyklowir charakteryzuje się natomiast lepszą dostępnością biologiczną po podaniu doustnym (77%), a okres półtrwania leku w surowicy wynosi 2 godz. Pencyklowir stosuje się wyłącznie w miejscowej terapii zakażeń HSV-1 oraz HSV-2. Famcyklowir wykazuje aktywność wobec HSV-1, HSV-2 oraz VZV, ponadto skutecznie łagodzi nerwobóle [1, 5, 6, 13].

Skutecznym lekiem przeciwwirusowym jest również foskarnet. Jest on pochodną kwasu fosfonomrówkowego, która – w odróżnieniu od powyżej opisanych leków – nie wymaga do swojej aktywacji udziału kinaz. Mechanizm działania polega na zablokowaniu replikacji DNA wirusa, co następuje dzięki wiązaniu leku z receptorem pirofosforanu polimerazy DNA. W formie dożylniej foskarnet zaleca się w leczeniu acyklowiropornych zakażeń HSV u osób z obniżoną odpornością. Ponadto stosuje się go z powodzeniem w leczeniu zapalenia siatkówki o etiologii CMV oraz w terapii zakażeń CMV opornych na gancyklowir. Lek odznacza się dobrą penetracją przez barierę krew–płyn mózgowo-rdzeniowy. Wydalany jest głównie z moczem w postaci niezmienionej (80%). Do działań niepożądanych foskarnetu należą m.in. nefrotoksyczność,

zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego oraz zaburzenia elektrolitowe [5, 6, 9].

Do grupy leków przeciwwirusowych zalicza się również brywudynę. Jest ona analogiem tymidyny, który po wbudowaniu do DNA wirusa hamuje jego replikację. Lek wykazuje się skutecznością w leczeniu zakażeń wywołanych przez HSV-1 oraz VZV, przy czym aktywność przeciw VZV jest zdecydowanie większa w porównaniu z innymi lekami doustnymi, np. ACV, VACV czy famcyklowirem. Działaniami niepożądanymi brywudyny są m.in. zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego oraz bóle głowy [13].

Cydofowir jest analogiem monofosforanu nukleozydu, który do aktywności przeciwwirusowej nie wymaga pierwszego etapu fosforylacji. Lek skutecznie hamuje replikację wirusów, które nie mają kinazy tymidynowej. Cydofowir stosuje się w leczeniu zakażeń HSV opornych na ACV oraz foskarnet, a także w terapii zapalenia siatkówki spowodowanego CMV oraz zakażeń CMV opornych na gancyklowir i foskarnet. Lek wykazuje ponadto aktywność przeciwko VZV, EBV oraz innym wirusom. Dostępny jest w formie dożylniej oraz w postaciach do stosowania miejscowego. Początkowo podaje się go raz w tygodniu, a następnie co drugi tydzień. Jednym z działań niepożądanych leku jest jego nefrotoksyczność [5, 6, 9, 13].

### Leczenie zakażeń wirusem opryszczki zwykłej

Acyklowir jest lekiem z wyboru w leczeniu zakażeń wirusem opryszczki zwykłej u osób z prawidłową oraz

**Tab. 2.** Przykłady zalecanego dawkowania leków przeciwwirusowych w leczeniu zakażeń wirusem opryszczki zwykłej [1, 5–7, 9, 14, 15]

Wskazanie	Lek	Dawka	Czas terapii
pierwszy epizod	acyklowir	400 mg <i>p.o.</i> 3 razy dziennie lub 200 mg <i>p.o.</i> 5 razy dziennie lub 5 mg/kg <i>m.c. i.v.</i> co 8 godz.	5(7)–10 dni > 7 dni
	walacyklowir	500 mg–1 g <i>p.o.</i> 2 razy dziennie	7–10 dni
	famcyklowir	250 mg <i>p.o.</i> 3 razy dziennie	7–10 dni
nawrót	acyklowir	400 mg <i>p.o.</i> 3 razy dziennie lub 200 mg <i>p.o.</i> 5 razy dziennie lub 800 mg 2 razy dziennie	5 dni
	walacyklowir	500 mg <i>p.o.</i> 2 razy dziennie lub 1 g <i>p.o.</i> raz dziennie	3–5 dni 5 dni
	famcyklowir	125–250 mg <i>p.o.</i> 2 razy dziennie	5 dni
supresja	acyklowir	400 mg <i>p.o.</i> 2 razy dziennie	6–12 mies.
	walacyklowir	500 mg <i>p.o.</i> 2 razy dziennie lub 1 g <i>p.o.</i> raz dziennie	
	famcyklowir	125–250 mg <i>p.o.</i> 2 razy dziennie	
pacjenci leczenia immunosupresyjnie	acyklowir	5 mg/kg <i>m.c. i.v.</i> 3 razy dziennie (możliwość zamiany na 400 mg <i>p.o.</i> 5 razy dziennie lub 200–400 mg <i>p.o.</i> 4 razy dziennie)	1–2 tyg.
noworodki	acyklowir	10–15 mg/kg <i>m.c. i.v.</i> 3 razy dziennie	2–3 tyg.
zapalenie mózgu (dorośli)	acyklowir	10–15 mg <i>i.v.</i> co 8 godz.	2 tyg.

*p.o.* – doustnie (*per os*), *i.v.* – dożylnie (*infecto intravenosa*)

**Tab. 3.** Przykłady zalecanego dawkowania leków przeciwwirusowych w leczeniu zakażeń VZV [1, 7, 15]

Wskazanie	Lek	Dawka	Czas terapii [dni]
ospa wietrzna	acyklowir	dzieci 2-letnie i starsze – 20 mg/kg m.c. <i>p.o.</i> 4 razy dziennie dzieci z masą ciała powyżej 40 kg – jak u dorosłych dorośli – 800 mg <i>p.o.</i> 4 razy dziennie	5–7
półpasiec	acyklowir	800 mg <i>p.o.</i> 5 razy dziennie	7
	walacyklowir	1 g <i>p.o.</i> 3 razy dziennie	
	famcyklowir	250–500 mg <i>p.o.</i> 3 razy dziennie	
	brywudyna	125 mg <i>p.o.</i> raz dziennie	
pacjenci leczeni immunosupresyjnie	acyklowir	10 mg/kg m.c. <i>i.v.</i> 3 razy dziennie	7

*p.o.* – doustnie (*per os*), *i.v.* – dożylnie (*inietto intravenosa*)

obniżoną odpornością. Lek można stosować zarówno zewnętrznie, jak i ogólnoustrojowo. W celu osiągnięcia lepszych efektów terapię należy rozpoczynać jak najwcześniej, najlepiej w fazie objawów prodromalnych. U osób z obniżoną odpornością oraz w przypadku częstych nawrotów, poza leczeniem przeciwwirusowym, zaleca się unikanie czynników mogących spowodować reaktywację zakażenia. Alternatywą dla leczenia ACV jest VACV oraz famcyklowir, a u osób z upośledzoną odpornością foskarnet lub cydofowir. Zalecane dawki leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu zakażeń wirusem opryszczki zwykłej przedstawiono w tab. 2. [1, 5, 7, 14–16].

### Leczenie zakażeń wirusem ospy wietrznej i półpaśca

W przypadku ospy wietrznej o łagodnym przebiegu na ogół wystarczające jest leczenie objawowe. Terapię przeciwwirusową zaleca się natomiast w sytuacji zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkiego przebiegu choroby. Lekiem z wyboru jest ACV. Równie ważne jak w terapii zakażeń HSV-1 oraz HSV-2 jest wczesne włączenie leczenia (najlepiej w ciągu doby od pojawienia się wysypki). Zaleca się leczenie drogą doustną, ale chorzy z obniżoną odpornością powinni otrzymać lek dożylnie w warunkach szpitalnych. W przypadku oporności na ACV podaje się dożylnie foskarnet. W profilaktyce poekspozycyjnej z powodzeniem wykorzystuje się doustną postać ACV. Lek stosuje się przez tydzień, przy czym jego podawanie można rozpocząć do 9. dnia po ekspozycji.

Nowsze leki przeciwwirusowe znajdują zastosowanie w leczeniu półpaśca – poza ACV podaje się VACV, famcyklowir, a także brywudynę, w przypadku oporności na ACV dożylnie foskarnet. Leki te redukują nasilenie bólu, zmniejszają ryzyko wystąpienia neuralgii oraz przyspieszają gojenie zmian chorobowych. W leczeniu półpaśca stosuje się ponadto glikokortykosteroidy (zapobieganie neuralgii pochorobowej), leki przeciwdepresyjne i przeciwdrgawkowe oraz preparaty do stosowania miejscowego. Zale-

cane dawki preparatów stosowanych w zakażeniu VZV przedstawiono w tab. 3. [1, 5, 7, 14, 15].

### Podsumowanie

Największą grupą leków przeciwwirusowych są pochodne nukleozydów, które w zakażonej komórce ulegają przemianie do aktywnych postaci fosforanowych i w tej formie hamują replikację DNA wirusa. Acyklowir, będący przedstawicielem tej grupy, jest lekiem z wyboru i charakteryzuje się dużą skutecznością w zwalczaniu zakażeń HSV oraz VZV. Mimo małej toksyczności oraz dobrej tolerancji przez chorych, lek nie jest pozbawiony działań niepożądanych. Pozostałe opisane leki stanowią alternatywę dla ACV. Przy wyborze preparatu niewątpliwie ma znaczenie mechanizm, spektrum działania przeciwwirusowego, droga podania, częstość dawkowania oraz działania niepożądane.

### Piśmiennictwo

- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WH. Wirusy grupy opryszczki. Dermatologia. Tom I. Gliški W, Wolska H (red. wyd. pol.). Wydawnictwo Czelej, Lublin 2004; 59-73.
- Preiser W, Doerr HW, Vogel JU. Virology and epidemiology of oral herpesvirus infections. *Med Microbiol Immunol* 2003; 192: 133-6.
- Walkowiak B, Namysł J, Prokop J, Żaba R. Opryszczka narządów płciowych – klinika i epidemiologia. *Post Dermatol Alergol* 2007; 24: 194-201.
- Figlerowicz M. Wirusy opryszczki – przebieg kliniczny infekcji i terapia. *Przew Lek* 2005; 6: 96-103.
- Dziewiętkowski T, Rola A, Majewska A i wsp. Leki stosowane w leczeniu zakażeń herpeswirusami u ludzi. *Post Mikrobiol* 2007; 3: 211-21.
- Fatahzhadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 737-63.
- Vivier A. Wirusowe choroby skóry. Atlas dermatologii klinicznej. Majewski S (red. wyd. pol.). Urban & Partner. Wrocław 2002; 294-302.

8. Mahony WB, Domin BA, McConnell RT, Zimmerman TP. Acyclovir transport into human erythrocytes. *J Biol Chem* 1988; 263: 9285-91.
9. Volberding PA, Sande MA, Lange J, Greene WC. Management of Herpesvirus infections (Cytomegalovirus, Herpes Simplex Virus, and Varicella-Zoster Virus). *Global HIV/AIDS medicine*. Saunders Elsevier, China 2008; 447-61.
10. Figlerowicz M. Acyklowir w terapii przeciwwirusowej. *Przew Lek* 2003; 6: 110-4.
11. Elion GB. Mechanism of action and selectivity of acyclovir. *Am J Med* 1982; 73: 7-13.
12. Whitley RJ, Blum MR, Barton N, de Miranda P. Pharmacokinetics of acyclovir in humans following intravenous administration. *Am J Med* 1982; 73: 165-71.
13. Wiater E, Jędrzejczak WW. Nowe leki przeciwwirusowe. *Współcz Onkol* 2004; 8: 65-9.
14. Waugh SM, Pillay D, Carrington D, Carman WF. Antiviral prophylaxis and treatment (excluding HIV therapy). *J Clin Virol* 2002; 25: 241-66.
15. Lebowitz MG, Heymann WR, Berth-Jones J, Coulson I. Leczenie chorób skóry. Kaszuba A (red. wyd. pol.). Urban & Partner, Łódź 2007; 158-9.
16. Szramka B, Kowalczyk MJ, Żaba R. Szczepionka w profilaktyce i leczeniu zakażeń opryszczki. *Post Dermatol Alergol* 2008; 35: 235-238.