
Herpes zoster ir jos gydymo brivudinu* ypatumai

V. Lapinskas

Vilniaus universiteto Medicinos
fakulteto Bendrosios praktikos
gydytojų centras

Santrauka. Straipsnyje apžvelgiama literatūra apie juostinę pūslelinę, jos epidemiologiją, klinikinės eigos ir gydymo ypatumus. Aprašoma svarbiausia juostinės pūslelinės komplikacija poherpetinė neuralgija ir jos gydymo būdai. Pateikti naujo antiherpetinio vaisto brivudino klinikinės farmakologijos ypatumai. Aptartos palyginamųjų tyrimų išvados, brivudino ir kitų priešvirusinių vaistų dozavimas ir gydymo rekomendacijos.

Raktažodžiai: juostinė pūslelinė, vėjaraupiai, poherpetinė neuralgija, gydymas, brivudinas
Neurologijos seminarai 2004; 1(19): 58–61

Juostinė pūslelinė (*herpes zoster*) – nedažna, tačiau gana sunki virusinė liga, kuria dažniausiai serga suaugusieji, ypač turintys imuninės sistemos sutrikimų [1]. Ligos dažnumas – 1,5–4 atvejai 1000 gyventojų per metus [2]. Dažniau serga vyresni (per 50 metų) žmonės (1000-čiui 60–70 metų gyventojų tenka 6–7 atvejai per metus), taip pat onkologiniai pacientai ir turintys imuninės sistemos sutrikimų [3]. Imuninės sistemos nepakankamumu sergantiesiems *herpes zoster* gerokai dažnesnis: juostinė pūslelinė manifestuoja 15% leukemija sergančių vaikų, ligoniams po kaulų čiulpų transplantacijos – net 30% [4]. Tiek juostinės pūslelinės, tiek vėjaraupių sukėlėjas yra tas pats DNR turintis *herpes* šeimos virusas *Varicella zoster* [5]. Persirgus vėjaraupiais, nepaisant susidariusio patvaraus imuniteto, virusas persistuoja nugaros smegenų ganglijuose ir, nusilpus imuninei sistemai, sukelia savotišką vėjaraupių recidyvą – juostinę pūslelinę [6]. Nesirgę vėjaraupiais gali užsikrėsti šia vaikų infekcine liga nuo sergančiojo *herpes zoster*. Vaikų skiepijimas vėjaraupių vakcina turėtų sumažinti juostinės pūslelinės pavojų suaugusiems, tačiau JAV ir Didžiojoje Britanijoje atlikti epidemiologiniai tyrimai parodė visai priešingus rezultatus [6, 7]. Siūloma vėjaraupių vakcina skiepyti suaugusiuosius: regis, tai sumažina jų sergamumo juostine pūsleline pavojų [8]. Remiantis atliktais klinikiniais tyrimais, pasyvi imunizacija, naudojant žmogaus imunoglobulinų preparatus, *herpes zoster* profilaktikai yra mažai veiksminga [8].

Inkubacinis periodas trunka iki 2 savaičių. Prodrominis periodas, pasireiškiantis bendru negalavimu, fotofobija, retkarčiais karščiavimu, neįprastais jutimais (niežėjimu, parestezijomis, dizestezijomis) ar stipriu skausmu būsimų bėrimų vietoje, palyginti trumpas (iki 5 dienų) [9]. Bėrimas primena vėjaraupių, tačiau paprastai lokalizuojasi tik vienoje kūno pusėje (nepereina vidurinės linijos), daž-

niausiai pagal šonkaulių eiga, atitinkamos nugaros smegenų užpakalinės šaknelės inervuojamame segmente [10]. Raudonos dėmelės greitai (maždaug per 24 val.) virsta pūslelėmis. Sergantiems ŽIVS, onkologinėmis ligomis, gydomiems imunodepresantais (įskaitant gliukokortikoidus) ar citostatikais, bėrimas gali būti hemoraginis ir diseminuotis. Retais atvejais bėrimas gali lokalizuotis veide, o patologinis procesas pažeisti regos (*herpes ophthalmicus*) ar klausos (*herpes oticus*) aparatą. Jeigu vezikulės neišopėja ar netampa hemoraginėmis, bėrimas išnyksta po 2–4 savaičių; kartais lieka randų ar pigmentinių dėmių. Neurologinės (encefalitas, mielitas, ūmi tinklainės nekrozė, nervų pažeidimas, paralyžius ir t. t.) ir kitos komplikacijos (pneumonitas, hepatitas), išskyrus poherpetinę neuralgiją (žr. toliau), neturintiems rimtesnių imuniteto sutrikimų ir gydomiems antivirusiniais vaistais pacientams pasitaiko retai [11].

Skirtingai nuo kitų pūslelinių (*h. labialis*, *h. genitalis*), juostine pūsleline pakartotinai sergama retai [4]. Išimčių sudaro pacientai, turintys sunkų imunodeficito sindromą (daugiausiai dėl ŽIVS): jie gali sirgti ir pakartotinai [8].

Poherpetinė neuralgija (PHN)

Tai skausminis sindromas, užsitęsiantis daugiau kaip 30 dienų nuo bėrimo pradžios ar po odos užgijimo [9]. Dėl *ganglion spinale* neuronų pažeidimo (ganglionito) neretai jau bėrimo metu atsiranda stiprus skausmas (su dilgčiojimais, parestezijomis ar be jų), besilokalizuojantis atitinkamo dermatomo srityje. Tačiau, norint tiksliau apibūdinti PHN ir ją skirti nuo ūmaus skausminio sindromo (ZAS – angl. *zoster associated pain*), laikoma, kad tipiška PHN atsiranda kiek vėliau (2–3 dienų nuo bėrimo pradžios) ir trunka ne mažiau kaip 30 dienų nuo bėrimo pradžios arba po visiško bėrimo išnykimo. Paskutiniaisiais duomenimis, PHN gali būti diagnozuojama tik tada, kai neuropatinis skausmas trunka ne mažiau kaip 120 dienų [3]. Be

Adresas:

V. Lapinskas
VUL Santariškių klinikos
Bendrosios praktikos gydytojų centras
Santariškių g. 2, 08661 Vilnius

* Lietuvoje registruotas Brivumen® (Berlin-Chemie Menarini Group) pavadinimu.

1 lentelė. Poherpetinės neuralgijos rizikos faktorių vertinimas balais

Rizikos faktorius	Balų skaičius
Amžius (per 50 metų)	9
Dermatominis skausmas prodrominiu periodu	9
Moteriška lytis	8
Bendras bėrimo elementų skaičius >50	8
Hemoraginis bėrimas	8
Kranijinė ar sakralinė bėrimų lokalizacija	6

ganglionito, svarbų vaidmenį PHN patogenezėje vaidina periferinė ir centrinė sensitizacija [2]. PHN sutrikdo paciento darbingumą, miegą, stipriai pablogina gyvenimo kokybę, sukelia depresiją, gali būti savižudybės priežastis [3]. Paskaičiuota, kad vieno paciento, sergančio PHN, gydymas kainuoja 1120 JAV dolerių. Kitais duomenimis, ūmioje herpes zoster stadijoje atliekamos stacionarinės (vidutinė gulėjimo trukmė – 22 dienos) epidurinės anestezijos kaštai vidutiniškai siekia 4000 JAV dolerių, iš kurių 1150 sumoka pats pacientas [3]. Nustatyta, kad ankstyvas gydymas priešvirusiniais vaistais (jeigu ir neturintis įtakos PHN atsiradimui, bet mažinantis jos trukmę) farmakoekonominiu požiūriu yra naudingas [3]. PHN rizikos faktoriai yra senyvas amžius, gausus bėrimas (bėrimo elementų bendras skaičius viršija 50), hemoraginis bėrimas, dermatominis skausmas prodrominėje fazėje, kranijinė ar sakralinė bėrimų lokalizacija, lytis ir kt. ([4, 6], žr. 1 lentelę).

Kuo didesnė rizika, tuo daugiau pagrindo skirti sisteminį priešvirusinį gydymą. Manoma, kad PHN rizika yra didelė, jei balų suma viršija 33 [12, 13, 14]. Įvairių tyrinėtojų duomenimis, PHN dažnumas tiesiogiai koreliuoja su pacientų amžiumi ir svyruoja nuo 8 iki 70% [cit. pagal 9].

Manoma, kad kuo anksčiau pradėtas gydymas priešvirusiniais vaistais, tuo PHN kaip herpes zoster komplikacija pasitaiko rečiau [8, 15, 16]. Standartiniu laikomas reikalavimas pradėti gydyti priešvirusiniais vaistais ne vėliau kaip 72 val. nuo bėrimo pradžios [6, 10, 14–17]. Antra vertus, manoma, kad ir vėliau pradėtas gydymas gali būti naudingas, pvz., perspėjant oftalmologines komplikacijas [16]. Kiti vaistai, kuriais gydoma PHN, yra analgetikai (nesteroidiniai priešūždegiminiai vaistai, opioidiniai analgetikai ar jų deriniai), tricikliniai antidepresantai (amitriptilinas, nortriptilinas, doksepinas), vaistai nuo epilepsijos (gabapentinas, karbamazepinas), 5% lidokaino pleistras, kapsaicino tepalas ir kt. [4, 8, 18]. Antra vertus, pasitaiko ir labai atkaklios, nepasiduodančios gydymui PHN; rezistentiškais atvejais atliekamos atitinkamų nervų blokados vietinių anestetikų tirpalų injekcijomis, net neurochirurginės priemonės. Gliukokortikoidų vartojimas PHN gydyti vertinamas prieštarinčiai: jų vartojimas be priešvirusinių vaistų „priedangos“ nerekomenduojamas [3].

Priešvirusinių preparatų tepalai herpes zoster gydyti kaip neefektyvūs nebevertinami [8].

Brivudino klinikinės farmakologijos ypatumai

Naujas antiherpetinis vaistas brivudinas (t. y. (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoksiuridinas) yra modifikuotas nukleozidas. Europos Sąjungoje vaistas registruotas 2001 m.

Farmakodinamika. Veikimo mechanizmas

Brivudinas priklauso viruso DNR polimerazės inhibitoriams ir savo veikimo mechanizmu primena aciklovirą, valciklovirą, famciklovirą ar penciklovirą. Brivudinas yra toksiškas tik virusui, gi žmogaus organizme toksiniai metabolitai nesusidaro („letaline“ sintezė). Infekuotoje ląstelėje viruso fermentas deoksitimidinkinazė (TK) verčia brivudiną monofosfatą; deoksitimidilatkinazė – difosfatą ir ląstelinė kinazė – trifosfatą. Fosforilintas brivudinas fiksuojamas infekuotoje ląstelėje: viruso DNR polimerazė priima brivudino trifosfatą kaip normalų substratą DNR sintezei. Tačiau susidariusi viruso DNR yra „ydinga“ ir dėl tiltelių tarp atskirų nukleozidų nepatvarumo greitai suyra [19]. Virusų replikacijos ciklas sustoja. Taip pat manoma, kad brivudinas slopina mRNR transkripciją [8]. Žmogaus organizme fermentas pirimidino nukleozidfosforilazė brivudiną verčia bromoviniluraciliu, kuris biotransformuojamas į poliarinius metabolitus, savo struktūra primenančius šlapalą. Biotransformacijos infekuotoje ir sveikoje ląstelėje skirtumai paaiškina jo specifinį priešvirusinį poveikį ir minimalų toksiškumą žmogui (brivudino LD₅₀ graužikams – >2000 mg/kg kūno masės).

Brivudino IC₅₀ (koncentracija, 50% slopinanti Varicella zoster viruso replikaciją) yra 200 kartų mažesnė už acikloviro ir 1000 kartų – už pencikloviro. Preparato selektyvumas (infekuotos ir sveikos ląstelės IC₅₀ santykis) yra 30 kartų didesnis nei acikloviro; be to, brivudino virusostatinis poveikis pasireiškia daug anksčiau [1]. Antra vertus, juostinės pūslelinės viruso mutantai, neturintys TK, šio tipo vaistams yra nejautrūs [8]. Tada sunkiais atvejais siūlomas alternatyvus gydymas foskarnetu (po 40 mg/kg kūno masės 3 kartus per dieną infuzijomis į veną) [4].

Farmakokinetika

Išgertas brivudinas beveik visiškai rezorbuojasi. Dėl žymaus pirmojo pasąžo per kepenis efekto brivudino biologinis išsavinimas sudaro maždaug 30%. Didžiausia (C_{max}=1700 ng/ml) jo koncentracija kraujyje susidaro jau po 1 val. Taigi, lyginant su acikloviru, brivudinas veikia pastebimai greičiau. Po vienkartinės brivudino dozės jo koncentracija plazmoje 24 val. išlieka daug didesnė negu jo IC₅₀. Dozių intervale nuo 31,25 mg iki 125 mg brivudino (ir jo pagrindinio metabolito) koncentracija kraujyje tiesiogiai priklauso nuo dozės. Maistas mažina didžiausią koncentraciją kraujyje, tačiau neturi įtakos rezorbuojamo vaisto kiekiui. Vartojant vaistą nuolat (t. y. po 125 mg kartą per dieną), pastovi koncentracija kraujyje (1700 ng/ml) susidaro penktąją vaisto vartojimo dieną. Pažymėtina, kad ši koncentracija yra 1000 kartų didesnė nei *in vitro* nustatyta IC₅₀ [1].

Maždaug 95% brivudino jungiasi su plazmos baltymais. Tyrimais nustatyta, kad brivudinas nekonkuruoja dėl plazmos baltymų su analgetikais, širdį veikiančiais glikozidais, citostatikais, kitais virusostatikais, verapamilium ir varfarinu. Menamas vaisto pasiskirstymo tūris – 75 l [20].

Metabolizmas

Žmogaus organizme brivudinas iš pradžių metabolizuojamas iki neaktyvaus metabolito bromoviniluracilo, kuris vėliau biotransformuojamas iki poliarinių metabolitų, pirmiausia uracilacto rūgšties (54% visų metabolitų) ir šlapalą primenančių junginių. Tyrimais įrodyta, kad citochromo P-450 sistema brivudino metabolizme nedalyvauja. Nustatyta, kad bromoviniluracilas slopina fermento dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD), metabolizuojančio 5-fluoruracilą ir kitus analogiškos struktūros priešvėžinius vaistus, vartojamus virškinamojo trakto adenokarcinomų chemoterapijai, aktyvumą. Dėl šios sąveikos gali labai padidėti minėtų priešvėžinių preparatų toksiškumas. Baigus gydyti brivudinu, DPD aktyvumas visiškai atsistato tik po 18 dienų. Todėl tarp gydymo šiais vaistais kursų rekomenduojama padaryti 4 savaitių pertrauką [20].

Eliminacija

Tyrimais su radioaktyviaja anglimi (C^{14}) žymėtuju brivudinu nustatyta, kad per 144 valandas išsiskiria 86% preparato (daugiausiai metabolitų pavidalu): 65% – su šlapimu ir 21% – su išmatomis. Pusinės eliminacijos laikas – 16 val. Bendras brivudino klirensas – 240 ml/min., iš jo inkstų klirensas sudaro vos 10 ml/min. Tai rodo, kad vaisto metabolizme ir išskyrimo pagrindinį vaidmenį vaidina kepenys [20].

Lytis, amžius, inkstų ar kepenų funkcija neturi esminės įtakos vaisto farmakokinetikai, todėl sergantiems inkstų ar kepenų funkcijos (įskaitant sunkų) nepakankamumu vaisdozių ar intervalo tarp priėmimų keisti nereikia.

Dozavimas ir vartojimo būdas

Tyrimais nustatyta, kad optimali brivudino dozė yra 125 mg (1 tabletė) kartą per dieną. Kaip ir gydant kitais analogiškais priešvirusiniais preparatais, gydymo brivudinu kurso trukmė – 7 dienos.

Brivudino klinikinio veiksmingumo palyginimas

Tyrimais su sergančiais *herpes zoster* pacientais nustatyta, kad gydymas brivudinu (po 125 mg kartą per dieną 7 dienas) yra toks pat efektyvus arba veiksmingesnis nei gydymas acikloviru (po 800 mg 5 kartus per dieną 7 dienas) ar gydymas famcikloviru (po 250 mg 3 kartus per dieną 7 dienas) [21–22]. Svarbiausias palyginamųjų tyrimų rezultatas – mažesnis PHN dažnumas nuo brivudino [4]. Pavyzdžiui, gydant brivudinu PHN rizika yra 25% mažesnė negu gydant ekvivalentinėmis acikloviro dozėmis.

Vokietijos dermatologų draugijos rekomendacijose teigiama, kad gydant *herpes zoster* brivudinas yra kur kas veiksmingesnis nei acikloviras, valacicloviras ar famcikloviras; be to, jo skyrimas ir vartojimas (kartą per dieną) yra paprastesnis [4].

Gauta:
2004 02 17

Priimta spaudai:
2004 03 06

Literatūra

1. Andrei G, Snoeck R, Reymen D, Liesnard C, Goubau P, Demyter J, De Clercq E. Comparative activity of selected antiviral compounds against isolates of varicella-zoster virus. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 1995; 14: 318–29.
2. Wood MJ. Understanding pain in herpes zoster: an essential for optimizing treatment. *JID* 2002; 186 (Suppl.): S78–S82.
3. Johnson RW. Consequences and management of pain in herpes zoster. *JID* 2002; 186 (Suppl. 1): S83–90.
4. Gross G, Schofer H, Wassilew H, Friese K, Timm A, Guthoff R, Pau HW, Malin JP, Wutzler P, Doerr HW. Herpes zoster guidelines of the German Dermatology Society (DDG). *Journal of Clinical Virology* 2003; 26: 277–99.
5. Wood MJ. History of varicella zoster virus. *Herpes* 2000; 7(3): 60–5.
6. Johnson RW, Dworkin RH. Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *BMJ* 2003; 326: 748–50.
7. Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ. Varicella vaccination: Impact of vaccine efficacy on the epidemiology of VZV. *Journal of Medical Virology* 2003; 70: S31–S37.
8. Snoeck R, Andrei G, De Clercq E. Current pharmacological approaches to the therapy of varicella zoster virus infections: a guide to treatment. *Drugs* 1999; 57(2): 187–206.
9. Alšauskas Ž, Grybauskas M, Milaknis V. Herpes zoster infekcija klinikinėje praktikoje. *Internistas* 2002; 10: 21–4.
10. Balevičienė G. Pūslelinių, pūslelinių ir pūlinėlių odos ligų atlasas. Vilnius: Atkula, 2000; p. 75–84.
11. Gilden DH, Kleinschmidt-Demaster BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic complications of the reactivation of varicella zoster virus. *New England Journal of Medicine* 2000; 342: 635–45.
12. Wood AJJ. Antiviral drugs. *New England Journal of Medicine* 1999; 340(16): 1255–66.
13. Wutzler P. Die postzosterische Neuralgie – wie kann man vorbeugen? *Dermatology* 2002; 8: 2–6.
14. Wutzler P, Meister W. Die postzosterische Neuralgie. *Deutsches Arzteblatt* 1997; 94: C848–C52.
15. Lilie HM, Wassilew S. The role of antivirals in the management of neuropathic pain in the older patient with herpes zoster. *Drug aging* 2003; 20(8): 561–70.
16. Naesens L, De Clercq E. Recent Developments in Herpesvirus Therapy. *Herpes* 2003; 8(1): 12–6.
17. Wutzler P, De Clercq E, Wutke K, Farber I. Oral brivudin vs. intravenous acyclovir in the treatment of herpes zoster in immunocompromised patients: a randomised double-blind trial. *Journal of Medical Virology* 1995; 46: 252–7.
18. Dworkin RH. Prevention of postherpetic neuralgia. *Lancet* 1999; 353: 1636–7.
19. Ciucci A, Lafrate EM, Manzini S, Giachetti A. Mechanism of antiviral action of (E)-5-(2-Bromovinyl)-2-deoxyuridine (BVDU): direct evidence with (14C) BVDU in herpes sim-

- plex virus-infected cells. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy* 1997; 8(6): 565–71.
20. Rabasseda X. Brivudine: A herpes virustatic with rapid antiviral activity and once-daily dosing. *Drugs of Today* 2003; 39(5): 359–71.
 21. Wassilew SW, Wutzler P. Brivudin Herpes Zoster Study Group. Oral brivudin in comparison with acyclovir for herpes zoster: a survey study on postherpetic neuralgia. *Antiviral Res* 2003; 59(1): 57–60.
 22. Wassilew SW, Wutzler P. Brivudin Herpes Zoster Study Group. Oral brivudin in comparison with acyclovir for improved therapy of herpes zoster in immunocompetent patients: results of a randomised, double-blind, multicenter study. *Antiviral Res* 2003; 59(1): 49–56.
 23. Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet* 2002; 360: 678–82.

V. Lapinskas

HERPES ZOSTER AND PARTICULAR ASPECTS OF IT'S TREATMENT WITH BRIVUDIN

Summary

Herpes zoster in adults is considered to be related to varicella infection in childhood. The most important complication of *Herpes zoster* is postherpetic neuralgia, which diagnosis and treatment is reviewed in this article. Some data about experimental and clinical pharmacology of new antiherpetic drug brivudine is presented. Brivudine has the highest selectivity among other antiviral drugs of this class, as well as strong virostatic activity and good tolerability. Once daily dosing offers the potential advantage for out-patient treatment of *herpes zoster*.

Keywords: varicella, *herpes zoster*, postherpetic neuralgia, treatment, antiviral drugs, brivudine.