

Új gyógyszerek az antivirális terápiában

Szlávik János

NEW OPTIONS IN ANTIVIRAL THERAPY

There has been increasing attention all over the world focusing on the prevention and treatment of epidemics of viral origin. Some of the recent global viral epidemics (AIDS, Ebola, flu) poses enormous challenge for researchers with the need to develop new antiviral drugs. Significant progress has been made in the development of AIDS drugs and there are new possibilities in the treatment of infections caused by hepatitis, herpes, cytomegalovirus and respiratory syncytial virus, as well as for the effective prophylaxis and therapy of influenza.

antiviral therapy, hepatitis, AIDS, influenza, cytomegalovirus, respiratory syncytial virus, herpes, enterovirus, varicella zoster virus

Érkezett: 2001. január 29.
Elfogadva: 2001. március 14.

A fertőző betegségek között a vírusinfekciók a terápia szempontjából mindig kiemelt jelentőségűek. A napjainkban rendelkezésünkre álló antivirális gyógyszerek többsége nem 100%-os hatékonyságú, drága és csak a fejlett országok lakói számára hozzáférhető. Ugyanakkor az újkor legpusztítóbb, legfélelmetesebb, vírus eredetű járványa, az AIDS, valamint a hepatitis B-vírus okozta

Világszerte egyre nagyobb figyelmet fordítanak az emberiséget érintő, vírus eredetű járványok megelőzésére és kezelésére. Egy-egy újabban felismert vagy világméretű pandémiát létrehozó vírusfertőzés (AIDS, ebola, influenza) óriási kihívást jelent a kutatók számára, és új típusú vírusellenes szerek kifejlesztését teszi szükségessé. Napjainkban jelentős előrelépés tapasztalható az AIDS-ellenes gyógyszerek fejlesztése terén, de újabb lehetőségek nyílnak a hepatitis-, a herpesz-, a cytomegalovírus és a respiratorikus syncytialis vírus okozta fertőzések kezelésében, valamint az influenza hatékony profilaxisára és terápiájára is.

antivirális terápia, hepatitis, AIDS, influenza, cytomegalovirus, respiratory syncytial vírus, herpeszvírus, enterovírus, varicella-zoster vírus

DR. SZLÁVIK JÁNOS (levelező szerző/correspondent): Fővárosi Szent László Kórház, V. Fertőző Belgyógyászati Osztály/V. Department of Internal Medicine, Szent László Hospital, Budapest, H-1097 Budapest, Gyáli út 5-7.

krónikus fertőzések nagyrészt a szegény, fejlődő országok lakóit érintik. A fejlett országokban a vírusellenes gyógyszerkutatások terén jelentős előrelépés az influenza megelőzésében és kezelésében, illetve az immunológiailag károsodott személyek infekcióinak terápiáját illetően észlelhető, de a krónikus, vírus eredetű hepatitisben szenvedő betegek életkilátásai is sokat javultak.

Hepatitisvírus elleni szerek

A Föld lakosságának 5%-a veszélyeztetett a hepatitis B-vírus- (HBV-) fertőzés következtében létrejövő cirrhosis és májrák szempontjából. Újabban az interferonok és néhány nukleozidanalóg szer szelektíven hatékonynak bizonyult a HBV-fertőzés ellen. A nukleotidanalógok között az adefovir-dipivoxil, a famciklovir és a lamivudin már a mindennapi klinikai gyakorlatban is elérhetőek (1). Bizonyos rizikófaktorok (intravénás kábítószer élvezők, a fejlődő országokban ellenőrizetlen vérvérvétel) miatt folyamatosan növekszik a világon a hepatitis C-vírussal (HCV) fertőzöttek aránya, kezelésük mind szakmailag, mind anyagilag nagy kihívást jelent az egészségügy számára.

Interferonok

Az α -interferonoknak (IFN- α) nincs direkt virocid vagy virosztatikus hatása, a célsejtekben olyan változásokat hoznak létre, hogy azok jobban ellenállnak a vírusok hatásának. Specifikus membránreceptorokon keresztül többféle enzim aktivitásának a fokozódását váltják ki. Hatásukra a sejten belül proteinek képződnek, amelyek gátolják az RNS-szintézist, elősegítik a vírus-DNS-t hasító enzim kialakulását, messenger-RNS-gátlást hoznak létre, és oly módon változtatják meg a sejtmembránt, hogy az megakadályozza a replikálódott virionok kiszabadulását. Az α -interferonok hatékonyak a papillomavírusok, a humán herpeszvírus-8 (HHV-8), a HBV és a HCV ellen is.

Az α -interferont 1992 óta alkalmazzák a vírusos májgyulladások kezelésére; a krónikus hepatitis B-fertőzöttek egy jelentős csoportjában képesek javulást létrehozni. Hatása egyrészt antivirális, másrészt immunmoduláns. A négy hónapos kezelés a betegek 30–40%-ánál virológiai választ vált ki, csökken a szérumban HBV-DNS-expresszió, normalizálódik a szérumban GPT-szintje, eltűnik a HBeAg. Három-hat hónap alatt a betegek 15–20%-ánál észlelhető szerokonverzió HBeAg-pozitivitásból anti-HBeAg-pozitivára. A standard terápia napi ötmillió egység IFN- α , vagy heti 3×9 –10 millió egység interferon subcutan alkalmazása. Mindamellett az interferonkezelés drága, a mellékhatások elég gyakoriak [influenzaszerű tünetek, láz, fejfájás, ízületi és izomfájdalmak, fáradtság, granulocytopenia és thrombocytopenia, alopecia, súlyvesztés, pajzsmirigy-diszfunkció, akut pszichiátriai tünetek (depresszió) fordulnak elő]. A mellékhatások szinte mindig dózis-

függőek, aránylag gyakran vezetnek a kezelés megszakításához.

Az α -interferonok nem minden HBV-fertőzött betegnél eredményeznek javulást. Hatékonyabbak, ha a HBV-DNS-szint alacsony, a szérumban az aminotranszferáz-szintek magasak, ha a szövettani kép aktív gyulladásra utal. Jobb prognózis várható immunszuppresszió hiánya, valamint női nem esetén, továbbá az anamnézisben szereplő akut, rövid ideje fennálló, icterussal járó hepatitis, rövid ideje fennálló hepatitis, HBeAg-pozitivitás és horizontális átvitel fennállása esetén (2). Azoknál a betegeknél, akiknél a fenti ismérvek nem állnak fenn, a terápiás válasz 5%-nál kevesebb.

HCV okozta krónikus hepatitisben a ribavirin és az α -2b-interferon kombinációja a kezelés 24. hetében a betegek 31–35%-ánál vált ki virológiai választ, míg a 48. héten 38–43%-uknál (3). A 12 hónapot meghaladó terápia további jótékony hatása már nem figyelhető meg a 2-es és 3-as genotípusba tartozó törzseknél, míg a 4-es, 5-ös és 6-os törzseknél is szerényebb eredmények érhetők el, bár itt lényegesen alacsonyabb a betegszám. Mindazonáltal a kombinációs terápia komolyabb mellékhatásokat okoz. A kezelést az esetek körülbelül 20%-ánál kell felfüggeszteni átlatlanság, depresszió, ingerlékenység vagy anaemia kialakulása miatt.

A kombinációs terápia hasznos, de nem a végső megoldás: a kezelés szuboptimális az 1-es genotípusú vírusoknál abban az esetben, ha magas a vérben a vírusrészlet (viral load), és 12 hónap elteltével már csak a betegek kis részénél figyelhető meg virológiai válasz. Akiknél a korábbi interferon-monoterápia nem válik be, a kombinációs kezeléstől mindössze 10–15%-uknál várható eredmény (4).

Az 1-es genotípusú vírus okozta fertőzéseket 12 hónapig kell kezelni, a 2-es és 3-as genotípusok esetében elegendő lehet a hat hónapos terápia. Az 1-es genotípusú, alacsony vírusrészlettel rendelkező betegek kezelése is elegendő lehet fél évig.

Pegilált interferon- α

Pegilált interferon- α (PEG IFN- α) esetén a pegilálással létrehozott kémiai változás megnövelte az IFN- α félélet-idejét a plazmában, valamint az elimináció idejét, így lehetővé vált a heti egyszeri adagolás is. Antivirális hatása is erősebb, HCV-pozitív cirrhotikus betegeknél heti 180 μ g-ot adva 29%-uknál hozott létre tartós választ, ellentétben az α -2b-interferonnal kezelték 6%-ával. Nem 1-es genotípusú HCV-fertőzött krónikus hepatitises betegek 53%-a reagált a 48 hetes terápiára (3).

Ribavirin

A ribavirin purinnukleozid- (guanozin-) analóg immunmoduláns hatással rendelkezik, amely növeli az 1-es típusú citokinek (interleukin-2, γ -interferon) produkcióját, ugyanakkor a 2-es típusú citokinekét (interleukin-4) csökkenti. HCV okozta krónikus hepatitisben szenvedő betegeknél napi 1000-1200 mg-os dózisban, α -interferonnal kombinálva, 6–12 hónap elteltével csökkenti a vírusreplikációt és javítja a májfunkciót jelző enzimértékeket. Az amantadin hozzáadása az előzőekhez újabb lehetőségeket jelenthet a HCV-fertőzés kezelésében. Állatkísérletekben teratogén, mutagén és embriotoxikus, ezért terhességben tilos az alkalmazása, a kezelés ideje alatt és az azt követő hat hónapban a férfiaknak és nőknek egyaránt hatékony kontracepciót kell alkalmazni. Intravénás alkalmazás során dózisdependens anaemiát okoz. Szérumbilirubinszint- és húgysavszint-emelkedés, hányinger, fejfájás és letargia a ritkábban előforduló mellékhatásai.

Lamivudin

1998 decemberében mint az első nukleozidanalógot törzskönyvezték a krónikus HBV-fertőzések kezelésére. Gátolja a vírus reverz-transzkriptáz enzimjét, és terminálja a provírus-DNS-láncot. Már a lamivudin-monoterápia (naponta 100 mg orálsan) is csökkentette a HBV-DNS mennyiségét, normalizálta a szérumszintjét, és a betegek 60–70%-ánál észleltek szövettani javulást, bár a hatás csak átmenetinek bizonyult. Fontos, hogy a szer nagyon jól tolerálható, orálsan gyorsan és jól szívódik fel, a veséken át nagyrészt változatlan formában ürül. 18 hónap alatt a kezelték 38%-ánál eltűnik a HBeAg, a betegek 17–20%-ánál egy év alatt, 27%-ánál két év alatt következik be szerokonverzió anti-HBeAg-re. Az 52 hetes kezelést követően a betegek kétharmada mutatott komplett választ. A kezelés felfüggesztése után a vírusreplikáció aránylag hamar, egy-három hónapon belül visszatér. A betegek 2%-a válik HbsAg-negatívvá. A betegek 52–56%-ánál 2 ponttal javul a Knodell-index. A mellékhatások csekélyek, amiláz- és kreatin-foszfokináz-emelkedés (17%), anorexia, hányinger, hányás, anaemia, leukopenia és perifériás neuropathia fordulhat elő (5). Az interferon és a lamivudin együttese csak csekély előnnyel jár. A kezelés során az esetek 14–32%-ában alakulnak ki egy év alatt rezisztens törzsek (YMDD-mutáció), a második év végére ez a szám már 40%-ra emelkedik. Reményt keltő a szervátültetés előtti és utáni profilaktikus

lamivudinkezelés, amely javítja a májtranszplantáció eredményességét, megelőzi a súlyos megbetegedéseket (6).

Famciklovir

A famciklovir és az aktív forma, a penciklovir egy guanozinanalóg, strukturálisan a ganciklovirhoz hasonló, aktív a HBV ellen, de ellene szól az ára, valamint az, hogy naponta háromszor kell adni, és aránylag alacsony a szerokonverzió aránya. Az esetek 80%-ában a napi 3×500 mg adagban alkalmazott famciklovir a betegek 80%-ánál szignifikánsan csökkenti a szérumban a HBV-DNS szintjét, azonban a betegeknek csak 25%-a marad tartósan HBV-DNS-negatív. A betegek 80%-ánál a szérumszintje normalizálódik, 15%-uknál következik be szerokonverzió anti-HBeAg-pozitívra. A legtöbb klinikai adat a máj- és csontvelőtranszplantált betegek profilaxisával függ össze. Jól tolerálható, de rezisztencia is előfordul. A klinikai vizsgálatokban a lamivudinnál kevésbé hatékony, de azzal kombinációban adva sokkal jobb eredmény érhető el, mint a lamivudinnal önmagában (7).

Lobukavir

A lobukavir (R-BHCG) guanozinanalóg, csökkenti a HBV-DNS koncentrációját (DNS-polimeráz inhibitor), bár a DNS-szintek a kezelést követő négy héten belül a kiindulási értékre emelkedtek. Az R-BHCG dózisa napi $2-4 \times 200$ mg naponta, per os. A mellékhatások között enyhe anorexia, szédülés és hasi fájdalom szerepelt. A fázis III. vizsgálatok az állatoknál észlelt toxicitás (vaginalis malignitások) miatt elakadtak (2).

Adefovir-dipivoxil

Az adefovir-dipivoxil (BisPomPMEA) a 9-/2-(foszfonometoxil)etil/adenin orális előanyaga, adeninnukleotid. Gyenge a biológiai hasznosulása, alacsony a celluláris felvétele. Fázis I-II. vizsgálatokban, napi 5–30 mg dózisban megfelelően csökkenti a HBV-DNS mennyiségét (50–97%), a fázis III. klinikai vizsgálatok még folynak. Alkalmazása során a betegek 20–27%-ánál alakul ki szerokonverzió. Leggyakoribb mellékhatása a vesetoxicitás: proximális renális tubularis diszfunkciót okoz, amely dóziszfüggő, de szinte minden esetben reverzibilis. Lamivudin- vagy famciklovirrezisztens törzsek in vitro még érzékenyek maradhatnak adefovirra, viszont adefovir-

rezisztens törzseket a 24 hetes kezelés végén sem találtak (2, 7). Immunszupprimált személyeknél megakadályozhatja vagy gyógyíthatja a herpeszvírusok által okozott kórképeket is (8). Csökkenti az L-karnitin-szintet, ezért a gyártók napi 500 mg L-karnitin-szupplementációt tartanak indokoltnak.

Emtricitabin

Az emtricitabinnek (5-fluoro-tiacitidin, FTC, con-viracil) kiváló a biológiai hasznosulása (60–90%), a vizeletben változatlan formában ürül. Jól tolerálható; jelentősen csökkenti a vérben a HCV mennyiségét (7).

Entekavir

Az entekavir (BMS-200475) herpesz- és hepadnavírus elleni szer. Jelenleg a klinikai fázis I-II. vizsgálatok folynak. Mellékhatásként fejfájás, szédülés, fotofóbia, neurotoxicitás jelentkezhet.

Influenza elleni szerek

Az influenza világszerte előforduló akut, lázzal járó légúti megbetegedés, amelyet az influenzavírus A, B és C szerotípusa okoz. Típusos járvány esetén a lakosság 5–40%-a is megfertőződhet, de komoly veszélyt elsősorban a rizikócsoportokra, idős emberekre, nagyon fiatalokra vagy krónikus cardiopulmonalis megbetegedésben, illetve cukorbetegségben szenvedőkre jelent. A légúti vírusfertőzések új terápiás lehetőségei utat nyitottak a diagnosztika fejlődésének is, és a szövetkultúrától a modern molekuláris biológiai módszerekig számos lehetőséggel élhetünk, hogy elkerüljük a felesleges antimikrobás kezelést.

Jelenleg a trivalens, inaktivált influenzavakcina a leghatékonyabb módszer epidémia idején a betegség megelőzésére. Az amantadin és a rimantadin az influenza A vírust gátolja. A neuraminidázinhibitorok az influenza A és B vírusok replikációját egyaránt gátolják, hasznosak a súlyos fertőzések kezelésében, és csökkentik a komplikációk előfordulásának valószínűségét (9).

Amantadin, rimantadin

Mindkét szer (hasonló mechanizmussal) az influenza A vírus replikációs folyamatát gátolja. Prevencióra és kezelésre is alkalmasak, de nem hatnak az influenza B vírusra.

A profilaxis hatékonysága hozzávetőleg 50%-os; a fertőzés súlyosságát csökkenthetik; összességében a betegség klinikailag manifeszt formáját az esetek 70–90%-ában megakadályozzák. Hatékonyak a fiatal, egészséges embereknek, amennyiben a gyógyszereket az első 48 órában alkalmazzuk.

Mindkét szer csökkenti a betegség súlyosságát, általában egy nappal megrövidítik a lefolyás idejét, de nem bizonyított, hogy megelőznék a szövődményeket. A profilaxis hatékonysága vetekszik az inaktivált vakcináéval.

A rimantadin 75%-ban a májban metabolizálódik, az amantadin változatlan formában, glomerularis filtrációval és tubularis exkrécióval ürül a vesén át. Mindkét szer okozhat központi idegrendszeri és gastrointestinalis reakciókat, bár a rimantadinnak kevesebb a mellékhatása. Az amantadin catecholaminfelszabadulást okoz; eliminálódási módja miatt főleg idős embereknek gyakoriak a központi idegrendszeri mellékhatások [ingerlékenység, depresszió, koncentrációzavarok, fénykerülés (10–15%-ban); súlyosabb esetben delírium, hallucinációk, görcsök jelentkezhetnek] (10). A gastrointestinalis mellékhatások között hányinger, hasfájás, hányás szerepel, anorexia a betegek 3%-ánál fordul elő.

Mindkét szerrel szemben rendkívül gyorsan fejlődik ki antivirális rezisztencia (gyakori a keresztrezisztencia), de ennek kialakulása esetén sem hosszabb a betegség lefolyása, és nincsen reaktiváció sem. A rezisztens vírus átadható más embereknek; ennek klinikai jelentősége egyelőre nem ismert, mert a rezisztens és a nem rezisztens vírus okozta infekciók lefolyása azonos. Profilaxis céljából mindkét szer adható felnőtteknek és gyermekeknek, de kezelés céljából gyermekeknek csak az amantadin javasolható (11).

Mindkét szerből csak orális kisserelés létezik; adagja 2×100 mg, gyermekek tízéves korig 5 mg/ttkg/nap dózist kapnak, két részletben. 64 évesnél idősebb embereknek csak napi 100 mg amantadin adandó.

Zanamivir, ozeltamivir

Az utóbbi években mellékhatásoktól mentes, rezisztenciamentes, influenza A és B vírus ellen is hatékony gyógyszer-csoportot fejlesztettek ki: a neuraminidázgátlókat. A zanamivir hétévesnél idősebeknél alkalmazható, akiknél az akut klinikai tünetek legfeljebb két napja jelentkeztek. Az ozeltamivir jól szívódik fel, viszonylag hosszú felezési ideje napi kétszeri adagolást tesz lehetővé. Az ozeltamivir hivatalosan 18 éves kor felett adható, de már folya-

matban van az engedélyeztetés, hogy egyéves kortól adható legyen. Általában a betegség lefolyását egymásfél nappal rövidítik meg, de sokkal látványosabb hatékonyságuk a súlyos esetekben és azoknál, akik a gyógyszert a betegség első napján kezdik el szedni. Szignifikánsan csökkentik a szövődmények (otitis, sinusitis, purulens bronchitis) és az antibiotikum-használat gyakoriságát.

Egészséges személyeknél mindkét szer rendkívül jól alkalmazható profilaxisra a fertőzés (30–50%) és a betegség (70–90%) megelőzésére. Családtagok között 80–90%-ban megakadályozza a betegség átvitelét.

Egészséges személyeknél a zanamivir inhalációban és intranasalisán is alkalmazható az influenza profilaxisára; speciális inhalálóval napi 2×10 mg-os dózisban, öt napig, asthmásoknak is adható. Az optimális válasz akkor érhető el, ha a szert a tünetek kezdetétől számított 30 órán belül kezdik el alkalmazni; 48 óra elteltével hatása már megkérdőjelezhető (12).

Az ozeltamivirt a legtöbb beteg jól tolerálja, de néhány százalékos gyakorisággal hányingert, hányást okozhat. Klinikai vizsgálatok adatai szerint mind profilaktikus, mind terápiás célból hatékonyan és biztonságosan adható. Az ajánlott adag napi 2×75 mg öt napon keresztül, oralisán. Csökkent kreatininclearance (10–30 ml/perc) esetén 75 mg adása javasolt, naponta egyszer. A kezelést a tünetek kezdetét követő 40 órán belül meg kell kezdeni (13). A kezelt betegek 1%-ánál lép fel rezisztencia az ozeltamivirral szemben, míg a zanamivirre egészséges populációban rezisztenciát még nem észleltek (11).

HIV-AIDS elleni szerek

Nukleozid reverz-transzkriptáz gátló szerek

A nukleozid reverz-transzkriptáz gátló szerek (NRTI-k) a legrégebben alkalmazott HIV-AIDS elleni szerek, a vírus reverz-transzkriptáz enzimjét gátolják. Ma már csak egymással vagy más típusú vírusellenes szerekkel kombinálva alkalmazzák őket.

Zidovudin

Az első igazán hatékony HIV-ellenes szert eleinte monoterápiában alkalmazták. Ma már kizárólag kombinációban adják, napi 3×200 mg-os adagban. Leggyakoribb mellékhatásként csontvelő-szuppresszió, anaemia, neutropenia, hányás, hányinger, izomfájdalom, álmatlanság, fejfájás jelentkezhet (14).

Didanozin

Az egyetlen NRTI, amelynek felszívódását nagymértékben befolyásolja az étkezés. 1991 óta alkalmazzák a klinikumban (általában napi 1×400 mg adagban). Ha a beteg étkezést követően két órán belül veszi be, felszívódása 55%-kal csökken, ezért szigorúan éhgyomorra vagy étkezést követően két óra múlva kell adagolni. A tableta jelentős magnéziumtartalma miatt gastrointestinalis mellékhatásokat, elsősorban hasmenést okoz (15–20%-ban). A szer 60%-a változatlan formában ürül a vesén át, kisebb részben a májban metabolizálódik. Súlyosabb mellékhatásként perifériás neuropathia, illetve pancreatitis alakulhat ki (15).

Zalcitabin

Ma már kevésbé használatos gyógyszer, mert adagolása kényelmetlen ($3 \times 0,75$ mg), gyakran lép fel rezisztencia és mellékhatás; mindemellett egyes betegeknél hosszú éveken keresztül kiváló klinikai hatékonysággal alkalmazzák. A betegek 23%-ánál perifériás neuropathia jelentkezett. Stomatitis ulcerosa és (az NRTI-kre nem jellemző módon) kiütés is előfordulhat. Elsősorban a veséken át ürül, ezért dózisát veseelégtelenségben csökkenteni kell.

Stavudin

Napjainkban elterjedőben lévő antiretrovirális szer (adagja napi 2×20 –40 mg). Strukturálisan a zidovudinhoz hasonlít, mellékhatásspektruma azonban különböző. Legfontosabb mellékhatása a perifériás neuropathia, ez dóziszfüggő, típusosan az alsó végtagokon égő, szűrő, nemritkán fájdalmas érzés formájában jelentkezik, különösen az éjszakai órákban. A neuropathia a gyógyszer abbahagyása után csak egy–kilenc héttel szűnik meg teljesen.

Lamivudin

Legtöbbször a zidovudinnal vagy a stavudinnal kombinálják, napi 2×150 mg-os adagban. Viszonylag kevés a mellékhatása, jól tolerálható szer. Leggyakrabban hasmenést, gyengeséget, fejfájást és alvászavart jeleznek a betegek. Elsősorban a veséken át választódik ki.

Abacavir

Az abacavir egy új, guaninbázisú NRTI, 1998 októberében hozták forgalomba. Hármaskombináció NRTI részeként kiváló hatékonyságú. Napi adagja 2×300 mg. A gyógyszer-interakciók ritkák, mert nem

metabolizálódik a citokróm P-450 izoenzimen. A klinikai vizsgálatok során fáradtságot, astheniát, kiütést, fejfájást, hányingert, hányást és hasmenést észleltek.

A betegek 3-5%-ánál az első hat hétben hiperszenzitív reakciók alakulhatnak ki (láz, kiütés, lymphadenopathia, nyálkahártya-laesio formájában) (15).

Nem nukleozid reverz-transzkriptázt gátló szerek

Nevirapin

Előnyös a farmakokinetikai profilja, kényelmes az adagolása, kiváló a biológiai hasznosulása, jó a központi idegrendszeri penetrációja és hosszú a felezési ideje. Saját metabolizmusát indukálja, ezért az első két hétben a dózis felét kell adni. Nagyon jól tolerálható, az egyetlen komolyabb mellékhatása a bőrkiütés, amely aránylag gyakran vezethet a kezelés megszakításához. Emelheti a májfunkciót tükröző enzimértékeket, fejfájást, hasmenést és hányingert okozhat; ezek a mellékhatások inkább a kezelés kezdetén jelentkeznek, néhány hét alatt elmúlhatnak.

Delavirdin

A delavirdinnek is kiváló a biológiai hasznosulása, étkezéstől függetlenül szedhető. Mindazonáltal rosszul penetrál a központi idegrendszerbe, gátolja a citokróm P-450 3A4 izoenzimjét. A viszonylag nagy mennyiségű tablettát napi háromszor kell alkalmazni (3×400 mg, napi 12 tablettát). A betegek 18%-ánál kiütést, 7%-ánál hányingert, 4%-ánál hasmenést, 6%-ánál fejfájást okoz. Alkalmazásának második hetében típusos maculopapulosus kiütések jelentkeznek, és (ellentétben a nevirapinnal) általában nem teszik szükségessé a kezelés megszakítását. Metabolizációja miatt sok gyógyszerrel számíthatunk interakcióra.

Efavirenz

Nagyon jól szívódik fel, nincs étrendi megszorítás; felezési ideje napi egyszeri adagolást (1×600 mg este) tesz lehetővé. Leggyakrabban központi idegrendszeri mellékhatásokat okoz: szédülés, zavartság, gondolkodási zavarok, a koncentrációképesség csökkenése, agitáció, hallucináció, eufória, rémálmok. A zavarok az első néhány napon jelentkeznek és többnyire kettő–négy hét alatt megszűnnek. Bőrkiütés a betegek 10%-ánál jelentkezik (15).

Proteázinhibitorok

A proteázinhibitorokat (PI-k) a hatékony víruszsuppresszió elérése céljából NRTI és/vagy nem nukleozid reverz-transzkriptázt gátló szerekkel (NNRTI-k) kombinálva alkalmazzák. A csoport valamennyi tagjára jellemzőek a hosszas kezelés során szinte minden betegnél jelentkező metabolikus mellékhatások (hyperglykaemia, diabetes mellitus, hyperlipidaemia, a test zsírszöveteloszlásának megváltozása).

Saquinavir

Az első proteázinhibitor, 1995 novemberében kezdtek el alkalmazni. A kezdeti kiszerelési formulát újabb követte, de a mellékhatások spektruma és az alacsony biológiai hasznosulás alig változott, emiatt nagy mennyiségű kapszulát kell zsíros ételekkel elfogyasztani (3×600 mg saquinavir, 3×1200 mg lágyszövetin saquinavir kapszula).

A leggyakoribb mellékhatások gastrointesztinálisak (20-25%-ban hányinger, hányás, hasi puffadás, dyspepsia, hasmenés észlelhető). A gyógyszer-interakciók aránylag ritkák.

Indinavir

Az egyik legjobban tolerálható proteázinhibitor. Napi dózisa általában 3×800 mg, bár egyre inkább terjed a napi 2×800 mg indinavir és 2×100 mg ritonavir kombinációja; ez az adagolás sokkal kényelmesebb, s biztosítja a hatékony szérumszintet. A kezelés legfontosabb mellékhatása a veseképződés, amelynek hátterében az áll, hogy a gyógyszer a húgyutakban kikristályosodik. Dysuria és haemolyticus anaemia ritkábban fordul elő. A betegek figyelmét fel kell hívni a jelentős folyadékfogyasztásra.

Ritonavir

Kiváló klinikai hatékonyságú proteázinhibitor. Az ajánlott dózist alkalmazva (2×600 mg) nagyon gyakoriak a mellékhatások. Hányinger (23–46%), hányás (13–22%), hasmenés, fejfájás, szédülés, száj körüli zsibbadás, anorexia, ízérzésvizsgálatok észlelhető leggyakrabban. A kellemetlen reakciók az ajánlott dózis fokozatos elérésével mérsékelhetők. Újabban sokszor kombinálják más proteázinhibitorral (indinavir, saquinavir), napi 2×100 mg-os dózisban.

Nagyon sok gyógyszer-interakcióval kell számolni, ezekre a betegek figyelmét szigorúan fel kell hívni.

Nelfinavir

A szokásos adagban (napi 3×750 mg) általában jól tolerálható, a betegek 14–32%-ánál hasmenést okoz, egyéb mellékhatás ritka. A citokróm P-450 3A enzimjét gátolja, ezért gyakoriak a gyógyszerkölsönhatások.

Amprenavir

A legújabban kifejlesztett proteázinhibitort 1999 februárjában vezették be a klinikai gyakorlatba. Mellékhatásként kiütés, hasi panaszok, fáradtság, fejfájás, paraesthesia jelentkezhethet, de ezek a panaszok a kezelés második hete után többnyire alábbhagynak (15).

Cytomegalovirus elleni szerek

Ganciklovir

A ganciklovir a guanin aciklusos nukleozidanalógja. Elsősorban a cytomegalovirus replikációját gátolja; a herpeszvírusokra és a varicella-zoster vírusra (VZV) sokkal kevésbé hat. A humán herpeszvírus-6 (HHV-6) szaporodását szintén gátolja, bár a többi vírusellenes szerhez hasonlóan hatása csak virostaticus.

Leggyakoribb mellékhatása a csontvelő-szuppresszió; főleg intravénás alkalmazás során gyakran alakul ki neutropenia. A hosszas per os terápia alatt inkább thrombocytopenia és anaemia észlelhető. A neutropenia a kezelés második hetében alakul ki, de a dózis csökkentése vagy a kezelés abbahagyása esetén reverzibilis. A mellékhatások AIDS-stádiumban sokkal gyakrabban alakulnak ki, mint például szervtranszplantáltaknál.

A ganciklovir hozzáférhető intravénás, orális, valamint intravitrealis implantátum formájában. Törzskönyvezett gyógyszer az immunológiailag károsodott személyek CMV-retinitisének kezelésére (használható még oesophagitis, gastritis, colitis és hepatitis esetén), valamint szervtranszplantáltak és előrehaladott HIV/AIDS betegek generalizált CMV-fertőzésének megelőzésére. Az orális forma prevencióra alkalmas, valamint az indukciós kezelést követően fenntartó terápiaként, az intravénás kezelés alternatívjaként. Intravitrealis ganciklovir kizárólag HIV/AIDS-hez társuló CMV-retinitisben alkalmazható (16).

CMV-retinitisben két-három hétig adott napi 2×5 mg/ttkg ganciklovir 85–95%-ban gyógyítja vagy stabilizálja a betegséget. Fenntartó kezelésként intravénásan napi 5 mg/ttkg vagy heti öt alkalom-

mal 6 mg/ttkg ganciklovir adandó, esetleg orálisan napi 3×1000 mg.

Szervtranszplantáltaknál a ganciklovir preventív alkalmazása 3–16%-ban csökkentette a betegség kialakulását a placebóval kezeltéknél észlelt 43%-kal szemben (17). A csontvelőtranszplantáltaknál kialakuló CMV-retinitis esetén a korábbi 85%-os letalitást ganciklovir és nagy dózisú immunglobulin kombinációjával 30–50%-ra sikerült csökkenteni (18).

Cidofovir

Aciklusos nukleozidfoszfonát-derivátum; igen hatékony HSV-1 és HSV-2, varicella-zoster vírus, Epstein-Barr-vírus és cytomegalovirus ellen is. AIDS-betegek CMV-retinitisének kezelésére azokban az esetekben alkalmas, amikor a korábbi ganciklovir- vagy foszkarnetterápia vagy már hatástalan, vagy intolerancia miatt nem kivitelezhető. Legfontosabb mellékhatása a dózisdependens nephrotoxicitas, ez nagymértékű folyadékbevitellel és probenecid párhuzamos adásával mérsékelhető. Neutropenia, ocularis hypotonia és metabolikus acidosis ritkábban fordulnak elő. Carcinogen és teratogen, laboratóriumi állatoknál hypospermiát okoz.

Intravénás adagja két hétig heti egy alkalommal 5 mg/ttkg, amelyet kéthetente egy infúzió követ (szintén 5 mg/ttkg-os adagban). A mellékhatások miatt a betegek 24%-ánál kellett megszakítani a kezelést (19). A cidofovir nem igényel vírusspecifikus timidinázot a foszforilációhoz, ezért alkalmazása ígéretes lehet aciklovirrezisztens herpesz- és CMV-fertőzésekben.

Foszkarnet

In vitro széles antivirális spektrummal (HSV-1, -2, VZV, CMV, EBV, influenza A és B, HBV és HIV elleni hatással) rendelkező anorganikus pirofoszfátanalóg. Ugyancsak nem igényel foszforilációt, ezért gyógyszerrezisztens herpesz- és CMV-fertőzésekben is hatékony lehet.

Intravénás formában hozzáférhető a gyógyszer, napi 3×40 mg/ttkg dózisban, lassú infúzióban kell alkalmazni. A vesén át választódik ki, ezért vesebetegség esetén szükségessé válhat a dózis csökkentése. Legfőbb mellékhatása a nephrotoxicitas, amely a kezelt betegek több mint 25%-ánál alakul ki. A foszkarnet adásánál elengedhetetlen a megfelelő hidrálás és kerülni kell egyéb nephrotoxicus szer párhuzamos adását. Ritkábban az elektrolit-háztartás zavarai, konvulziók, anaemia, neutropenia, láz, hányinger-hányás, hasmenés és fejfájás észlelhető.

Erős toxicitása miatt csak második vonalbeli szerként alkalmazzák AIDS-es betegek CMV-retinitisének és immunszupprimáltak aciklovirrezisztens mucocutan herpes simplex fertőzésének a kezelésére. Az indukciós terápiát követően fenntartó kezelést kell alkalmazni, ennek során az utóbbi években előnyben részesítik a ganciklovirral felváltva adott kombinált kezelést (20).

Herpesz- és varicella-zoster vírus elleni szerek

Aciklovir

1974 óta alkalmazzák, hatékony és biztonságos szer a primer és a rekuráló herpeszes epizódok kezelésére. Az orális aciklovir (napi 5×800 mg-ban) csökkenti a zoster ophtalmicus szemészeti szövődményeit, az intravénásan nyolcóránként alkalmazott 10 mg/ttkg aciklovir a nagyon súlyos első herpeszes periódusra hatékony, az immunológiailag károsodott személyeknél a visceralis és központi idegrendszeri formákra is hat; azoknál a betegeknek is alkalmazzák, akik nem képesek a szert szájon át bevenni (21). Genitalis herpeszben 3×400 mg vagy $4-5 \times 200$ mg orális aciklovir adandó hét-tíz napig. Hátránya rossz biológiai hasznosulása, napi ötszöri adagolása. Hatástalanság rezisztencia esetén észlelhető, ez ritkán fordul elő, elsősorban az immunológiailag károsodott betegek körében (22).

Valaciklovir

A valaciklovir egy L-valin-észter „prodrug”, a felszívódás után hasadás révén aciklovir képződik. Hatékonysága és mellékhatásai hasonlóak az acikloviréhoz, de biológiai hasznosulása jobb, adagolása kényelmesebb (napi 3×1000 mg hét-tíz napig), jobban csökkenti a postherpeticus fájdalmat is. Immunológiailag károsodott betegeknek nem alkalmazható a haemolyticus-uraemiás szindróma gyakori előfordulása miatt (23). Érdekes, hogy vesetranszplantált betegeknek a cytomegalovírus-infekció prevenciójára alkalmas; folynak a vizsgálatok a HIV/AIDS betegségben észlelt preventív antivirális hatásáról.

Famciklovir

A penciklovir prodrugja, hasonlít az aciklovirhoz, de biológiai hasznosulása jobb annál. Herpesz-

zosterben napi 3×250 mg adható hét-tíz napig; szignifikánsan csökkenti a zosteres fájdalmat és a postherpeticus neuralgiát ($3 \times 500-750$ mg) és igen hatékony a rekuráló genitális herpeszes megbetegedésekben (24). Leggyakoribb mellékhatása a fejfájás, hányinger, hasmenés, hányás (16).

Penciklovir

Aciklikus guaninanalóg, kémiaiilag a ganciklovirhoz hasonló, metabolizmusát és hatásmechanizmusát tekintve az aciklovirhoz hasonlít (de nem DNS-lánc-terminátor). Jó az aktivitása a HSV-1, a HSV-2 és a varicella-zoster vírus ellen, de jóval kevésbé hatékony az EBV ellen (25).

Biológiai hasznosulása rossz; jelenleg csak 1%-os kenőcsben, a herpesz labialis helyi kezelésére elfogadott. Az intravénás forma immunkomprimáltaknál jelenleg vizsgálatok alatt áll mucocutan herpeszben.

Szorivudin

Az előzőekkel ellentétben a szorivudin szintetikus pirimidinnukleozid-analóg DNS-polimeráz-inhibitor. In vitro a leghatékonyabb VZV-ellenes szer, az aciklovirral összehasonlítva ezerszeres az aktivitása (24). HIV-fertőzötteknél, napi egyszeri dózisban herpesz zosteres betegeknek érték el jó eredményeket (26). Rendkívül súlyos toxikus interakcióba lép a fluorouracillal, ezért a gyártó cég megszakította a klinikai fejlesztést.

Foszkarnet

Súlyos aciklovirrezisztens HSV-fertőzések esetén 40 mg/ttkg foszkarnet adható nyolcóránként, infúzióban (22).

Respiratorikus syncytialis vírus elleni szerek

Ribavirin

A ribavirin inhalációs alkalmazásával ellentmondások a tapasztalatok (valódi hatékonyság nem igazolható), azonban fokozott rizikójú betegeknek még napjainkban is mérlegelendő alkalmazása (27). Gyermekeknek csökkenti a nasalis secretum RSV-koncentrációját (28). Az ellentmondásos kísérleti adatok miatt (mindössze négy klinikai vizsgálat iga-

zolt hatékonyságot) jelenleg szelektált betegcsoportban mérlegelendő alkalmazása: súlyos RSV-fertőzésben, veleszületett szívbetegségben, bronchopulmonalis dysplasiában, cysticus fibrosisban vagy egyéb krónikus tüdőmegbetegedésekben, hatátnél fiatalabb csecsemőknél, immunszuppressziót igénylő betegségben vagy kezelés során.

Immunglobulinok

Bizonyított, hogy a respiratorikus syncytialis vírus (RSV) fertőzés súlyossága fordítottan arányos az RSV-neutralizáló antitestek mennyiségével a kórházi felvétel idején. Az RSV-immunglobulin profilaktikus és terápiás célból egyaránt adható, jól tolerálható, hátránya, hogy viszonylag nagy mennyiségű adagot kell parenteralisan beadni. A gyógyulást illetően a vizsgálatok nem igazoltak szignifikáns különbséget, de a hospitalizáció ideje 17%-kal csökkent, az intenzív ellátás ideje 41%-kal, a mechanikus ventiláció időtartama pedig 22%-kal.

Az első 24 órában alkalmazott intravénás monoklonális RSV-antitest, a palivizumab szignifikánsan csökkentette az RSV koncentrációját a trachealis váladékban. A humanizált monoklonális RSV-F-antitest neutralizáló hatása erősebb, intramuscularisan, kis dózisban (15 mg/ttkg) havonta egyszer adható (27).

A ribavirin és az intravénás immunglobulinok kombinációja kilenc felnőtt csontvelőtranszplantált beteg közül hétnél eredményezett gyógyulást (88%), míg a kontrollcsoport betegei valamennyien meghaltak (29).

IRODALOM

1. Torresi J, Locarnini S. Antiviral chemotherapy for the treatment of hepatitis B virus infections. *Gastroenterology* 2000;118:S83-103.
2. Malik AH, Lee WM. Chronic hepatitis B virus infection: treatment strategies for the next millenium. *Annals of Internal Medicine* 2000;32(9):723-31.
3. Dusheiko G, Barnes E, Webster G, Whalley S. The science, economics and effectiveness of combination therapy for hepatitis C. *Gut* 2000;47(2):159-61.
4. Gutfreund KS, Bain VG. Chronic viral hepatitis C: management update. *Canadian Medical Association Journal* 2000;162(6):827-33.
5. Dienstag J, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *New England Journal of Medicine* 1999;341:1256-63.
6. Lok ASF. Lamivudine therapy for chronic hepatitis B: Is longer duration of treatment better? *Gastroenterology* 2000;119(1):263-6.
7. Torresi J, Locarnini S. Antiviral chemotherapy for the treatment of hepatitis B virus infections. *Gastroenterology* 2000;118:S83-S103.
8. Neyts J, De Clercq E. The immunosuppressive agent mycophenolate mofetil markedly potentiates the activity of lobucavir against different herpes viruses. *Transplantation* 1999;67:760-4.
9. Stamboulia D, Bonvehi PE, Nacinovich FM, Cox N. Influenza. *Infectious Disease Clinics of North America* 2000;14(1):141-66.
10. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999;354(9186):1277-82.
11. Couch RB. Influenza: Prospects for Control. *Annals of Internal Medicine* 2000;133(12):992-8.
12. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM, Elliott MJ, Crisp A. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:31-5.
13. Hayden F, Treanor JJ, Fritz RS, Lobo M, Betts RF, Miller M, et al. Use of oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA* 1999;282:1240-46.
14. Szlávik J. Vírusellenes szerek. Az antimikrobás kezelés alapelvei 2000. Szerk.: Rókus L, Szalka A, Makara M. Budapest: EOS Kft., 2000. p. 208-213.
15. Max B, Sherer R. Management of the adverse effects of antiretroviral therapy and medication adherence. *AIDS* 2000;30 (Suppl2):S96-116.
16. Keating MR. Antiviral agents for non-human immunodeficiency virus infections. *Mayo Clinic Proceedings* 1999;74(12):1266-83.

Enterovírus elleni szerek

Plekonaril

A plekonaril gátolja az enterovírusok kötődését a célsejtekhez, valamint a vírusprotein kapszidjához kötődve megakadályozza az „uncoating”-ot. Széles antivirális hatása van, az enterovírusok szerotípusai több mint 90%-ban érzékenyek. Jól felszívódik a gastrointestinalis rendszerből; hosszú felezési idejének köszönhetően napi háromszori adagolást tesz lehetővé.

Folynak a klinikai vizsgálatok enterovírusok okozta meningitissel, légzőrendszeri fertőzésekkel és immunológiailag károsodott személyek infékcioival kapcsolatban (30).

Összefoglalás

Napjaink vírus eredetű járványai nagy lökést adtak az antivirális gyógyszerkutatásoknak, így érthető, hogy az új évezredben jelentősen több újabb és hatékonyabb gyógyszer áll rendelkezésünkre a fertőző betegségek leküzdésében. Mindazonáltal még nagyon sok olyan problémával kell szembenézni, mint a vírusreplikáció teljes gátlásának elérése, a nemkívánatos hosszú távú mellékhatások, a gyógyszer-rezisztencia és a gyógyszerkészítmények magas ára. A géntechnológiai eljárások bevezetése valószínűleg forradalmi változást fog hozni a vírusos megbetegedések gyógykezelésében és segítséget fog nyújtani a hatékony és széleskörűen alkalmazható oltóanyagok kifejlesztése terén is.

17. Goodrich JM, Bowden RA, Fischer L, Keller C, et al. Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogenic marrow transplant. *Annals of Internal Medicine* 1993;118:173-8.
18. Reed EC, Bowden RA, Dandliker PS, Lilleby KE, Meyers JD. Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. *Annals of Internal Medicine* 1988;109:783-8.
19. Lalezari JP, Stagg RJ, Kuppermann BD, Holiand GN, Kramer F, Ives DV, et al. Intravenous cidofovir for peripheral cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS: a randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 1997;126:257-63.
20. Studies of ocular complications of AIDS Research Group in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. *Archives of Ophthalmology* 1996;114:23-33.
21. Cohen JL, Brunell PA, Straus SE, Krause PR. Recent advances in Varicella-Zoster infection. *Annals of Internal Medicine* 1999;130(11):922-32.
22. Tariq A, Ross JDC. Viral sexually transmitted infections: current management strategies. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2000;24(6):409-14.
23. Schmader K. Herpes zoster in the elderly: Issues related to geriatrics. *CID* 1999;28:736-9.
24. Liesegang TJ. Varicella zoster viral disease. *Mayo Clinic Proceedings* 1999;74(10):983-98.
25. Balfour HH. Drug therapy: Antiviral drugs. *New England Journal of Medicine* 1999;340(16):1255-68.
26. Gnann JW, Crumpacker CS, Lalezari JP, et al. Sorivudine versus acyclovir for treatment of dermatomal herpes zoster in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998;42:1139-45.
27. Kalocsai K. Respiratory syncytial vírus fertőzés – 45 évvel a felfedezés után. *Infektológia és Klinikai Mikrobiológia* 2000;3-4:99-106.
28. Devincenzo JP. Therapy of respiratory syncytial virus infection. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2000;19(8):786-90.
29. Whimbey E, Champlin RE, Englund JA, et al. Combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin for respiratory syncytial virus disease in adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation* 1995;16:393-9.
30. Sawyer MH. Enterovirus infections: diagnosis and treatment. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1999;18(12):1033-40.

A SEMMELWEIS EGYETEM
EGÉSZSÉGÜGYI MENEDZSERKÉPZŐ KÖZPONTJA
2001. SZEPTEMBERI KEZDÉSSSEL INDÍTJA
AZ EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMENEDZSER
POSZTGRADUÁLIS PROGRAM KILENCEDIK
ÉVFOLYAMÁNAK OKTATÁSÁT.



SEMMELWEIS EGYETEM
EGÉSZSÉGÜGYI
MENEDZSERKÉPZŐ
KÖZPONT

A képzés államilag elismert, akkreditált [5/2000. (II./16.) OM számú rendelet] Egészségügyi szakmenedzser szakoklevelet ad. A megszerzett végzettség az alaplomatól függően főiskolai vagy egyetemi szintű.

A program időtartama 4 szemeszter.

A képzésen való részvétel szemeszterenként öt teljes oktatási hetet vesz igénybe.

A program moduljai:

1. szemeszter: A menedzsment alapjai; Egészségügyi rendszerek elemzése; Pénzügy, számvitel; Az egészségügy közgazdaságtanának alapismeretei
2. szemeszter: Epidemiológia és egészségügyi statisztika; Egészségügyi jogi ismeretek; Controlling és kerettervezés; Szervezeti magatartás; Egészségügyi reformfolyamat és rendszerdiagnózis
3. szemeszter: Emberi erőforrás menedzsment; Menedzseri készségek és eszközök; Szervezeti döntéshozatali módszerek; Minőségmenedzsment az egészségügyben
4. szemeszter: Egészségügyi informatika; Az egészségügyi menedzsment etikai kérdései; Egészségügyi szervezetek vezetése; Egészségpolitika

A második tanévben lehetőség van *Minőségmenedzsment-koncentráció* választására.

Felvételi feltételek: főiskolai vagy egyetemi végzettség és az egészségügyben szerzett szakmai tapasztalat.

Jelentkezési határidő: 2001. május 31.

Részletes tájékoztatással készséggel áll rendelkezésére Czímer Csilla (tel.: 488-7604) programkoordinátor.

Címünk: 1125 Budapest, Kútvölgyi út 2. Postacímünk: 1539 Budapest, Pf. 610 Fax: 488-7610

E-mail: czimer@emk.sote.hu Internet: www.emk.sote.hu