



dr n. med. Justyna Sicińska

Klinika Dermatologii CSK MSW w Warszawie
Kierownik Kliniki: dr n. med. Irena Walecka, MBA

Skuteczność acyklowiru w leczeniu i profilaktyce opryszczki pospolitej

Zakażenie wirusami opryszczki zwykłej (HSV, *Herpes simplex virus*) występuje powszechnie we wszystkich rejonach świata. Mimo że aż do 80% infekcji wywołanych przez HSV przebiega bezobjawowo, obraz kliniczny niektórych zakażeń cechuje bogata symptomatyka i uciążliwa dla chorych nawrotowość. U niemowląt oraz u osób z niedoborami odporności zakażenia mogą powodować stany zagrożenia życia. Część epizodów chorobowych związanych z zakażeniem HSV wymaga konsultacji dermatologicznej i pilnego wdrożenia intensywnego leczenia.

Podstawowym lekiem stosowanym w Polsce w terapii infekcji HSV jest acyklowir. W związku z tym, że występowanie zakażeń HSV w ciągu ostatnich kilku dekad obserwuje się coraz częściej, znajomość zasad leczenia tych chorób jest niezbędna każdemu dermatologowi.

Patofizjologia zakażeń HSV

HSV typu 1 i 2 należą do rodziny *Herpesviridae* i podrodziny *Alphaherpesvirinae*. Materiał genetyczny wirusów opryszczki zwykłej to dwuniciowy DNA. HSV występuje na całym świecie. Organizmy ludzi stanowią jedyny rezerwuuar wirusów HSV, nie stwierdzono wektorów zaangażowanych w transmisję. Przez wiele lat uznawano, że zakażenia obserwowane w obrębie twarzy są wywoływane przez HSV-1, natomiast te w obrębie narządów

plciowych – przez HSV-2. Obecnie potwierdzone jest, że lokalizacja niekoniecznie wskazuje na typ wirusa powodującego zakażenie^[1].

HSV charakteryzują się neurowirulencją (zdolnością do zajmowania struktur nerwowych i późniejszej wewnątrz nich replikacji), latentą (utrzymywaniem się stanu zakażenia w formie utajonej w zwojach nerwowych, głównie nerwu trójdzielnego w przypadku opryszczki występującej na twarzy i zwojach krzyżowych w przypadku opryszczki okolicy anogenitalnej), a także zdolnością do reaktywacji^[2]. Reaktywacja i replikacja wirusa zachodzą zawsze w obszarze skóry zaopatrywanej przez nerwy wychodzące z zajętego zwoju. Te zjawiska mogą być wyzwalane przez różnorakie bodźce, jak choroba gorączkowa, uraz, stres psychologiczny, światło słoneczne, miesiączka. U osób immunokompetentnych, u których ryzyka zakażenia wirusem HSV-1 i HSV-2 za-

równy w obrębie twarzy, jak i genitaliów są podobne, HSV-1 ma większą tendencję do reaktywacji na twarzy, a HSV-2 ma 8-10 razy większą tendencję do reaktywacji przy lokalizacji anogenitalnej. U osób z immunosupresją nawroty są częstsze i mają większe nasilenie niż u osób z prawidłową odpornością^[3].

Do zakażenia HSV dochodzi na drodze kropelkowej, przez bezpośredni dotyk lub drogą kontaktów seksualnych. Dla HSV-1 wrotami infekcji jest najczęściej śluzówka jamy ustnej lub zmieniona chorobowo skóra twarzy, zaś dla HSV-2 – błony śluzowe oraz skóra narządów płciowych i okolicy odbytu. Do zakażenia HSV-1 dochodzi najczęściej w wieku dziecięcym i przedpokwitaniowym, zaś do zakażenia HSV-2 między 14. a 30. rokiem życia^[4].

Zakażenie HSV-1 występuje powszechnie i dotyczy blisko 80-90% osób światowej populacji. Ten rodzaj zakażenia najczęściej dotyczy twarzy i jamy ustnej, u większości ma charakter utajony.

Objawy kliniczne infekcji stwierdza się u 10-20% zakażonych, występują one 3-12 dni od kontaktu z wirusem. Więcej przebiegów objawowych dotyczy infekcji HSV-2 (do 75% zakażeń) niż w przypadku HSV-1 (do 40% zakażeń). Po okresie objawów subiektywnych (świąd, uczucie pieczenia, przeczulica) obserwuje się fazę zmian pęcherzykowych, które szybko tracą pokrywy, pozostawiając płytkie nadżerki. Te najpierw pokrywają się strupem, potem goją się bez pozostawienia śladów. Przy zakażeniu pierwotnym zmiany goją się nawet do 3 tygodni, zajmują większe obszary niż przy nawrotach, mogą im towarzyszyć objawy ogólne związane z wiremiami – gorączka, bóle głowy i mięśni. Po ustąpieniu objawów infekcji pierwotnej zakażenie przechodzi w stan utajenia. Opisano także przewlekłe zakażenie HSV z okresowym wydzieleniem wirusów do śliny, śluzu pochwowego, wydzieliny z cewki moczowej i nasienia. Osoby, u których stwierdza się to zjawisko (tzw. bezobjawowi wydzielnicy) odgrywają istotną rolę w rozprzestrzenianiu się infekcji HSV^[5].

Największe niebezpieczeństwo wiąże się z trzema sytuacjami: zakażeniem noworodka w okresie okołoporodowym, infekcją u osoby z niedoborem immunologicznym oraz z wirusowym zapaleniem mózgu spowodowanym przez HSV.

Acyklowir w leczeniu zakażeń HSV

Leczenie pierwotnego zakażenia opryszczką warto rozpocząć możliwie szybko ze względu na możliwość ograniczenia rozległości i nasilenia zmian. Stwierdzone jest także, że stanowi to profilaktykę powikłań i nawrotów^[6].

Acyklowir, wprowadzony na rynek farmaceutyczny w 1977 r., jest lekiem o działaniu przeciwwirusowym. Będąc analogiem nukleozydu guanozyny, działa jako specyficzny inhibitor wirusowej polimerazy, niezbędnej do replikacji wirusów opryszczki zwykłej HSV-1 i HSV-2 oraz wirusa ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella zoster virus* VZV). Dzięki swojemu mechanizmowi działania acyklowir znalazł zastosowanie w leczeniu opryszczki wargowej i opryszczki okolicy anogenitalnej, a także ospy wietrznej i półpaśca. Acyklowir bywa także stosowany w walce z zakażeniami wywołanymi przez inne wirusy z rodziny *Herpesviridae*: cytomegalowirusem (CMV) czy wirusem Epsteina-Barr (EBV). Stosuje się go w leczeniu zakażeń EBV oraz w profilaktyce zakażeń CMV u biorców przeszczepów^[7-9], jednak jego skuteczność w tych schorzeniach jest mniejsza.

Lek podlega zaktywowaniu głównie w komórkach zakażonych przez wirusa, co wpływa korzystnie na jego selektywność wobec komórek zakażonych.

Istnieją także dowody na to, że pomimo tego, że acyklowir nie hamuje transmisji wirusa HIV, może spowolnić progresję choroby związanej z HIV u osób nie przyjmujących leczenia antyretrowirusowego^[10]. Podnosi się możliwość próbowania nowych, relatywnie tanich strategii terapeutycznych, zakładających stosowanie acyklowiru i kotrimoksazolu u osób zakażonych wirusem HIV.

Strategie terapeutyczne

W lutym 2016 r. opublikowany został konsensus grupy polskich ekspertów z dziedziny chorób zakaźnych, dotyczący zastosowania acyklowiru w leczeniu i zapobieganiu zakażeniom wywołanym przez HSV i VZV^[1].

U immunokompetentnych pacjentów z zakażeniami HSV wskazania do doustnego leczenia acyklowirem obejmują zakażenie pierwotne (w szczególności opryszczkę okolicy anogenitalnej, zakażenie u dziecka z atopowym zapaleniem skóry, zakażenie obejmujące aparat wzroku, nasiloną opryszczkę zajmującą śluzówkę jamy ustnej, nasilone zmiany o charakterze zanokcicy wywoływanej przez HSV, zapalenie gardła).

Leczenie dożylne włącza się u noworodków zakażonych HSV, pacjentów z niedoborami immunologicznymi i w przypadku manifestacji HSV obejmującej układ nerwowy.

W leczeniu zakażenia pierwotnego wirusem opryszczki najczęściej stosuje się acyklowir doustnie, w dawce 200 mg 5 razy dziennie przez 7-10 dni.

W przypadkach ciężkiego przebiegu (rozległe zmiany szczególnie twarzy, z zajęciem okolicy oka lub ucha, towarzyszące atopowe zapalenie skóry, nasilone objawy ogólne) można zastosować dożylne leczenie acyklowirem w dawce 5 mg/kg co 8 godzin przez 7-10 dni.

Przy opryszczce nawrotowej, przy pojawianiu się zmian skórnych, stosuje się acyklowir w tej samej dawce (200 mg 5 razy dziennie).

U części pacjentów ze zmianami nawrotowymi można włączać tzw. leczenie profilaktyczne, którego celem jest zmniejszenie tendencji do nawrotów zmian. W Polsce do tego celu najczęściej stosowanym lekiem o potwierdzonej skuteczności jest acyklowir, zalecany w dawce 2 razy 400 mg na dzień. Za okres minimalny leczenia uważa się 6 miesięcy, niektórzy autorzy proponują odstawienie leku po tym okresie i ocenę skuteczności terapii. Inni klinicyści polecają dłuższy okres leczenia profilaktycznego.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zalecane jest zachowanie ostrożności, należy zwrócić uwagę na odpowiedni poziom nawodnienia pacjenta. W przypadkach nasilonej choroby nerek, zwłaszcza u pacjentów w starszym wieku, wskazane jest kontrolowanie klirensu kreatyniny.

Acyklowir bywa także stosowany miejscowo w postaci 5% kremu. Preparaty te wykazują działanie łagodzące, przyspieszają gojenie zmian. Dodatek hydrokortisonu do preparatu miejscowego poprawiał wyniki terapeutyczne^[2]. Istnieją badania, które wskazują za zasadne zewnętrzne stosowanie preparatów z acyklowirem zarówno we wczesnych, jak i późniejszych etapach nawrotów opryszczki zwykłej^[3].

Poszukuje się także nowych form farmaceutycznych, jak tabletki dopoliczkowe, przeznaczone dla pacjentów z formą śluzówkową opryszczki wargowej – badanie przeprowadzone przez Biebera i wsp. wskazuje na skuteczność takiej postaci acyklowiru^[4].

Zastosowanie acyklowiru u kobiet ciężarnych

Ocena się, że 1/5 kobiet ciężarnych na świecie jest zakażona HSV, co wiąże się z ryzykiem dla płodu i noworodka, szczególnie gdy u kobiety jest to zakażenie pierwotne lub reaktywacja zakażenia przypadająca na czas porodu lub wiek noworodkowy dziecka.

Acyklowir może być stosowany w leczeniu kobiet ciężarnych, należy do leków kategorii B według FDA. Badanie retrospektywne przeprowadzone przez Pasternaka i wsp., w którym oceniono ponad 1500 ciąż, w których w pierwszym trymestrze stosowano acyklowir, nie wykazało różnic w występowaniu wad wrodzonych w porównaniu z ogólną populacją^[5].

Bez względu na wskazanie do włączenia leczenia przeciwwirusowego jest zakażenie pierwotne HSV u ciężarnej. To leczenie redukuje prawdopodobieństwo ciężkiego

przebiegu choroby, jak również minimalizuje ryzyko dla płodu^[16]. Obecnie coraz częściej leczenie przeciwwirusowe wprowadza się również w przypadku infekcji nawrotowej, jako że obecność aktywnych zmian opryszczkowych w obrębie narządów płciowych kobiety w okresie okołoporodowym stanowi wskazanie do zakończenia ciąży cięciem cesarskim. W leczeniu poleca się stosowanie schematów, takich jak u kobiet nieciążarnych.

U noworodka ze stwierdzonym zakażeniem HSV stosuje się acyklowir w postaci doustnej w dawce 60 mg/kg na dobę przez okres do 3 tygodni, a następnie, w celu zapobiegania nawrotom zakażenia, leczenie kontynuuje się doustnie przez pierwszy rok życia.

Dodatkowe wskazania do leczenia acyklowirem

W związku z tym, że z infekcją wirusem opryszczki zwykłej wiąże się część przypadków rumienia wielopostaciowego, w tej jednostce chorobowej także wprowadza się leczenie przeciwwirusowe. Zastosowanie acyklowiru w dawce 2 razy 400 mg przez 6 miesięcy wykazało potencjalne możliwości uzyskania ograniczenia lub zahamowania nawrotów rumienia wielopostaciowego^[17].

Podjęmowano także próby stosowania acyklowiru w łupieżu różowym Giberta, wywołanym przez HHV-6 i HHV-7. Wiele badań podaje skuteczność takiego postępowania, m.in. w pracy Ganguly i wsp. acyklowir w badaniu kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, pozwolił na uzyskanie całkowitego wyleczenia u 53% i 87% odpowiednio w 7. i 14. dniu od wprowadzenia leczenia. W grupie nieleczonej po takim samym czasie uzyskano odpowiednio 10% i 33%^[18]. Trwa debata odnośnie do porównania skuteczności dawek niskich acyklowiru 400 mg i dawki 800 mg 5 razy dziennie przez 7 dni^[19,20].

Zabiegi z zakresu dermatologii estetycznej mogą indukować nawroty opryszczki

zwykłej^[21]. Nie ma ustalonych wytycznych dotyczących dawek, jednak wielu klinicystów włącza u pacjentów acyklowir doustnie w dawce 400 mg 2 razy dziennie na 2-3 dni przed planowanym zabiegiem.

Piśmiennictwo:

1. Löwhagen GB, Tunbäck, Bergström T. Proportion of herpes simplex virus (HSV) type 1 and type 2 among genital and extragenital HSV isolates. *Acta Derm Venereol.* 2002;82(2):118-20.
2. Corey L. Herpes Simplex Virus. Mandell GI, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Pennsylvania: Elsevier; 2005. Vol 2: 1762-80.
3. Kimberlin DW, Rouse DJ. Clinical practice. Genital herpes. *N Engl J Med.* 2004 May 6. 350(19):1970-7.
4. Xu F, Lee FK, Morrow RA, Sternberg MR, Luther KE, Dubin G, Markowitz LE. Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 in children in the United States. *J Pediatr.* 2007 Oct; 151(4):374-7.
5. Mark KE, Wald A, Magaret AS, Selke S, Olin L, Huang ML. Rapidly cleared episodes of herpes simplex virus reactivation in immunocompetent adults. *J Infect Dis.* 2008 Oct 15. 198(8):1141-9.
6. Beutner KR. Rational use of acyclovir in the treatment of mucocutaneous herpes simplex virus and varicella zoster virus infections. *Semin Dermatol.* 1992 Sep; 11(3):256-60.
7. Hayton E, Wakerley B, Bowler IC, Bogdanovic M, Adcock JE. Successful outcome of Epstein-Barr virus encephalitis managed with bilateral craniectomy, corticosteroids and aciclovir. *Pract Neurol.* 2012 Aug; 12(4):234-7.
8. Tynell E, Aurelius E, Brandell A, Julander I, Wood M, Yao QY, Rickinson A, Akerlund B, Andersson J. Acyclovir and prednisolone treatment of acute infectious mononucleosis: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis.* 1996 Aug; 174(2):324-31.
9. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GF, Craig JC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;2.
10. Lingappa JR, Baeten JM, Wald A, Hughes JP, Thomas KK, Mujugira A i wsp. Daily Acyclovir Delays HIV-1 Disease Progression Among HIV-1/HSV-2 Dually-Infected Persons: A Randomized Trial. *Lancet.* 2010 March 6; 375(9717): 824-833.
11. Szenborn L, Kraszewska-Głomba B, Jackowska T, Duszczyk E, Majda-Stanisławska E, Marczyńska M i wsp. Polish consensus guidelines on the use of acyclovir in the treatment and prevention of VZV and HSV infections. *J Infect Chemother.* 2016 Feb;22(2):65-71.
12. Hull CM, Brunton S. The role of topical 5% acyclovir and 1% hydrocortisone cream (Xerese™) in the treatment of recurrent herpes simplex labialis. *Postgrad Med.* 2010 Sep ; 122(5):1-6.
13. Fiddian AP, Yeo JM, Stubbings R, Dean D. Successful treatment of herpes labialis with topical acyclovir. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983 May 28;286(6379):1699-701.
14. Bieber T, Chosidow O, Bodsworth N, Tyring S, Hercogova J, Bloch M i wsp. LIP Study Group. Efficacy and safety of aciclovir mucoadhesive buccal tablet in immunocompetent patients with labial herpes (LIP Trial): a double-blind, placebo-controlled, self-initiated trial. *J Drugs Dermatol.* 2014 Jul; 13(7):791-8.
15. Pasternak B, Hviid A. Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. *JAMA.* 2010 Aug 25;304(8):859-66.
16. Sauerbrei A, Wutzler P. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 1: herpes simplex virus infections. *Med Microbiol Immunol.* 2007 Jun; 196(2):89-94.
17. Tatnall FM1, Schofield JK, Leigh IM. A double-blind, placebo-controlled trial of continuous acyclovir therapy in recurrent erythema multiforme. *Br J Dermatol.* 1995 Feb; 132(2):267-70.
18. Ganguly S. A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of Efficacy of Oral Acyclovir in the Treatment of Pityriasis Rosea. *J Clin Diagn Res.* 2014 May;8(5):YC01-4.
19. Rassai SI, Feily A, Sina N, Abtahian S. Low dose of acyclovir may be an effective treatment against pityriasis rosea: a random investigator-blind clinical trial on 64 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Jan;25(1):24-6.
20. Drago FI, Vecchio F, Rebera A. Use of high-dose acyclovir in pityriasis rosea. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Jan;54(1):82-5.
21. Gazzola R, Pasini L, Cavallini M. Herpes virus outbreaks after dermal hyaluronic acid filler injections. *Aesthet Surg J.* 2012 Aug;32(6):770-2.