

616-022.7-085.7

CHEMOTERAPIE VIROVÝCH INFEKČÍ

Mgr. Miroslav ZAJAC, plk. MUDr. Petr PROPPER, CSc.
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové
(rektor: plk. prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.)

I. Obecná část

Přes veškeré úsilí vynaložené na hledání efektivních protivirových látek bylo uvedeno do klinické praxe jen několik málo preparátů s omezeným spektrem účinku. Existuje sice dlouhá řada prací o protivirovém účinku

nejrůznějších látek, ale uvedení některé z nich do lékařské praxe je procesem nesmírně složitým a finančně nákladným. Uvádí se, že z počtu převyšujícím 1000 víceméně cíleně vybraných látek účinných in vitro v tkáňových kulturách se po experimentech na laboratorních zvířatech sníží jejich spektrum na 200 až 100

preparátů, z nichž pouze desítky vyhovují klinickému testování. Přes další síto širší klinické aplikace počet protivi-
rových látek dále klesá (1). Proto Fields a Knipe ve své
obsáhlé "Virologii" (2) konstatují, že ve virologii se rozví-
její různé metody a různé problémy, ale je jasné, že jedním
z hlavních cílů této vědní oblasti je profylaxe a léčení viro-
vých onemocnění a že právě tento cíl je zvláště důležitý
pro praktickou medicínu.

Dále se budeme zabývat pouze specifickou protivi-
rovou chemoterapií. Je třeba si uvědomit, že tato léčba je pouze
jedním z přístupů k potlačování virových onemocnění.
Boj s virovými infekcemi zahrnuje rovněž prevenci jejich
šíření kontrolou vektorů, zvýšení přirozené obra-
nyschopnosti organismu vakcínací, pasivní imunizací
a také použití látek s imunomodulačními vlastnostmi;
v neposlední řadě rovněž použití interferonů, ale i sympto-
matickou léčbu.

Protivi-
rový preparát je definován jako substance způso-
bující protekci nebo léčebný efekt u virem infikovaného
hostitele (3). Reprodukce viru je velmi těsně spojena
s funkcí buněk, ve kterých virus parazituje. Virus
nemá vlastní systém syntézy bílkovin, a syntéza virových
proteinů je proto uskutečňována aparátem buňky -
buněčnými ribozomy, které se spojují s virovými mRNA.
Viry vnášejí do buňky svoji genetickou informaci, která
úspěšně konkuruje s buněčnou informací. Proto někteří
autoři nazývají parazitismus virů parazitismem gene-
tickým (4). Z toho vyplývá nelehký úkol: nalézt proti-
virovou látku, která specificky blokuje virovou infekci, ale
přitom nepoškozuje buňky organismu - podle principu
"kouzelné stěly" Paula Ehrlicha. Při hledání racionálních
přístupů k protivi-
rové terapii jsou dva hlavní problémy:
1. stanovení virově specifických cílů a 2. vývoj sloučenin,
které selektivně působí na tyto cíle. Dnes již známe celou
řadu virově specifických cílů, které byly nalezeny po
objasnění molekulárních základů protivi-
rové aktivity
existujících sloučenin s protivi-
rovým účinkem nebo
studium molekulární biologie virové replikace. Problé-
mem zůstává, jak vyvinout s použitím těchto znalostí
protivi-
rové látky. Všechny klinicky používané protivi-
rové látky byly nalezeny víceméně náhodně na základě široce
koncipovaných screeningových programů. Tyto slou-
čeniny byly často získány jako výsledek náhodně provádě-
ných změn v chemické struktuře původní aktivní látky.
Rozvoj nových metod a použití počítačové techniky při
navrhování nových léčiv může vést k nalezení správné
struktury protivi-
rových látek (5). V poslední době se obje-
vuje snaha cíleně syntetizovat některé protivi-
rové prepa-
ráty, a to na základě znalostí strukturních a funkčních
interakcí preparát-virus na molekulární úrovni (6, 7, 8).
Přehled potenciálních cílů pro protivi-
rové látky podle
Prusoffa a spol. (9) je uveden v tabulce 1.

Na cestě k protivi-
rové chemoterapii stojí tři velké
překážky: 1. možný zásah protivi-
rové látky do normálního
buněčného metabolismu vedoucí k cytotoxickým
efektům; 2. genetická variabilita viru vedoucí ke vzniku
rezistentních mutantů k protivi-
rové látce a 3. neúčinnost
současných protivi-
rových látek proti latentním virovým
infekcím (10). Samozřejmě nedílnou součástí úspěšné
terapie virových onemocnění je jejich rychlá, časná
a specifická diagnostika.

Tabulka 1

Potenciální cíle pro protivi- rové látky (podle Prusoffa a spol.)

Adsorpce viru na buněčný povrch
Transport viru přes buněčnou membránu
Obnažení (uncoating) viru
Uvolnění virového genomu do cytoplazmy a transport do jádra
Replikace virového genomu
Transkripce
Posttranskripční úpravy virové RNA: metylace, polyadenylace, tvorba
čepičky (capping), sestřih a scelovací úpravy (splicing)
Přemístění jaderné RNA
Syntéza virových proteinů
Virem kódované enzymy
Formování makromolekul do virionů (maturation)
Uvolnění virionů z buňky

Právě obtíž spojené s pomnožením viru v laboratorních
podmínkách, nedokonalá diagnostika, nedostatek vhod-
ných technik umožňujících pracovat s virovými geny
a jejich produkty, ale i určitá skepse ohledně možnosti
nalézt protivi-
rové látky vhodné ke klinickému použití,
pramenící ze složitosti problému cíleně zasáhnout virově
specifické cíle a přitom nepoškodit buněčný aparát, byly
důvodem pomalého pokroku ve vývoji látek s proti-
virovým účinkem v 50. a 60. letech, tedy v letech, kdy
docházelo k rychlému rozvoji antibakteriální terapie.
První studie o efektivním protivi-
rovém preparátu byla
publikována v roce 1950, kdy Hamre a spol. (11) objevili,
že p-aminobenzaldehyd-3-thiosemikarbazon oddaluje
úhyn kuřecích embryí a myši infikovaných virem vakcinie
a zároveň u nevelkého procenta snižuje úhyn. Tím začalo
hledání nových účinných analogů thiosemikarbazonu,
které vyvrcholilo nalezením N-methylisatin-β-thio-
semikarbazonu. Tato látka dostala název marboran
(methisazon) a byla v roce 1963 použita v Madrásu v Indii
v rozsáhlé terénní studii zaměřené proti neštovicím. Studie
prokázala jeho účinnost v prevenci neštovic u lidí, kteří
byli v kontaktu s tímto onemocněním (12). Na druhé stra-
ně jiná terénní studie účinnosti marboranu nepotvrdila (13).
Marboran se v éře celosvětového boje proti pravým nešto-
vicím používal k léčení postvakačních komplikací
vyvolaných vakcínací lidí živou vakcínou (14). Po eradi-
kaci neštovic vakcínací rychle ztratil svůj význam.

V první polovině 60. let byl objeven protivi-
rový účinek
amantadinu (15), kterému jako prvnímu protivi-
rovému
preparátu bylo v USA uděleno povolení k všeobecnému
použití v roce 1966. V řadě studií preparát vzbuzoval
naději při profylaktickém, ale i terapeutickém podání
proti chřipce A. Nyní, po téměř 30 letech zkoumání tohoto
preparátu, je jeho použití omezené, protože nemá dosta-
tečně široký terapeutický index, má omezené spektrum
účinku a nevelkou účinnost, která je navíc omezena
nutností včasné aplikace během několika prvních dní po
infekci.

V 60. letech byly objeveny protivi-
rové účinky 5-jodo-
-2'-deoxyuridinu a vidarabinu, které byly původně synte-
tizovány jako látky s protinádorovým účinkem. Rovněž
použití těchto preparátů je omezené pro jejich poměrně
značné toxické účinky.

Nehledě na omezené možnosti použití těchto proti-
virových preparátů byly tyto látky prvními, které poddha-
lily možnosti dalšího rozvoje výzkumu v tomto směru.

Cílem výzkumu se potom stalo získání takových sloučenin, které by měly širší spektrum účinku a menší vedlejší účinky.

V současné době vzrůstá počet potenciálních protivirových látek, které se zkoumají v různých laboratořích. Rozšiřují se naše znalosti o virových infekcích a replikaci viru, což umožňuje definovat nové přístupy k boji proti virovým infekcím. Pochopitelně nejvíce studií je zaměřeno na zkoumání nových anti-HIV látek. Velká pozornost je rovněž věnována imunomodulační terapii. Tomu napomáhá i vědomí toho, že léčba AIDS musí zahrnovat nejen potlačení replikace viru, ale i strategii vhodné stimulace imunitního systému. Kombinované podání protivirových látek rovněž slibuje některé výhody, jako je možnost snížení dávek jednotlivých léků a tím i případné omezení jejich nežádoucích toxických účinků, ale i omezení možnosti vzniku mutant rezistentních k daným lékům. Ačkoliv studium použití protivirových látek v různých kombinacích povede k novým terapeutickým postupům, neoslabeje to potřebu pokračovat v hledání nových látek s protivirovými účinky v souladu s novými trendy ve výzkumu léčiv.

Ve druhé části tohoto článku je uveden přehled současných protivirových léčiv s informativní charakteristikou.

Literatura

1. KLABUSAY, L. et al.: Chemoterapie virových infekcí. In: *Základy klinické virologie*. Ed.: Klabusay, L. - Heinz, F. Praha, Avicenum 1989.
2. FIELDS, B. N. - KNIPE, D. M.: Introduction. In: *Virology*. Ed.: Fields, B. N. et al. New York, Raven Press 1985.
3. HERMANN, E. C. jr. - HERMANN, J. A.: A working hypothesis virus resistance development as an indicator of specific antiviral activity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 284, 1977, s. 632-637.
4. BUKRINSKAYA, A. G.: *Virusologija*. Moskva, Medicina 1986. 336 s.
5. HUTCHINSON, D. W.: A biochemist's view of antiviral agents. *IRCS Med. Sci.*, 14, 1986, s. 965-968.
6. McKINLAY, M. A. - ROSSMANN, M. G.: Rational design of antiviral agents. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 29, 1989, s. 111 až 122.
7. McKINLAY, M. A. - PEVER, D. C. - ROSSMANN, M. G.: Treatment of the picornavirus common cold by inhibitors of viral uncoating and attachment. *Annu. Rev. Microbiol.*, 46, 1992, s. 635-654.
8. ROSSMANN, M. G. - McKINLAY, M. A.: Application of crystallography to the design of antiviral agents. *Infect. Agents Dis.*, 1, 1992, s. 3-10.
9. PRUSOFF, W. H. - LIN, T. S. - ZUCKER, M.: Potential targets for antiviral chemotherapy. *Antivir. Res.*, 6, 1986, s. 311-328.
10. HURAUX, J. M. - INGRAND, D. - AGUT, H.: Perspectives in antiviral chemotherapy. *Fundam. clin. Pharmacol.*, 4, 1990, s. 357 až 372.
11. HAMRE, D. - BERNSTEIN, J. - DONOVICK, R.: Activity of p-aminobenzaldehyde, 3-thiosemicarbazone on vaccinia virus in the chick embryo and the mouse. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 73, 1950, s. 275-278.
12. BAUER, D. J. et al.: Prophylactic treatment of smallpox contacts with 1-methylisatin-thiosemicarbazone. *Lancet*, 2, 1963, s. 494 až 496.
13. HEINER, G. G. et al.: Field trials of methisazone as a prophylactic agent against smallpox. *Am. J. Epidemiol.*, 94, 1971, s. 435-449.
14. McLEAN, D. M.: Methisazone therapy in pediatric vaccinia complications. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 284, 1977, s. 118-121.
15. DAVIES, W. L. et al.: Antiviral activity of 1-adamantanamine (amantadine). *Science*, 144, 1964, s. 862-863.

II. Speciální část

V návaznosti na první obecnou část je uveden výčet aktuálních protivirových léčiv se základními charakteristikami.

Inosiplex (inosine pranobex, isoprinosine, metisoprinol, modimunal, chemicky dimethylamino-2-propanol-p-acetylamino-benzoát a inosin v molárním poměru 3:1)

Inosiplex je látka s imunomodulačními a antivirovými účinky. Zvyšuje množství buněčné ribozomální RNA, přičemž inhibuje využití této RNA k virové replikaci (1). Rovněž stimuluje humorální i buněčné imunitní funkce (2, 3). S inosiplexem byla provedena celá řada klinických studií, ale jejich výsledky jsou často nepřesvědčivé a protikladné. Zdá se, že inosiplex může být účinný u některých virových onemocnění, jako je mukokutánní herpes simplex, subakutní sklerózující panencefalitida, chřipka, hepatitida B, varicella a herpes zoster (4, 5). O farmakokinetice inosiplexu je zatím známo málo. Obvyklá denní perorální dávka činí 25-100 mg/kg nebo 3-6 g rozdělených do 4 až 6 dávek. Eliminační poločas je 50 minut. Hlavním exkrečním produktem je kyselina močová, což vede k přechodnému zvýšení koncentrace kyseliny močové v séru a moči. Proto musí být zachována opatrnost při aplikaci této látky u pacientů s renální insuficiencí, dnou a hyperurikemií (4, 5).

Jsou určité zkušenosti s aplikací tohoto léčiva u pacientů s AIDS. Kombinovaná terapie inosiplexu se zidovudinem umožňuje snížit dávku posledně jmenovaného a prodloužit intervaly mezi dávkami. Inosiplex zároveň zvyšuje imunitní odpověď organismu (6, 7). Léčení touto látkou může oddálit vznik manifestního AIDS u pacientů infikovaných HIV (8).

Inosiplex je registrován v ČR pod firemním názvem Isoprinosine (Leclerc, Švýcarsko, tbl. à 500 mg) nebo Modimunal (Lek, Jugoslávie, tbl. à 500 mg).

Amantadin (adamantan, symmetrel, viregyt, chemicky 1-amino-adamantanamin hydrochlorid) a jeho alfa-methylderivát **rimantadin** (remantadin)

Amantadin byl první protivirovou látkou, která získala povolení k používání v USA (v roce 1966). Mechanismus účinku amantadinu není zcela objasněn. Je známo, že amantadin působí na časně fáze replikace viru a inhibuje obnažení (uncoating) virové RNA v buňce. V řadě studií bylo prokázáno, že podávání amantadinu a rimantadinu má profylaktický a terapeutický účinek u infekcí vyvolaných virem chřipky A. U terapeutické aplikace je důležitá včasnost zahájení léčby (do 48 hodin od začátku onemocnění). Ochranný účinek amantadinu podávaného profylakticky proti viru chřipky A činí průměrně 70-80 %. Amantadin ani rimantadin není účinný proti viru chřipky B a C (9, 10).

Doporučené množství amantadinu činí 200 mg na den v jedné nebo dvou perorálních dávkách (u starších lidí a dětí mladších 10 let se dávku doporučuje snížit). Amantadin se dobře absorbuje po perorálním podání, maximálních hladin v séru je dosaženo za 2 až 4 hodiny

a eliminační poločas činí 12-18 hodin. Amantadin je vylučován ledvinami (95 % v nezměněné formě).

U 11 % pacientů byl pozorován vedlejší účinek na centrální nervovou soustavu (nervozita, ospalost, snížená možnost soustředění, závratě, nespavost a deprese). Doporučená perorální dávka rimantadinu činí 50 mg každých 8 hodin. Rimantadin je rovněž dobře absorbován po perorálním podání, eliminační poločas činí 24-36 hodin a 80 % rimantadinu je vylučováno močí ve formě hydroxymetabolitů. Rimantadin má méně výrazné vedlejší účinky než amantadin (9, 11).

Klinické použití amantadinu a rimantadinu je omezeno na profylaxi (spolu s vakcinací nebo bez ní) a terapii onemocnění vyvolaného virem chřipky A, a to u rizikové skupiny lidí (pacienti s plicními, kardiovaskulárními, neuromuskulárními, metabolickými a imunodeficitními onemocněními), u skupiny lidí, kteří jsou v častém kontaktu s nemocnými (nemocniční personál, policie atd.) a u skupiny lidí žijících v různých ústavech, zvláště pak u starých lidí, kteří nebyli vakcinováni (9, 12).

Amantadin je registrován v ČR pod firemním názvem Viregyt-K (Egys, Maďarsko, cps. à 100 mg) a rimantadin pod názvem Remantadin (Medexport, SNS, tbl. à 50 mg).

Idoxuridin (dendrid, stoxil, herplex, chemicky 5-jodo-2'-deoxyuridin) a **trifluridin** (viropic, chemicky 5-trifluoromethyl-2'-deoxyuridin)

Idoxuridin a trifluridin jsou halogenové analogy thymidinu, které se zabudovávají místo thymidinu do virové DNA. Pro perorální a parenterální použití jsou příliš toxické, a proto se používají pouze lokálně ve formě masti nebo očních kapek. Idoxuridin se používá k léčení očních nebo kožních infekcí vyvolaných virem herpes simplex, virem vakcinie nebo virem varicella-zoster. Trifluridin se používá k léčení očních infekcí způsobených virem herpes simplex. Použití těchto analogů thymidinu rozpuštěných v dimethylsulfoxidu u kožních infekcí je sporné. Lékem volby je acyklovir (5, 13).

Vidarabin (Ara-A, Vira-A, chemicky 9- β -D-arabinofuranosyladenin)

Vidarabin byl původně syntetizován jako anti-neoplastická látka, později byl rovněž izolován z filtrátů kultur *Streptomyces antibioticus*. Uvnitř buňky jsou vidarabin a jeho hlavní metabolit arabinosid hypoxanthin fosforylovány na monofosfát a potom dále na difosfát a trifosfát, který inhibuje syntézu virové DNA vestavěním se do této DNA a rovněž inhibuje DNA polymerázu. Vidarabin je po intravenózní aplikaci rychle deaminován na arabinosid hypoxanthin. Eliminační poločas tohoto metabolitu je 5 hodin. Většina vidarabinu je vylučována močí ve formě metabolitů, ale 2 % jsou vylučována v nezměněné formě. Arabinosid hypoxanthin je méně aktivní než vidarabin, ale mezi těmito dvěma formami dochází k synergickému efektu (11).

V klinických studiích byla prokázána účinnost vidarabinu při léčení některých klinických syndromů vyvolaných virem herpes simplex, jako jsou keratokonjunktivitida, encefalitida, herpetická sepse novorozenců a dále

při léčení onemocnění vyvolaných virem varicella-zoster u imunosuprimovaných pacientů (14).

Vidarabin se dnes hlavně používá ve formě oční masti k léčení keratokonjunktivitidy vyvolané virem herpes simplex. Pro systémové použití byl nahrazen acyklovirem, který je účinnější a méně toxický. Vidarabin má rovněž velkou nevýhodu v malé rozpustnosti ve vodě, což vede k aplikaci vidarabinu ve velkém objemu tekutiny. Nejčastějším vedlejším účinkem jsou poruchy gastrointestinálního traktu (anorexie, nauzea, zvracení, průjem), které většinou nevyžadují přerušení léčby. Jestliže denní dávka přesáhne 15 mg/kg, objevují se nežádoucí účinky na CNS (třes, ataxie, halucinace, psychóza) a dochází k potlačení krvetvorby. Proto se vidarabin dnes používá v případech, kdy jsou herpetické viry rezistentní k léčbě acyklovirem. Doporučená denní dávka činí 15 mg/kg po dobu 10 dní (5, 11).

Foscarnet (chemicky kyselina fosfonomravenčí)

Foscarnet je analogem pyrofosfátu. Kompetitivně inhibuje virovou DNA polymerázu herpetických virů, ale i RNA polymerázu virů chřipky. Foscarnet rovněž nekompetitivně inhibuje reverzní transkriptázu retrovirů. Pro jeho účinnost není nutná přítomnost virové thymidinkinázy (11).

Foscarnet je nutné při intravenózní aplikaci podávat infuzemi, protože má krátký eliminační poločas. Je vylučován močí v nezměněné formě a má nefrotoxické účinky. Část látky se ukládá do kostního matrixu, ale ne do kostní dřeni. Foscarnet byl původně používán jako látka k léčení lokálních infekcí vyvolaných virem herpes simplex. Ale jeho účinnost je menší než při léčení acyklovirem. V současné době je jeho použití ohraničeno na léčení retinitidy vyvolané cytomegalovirem u imunosuprimovaných pacientů (např. s AIDS). Doporučená dávka je při nitrožilních infuzích 60 mg/kg 3x denně po dobu 14 dní a udržovací dávka činí 60 mg/kg 5x týdně (15, 16).

Acyklovir (aciclovir, herpesin, zovirax, virolex, chemicky 9-/2-hydroxyethoxymethyl/guanin)

Acyklovir je syntetický acyklický analog guaninu. Je účinný proti viru herpes simplex (HSV) typu 1 a 2, viru varicelly-zoster a částečně i viru Epsteinova a Barrova (EBV). Acyklovir slouží jako substrát pro virově specifickou thymidinkinázu. Když pronikne do infikované buňky, virová thymidinkináza jej fosforyluje na monofosfát, který je dále fosforylován buněčnými enzymy na difosfát a trifosfát. Trifosfát acykloviru silněji inhibuje virovou DNA polymerázu než buněčnou DNA polymerázu. Acyklovir se 200x lépe váže na virovou thymidinkinázu než na buněčnou thymidinkinázu. Množství trifosfátu acykloviru generovaného v infikovaných buňkách je 40-100x větší než v normálních neinfikovaných buňkách. Protože EBV nevlastní virově specifickou thymidinkinázu, je předpoklad, že acyklovir může mít rovněž přímý účinek na EBV virovou DNA polymerázu (17).

Převážná část léku se vyloučí ledvinami beze změn. Jediným důležitým metabolitem acykloviru je 9-karbomethoxymethylguanin (asi 10 % acykloviru je vylu-

čováno močí v této formě). Eliminační poločas je závislý na renální funkci. U pacientů s normální renální funkcí činí 2,9 h, u novorozenců činí 3,8 h a u anurických pacientů stoupá až na 18 hodin. Průměrný vrchol maximální rovnovážné plazmatické koncentrace po jednodinové infuzi 5 mg/kg nebo 10 mg/kg dosahuje hodnot 9, 8 µg/ml, resp. 20,7 µg/ml. Biologická dostupnost acykloviru po perorálním podání je 15-20 %. Acyklovir může snižovat clearance jiných léčiv vylučovaných ledvinami, jako je např. methotrexat (17, 18).

Acyklovir je lékem volby, který se používá při léčení různých herpetických infekcí. Může být aplikován lokálně, perorálně nebo intravenózně (v infuzích). Perorální aplikace se používá při léčení prvních epizod genitálního herpesu, omezuje tvorbu nových lézí, zmírňuje místní i celkové symptomy a zkracuje dobu léčení (200 mg 5x denně po dobu 10 dnů). U pacientů s těžším průběhem onemocnění je účinné intravenózní podání 5 mg/kg každých 8 hodin. Lokálně se nanáší 5% krém acykloviru (19, 20). U rekurentního genitálního herpesu není účinek tak výrazný, důležitá je včasnost zahájení léčby. Profylaktické podávání acykloviru zabraňuje reaktivaci procesu (21).

Téměř 100 % případů orofaciálního herpesu je způsobeno HSV 1. Léčení se provádí lokálním nanášením acykloviru (5% krém). U vážnějších forem se rovněž doporučuje perorální podávání acykloviru (200 mg 5x denně). K léčení herpetické keratokonjunktivitidy se úspěšně používá 3% oční mast (11). Acyklovir (10 mg/kg intravenózně každých 8 hodin po dobu 10 dnů) se používá k léčení herpetických encefalitid, kde vykazuje lepší účinky než vidarabin. Mortalita skupiny pacientů léčených acyklovirem činila 19 % ve srovnání s 50% mortalitou u skupiny léčené vidarabinem (22). U imunosuprimovaných pacientů s mukokutánní herpetickou infekcí intravenózní aplikace acykloviru zmírňuje bolest a urychluje hojení lézí (23).

Primární infekce virem varicella-zoster je příčinou onemocnění varicellou (plané neštovice). Následná reaktivace viru způsobuje herpes zoster (pásový opar). Zvláště u novorozenců a imunosuprimovaných pacientů dochází u infekcí tímto virem k vysoké úmrtnosti. Imunosuprimovaní pacienti mohou být úspěšně léčení intravenózní aplikací acykloviru v dávce 500 mg/m² 3x denně po dobu 7 dnů (11, 24).

Acyklovir byl v některých klinických studiích použit k léčení EBV infekce, ale výsledky nejsou přesvědčivé (25, 26).

Při aplikaci acykloviru byly u některých pacientů pozorovány vedlejší účinky. Hlavním problémem bylo ukládání acykloviru do ledvin při jeho rychlé intravenózní aplikaci. Tomu lze úspěšně čelit dostatečnou hydratací pacienta. Rovněž jsou popsány nezávažné gastrointestinální potíže. Zřídka může dojít k toxickému účinku na centrální nervovou soustavu. Při intravenózní aplikaci může dojít k zánětu a flebitidě v místě podání (11, 18).

Acyklovir má ale rovněž řadu nedostatků:

1. malá rozpustnost ve vodě
2. slabé vstřebávání po perorálním podání
3. ohraničené spektrum účinnosti (HSV a virus varicelly-zoster).

K nedostatkům acykloviru patří časté recidivy herpe-

tické infekce po ukončení léčby, což je spojeno s latentní infekcí v gangliích neovlivněné podáváním preparátu (27). Objevují se také k acykloviru rezistentní mutanty viru (28, 29). Proto se hledají nové a účinnější deriváty acykloviru, případně nové analogy nukleosidů a nukleotidů (30, 31, 32).

Acyklovir je registrován v ČR pod firemními názvy Zovirax (Wellcome, Velká Británie, inj. pro infus - amp. à 250 a 400 mg, tbl. à 200 a 400 mg, susp. - 200 mg v 5 ml, 5% krém, 3% ung. ophthal), Virolex (Krka, Slovinsko, inj. pro infus - amp. à 250 mg, tbl. à 200 mg) a Herpesin (Lachema, ČR, inj. sicc amp. à 250 mg).

Gancyklovir (ganciclovir, cytovene, DHPG, chemicky 9-/1,3-dihydroxy-2-propoxymethylguanin)

Gancyklovir je strukturálně a farmakologicky příbuzný s acyklovirem. Na rozdíl od acykloviru není jeho účinek závislý na přítomnosti virové specifické thymidinkinázy. Po proniknutí do buňky je fosforylován na monofosfát pravděpodobně virem indukovaným buněčným enzymem deoxyguanosinkinázou. Buněčné kinázy dále fosforylují monofosfát gancykloviru na difosfát a trifosfát. Koncentrace trifosfátu gancykloviru je v infikovaných buňkách 10-100x větší než v neinfikovaných buňkách. Trifosfát gancykloviru inhibuje DNA polymérazu a zároveň se inkorporuje do virové DNA jako falešný nukleotid a tím ohraničuje elongaci virové DNA (33).

Biologická dostupnost gancykloviru po perorálním podání je velmi malá (3 %). Proto se aplikuje intravenózními infuzemi. U pacientů s normální renální funkcí po aplikaci 5 mg/kg 2x denně dosáhne koncentrace gancykloviru v plazmě 32,6 µmol/l. Eliminační poločas činí kolem 2,5 h, 70-90 % gancykloviru je vylučováno ledvinami v nezměněné formě (33).

Onemocnění vyvolaná cytomegalovirem (CMV) jsou velkým problémem u imunodeficientních pacientů, zejména s poruchami T-buněčné imunity. Vysoce rizikové jsou skupiny pacientů s AIDS, pacienti po transplantaci kostní dřeně, ledvin, srdce a jater (33, 34). Gancyklovir je prvním lékem s protivirovou aktivitou proti CMV. Protože je dosti toxický (myelosuprese), používá se pouze k léčení CMV infekcí, při léčení infekcí vyvolaných HSV a virem varicelly-zoster se dává přednost acykloviru.

Skupina pro studium gancykloviru provedla rozsáhlou studii s 314 imunodeficientními pacienty, z nichž 83 % mělo AIDS, ostatní byli po transplantaci. Všichni pacienti trpěli vážnou cytomegalovirovou infekcí. Intravenózní terapie gancyklovirem (5 mg/kg 2x denně nebo 2,5 mg/kg 3x denně po dobu 10 až 14 dnů) zlepšila nebo stabilizovala CMV retinitidu u 84 % pacientů, CMV infekci gastrointestinálního traktu u 83 % pacientů a CMV pneumonii u 26 % pacientů (35). V další studii byl sledován účinek gancykloviru na CMV infekci gastrointestinálního traktu u 69 pacientů s AIDS. Po úvodním léčení gancyklovirem následovala udržovací terapie, která vedla ke klinickému zlepšení u 75 % pacientů, k stabilizaci u 13 % pacientů a k zhoršení došlo u 12 % pacientů (36).

Obtížnější je situace s pacienty po transplantaci kostní dřeně. Zde terapeutické podávání gancykloviru neovlivnilo průběh CMV infekce gastrointestinálního traktu ani morbiditu CMV pneumonie (37, 38). U CMV pneumonie

bylo zlepšení pozorováno při kombinaci gancykloviru s intravenózním podáním imunoglobulinu. Předpokládá se, že CMV pneumonie u pacientů po transplantaci kostní dřeně je částečně imunopatologickým onemocněním a odstranění viru není nutně doprovázeno vyléčením pneumonie (33). Profylaktická aplikace gancykloviru pacientům po transplantaci kostní dřeně může snížit a oddálit výskyt CMV pneumonie (39).

Po přerušení léčby dochází v řadě případů k recidivě infekce vyvolané CMV, a proto často po úvodním kurzu léčby gancyklovirem následuje dlouhodobá udržovací terapie tímto lékem. Bohužel se objevují izoláty CMV rezistentní k gancykloviru, a to zvláště u pacientů s AIDS po dlouhodobé terapii tímto lékem (34, 40). Zde je možné nahradit gancyklovir foscarnetem (15, 16).

Doporučené dávkování při zahájení terapie je 5 mg/kg v intravenózních infuzích 2x denně po dobu 14 až 21 dní, udržovací terapie vyžaduje denní dávky 6 mg/kg 5x týdně nebo 5 mg/kg 7x týdně. Nejzávažnějšími vedlejšími účinky jsou neutropenie a trombocytopenie. U některých pacientů může docházet k nepříznivým účinkům na CNS (bolesti hlavy, zmatenost, psychóza, depersonifikace) a na gastrointestinální soustavu (nauzea, zvracení, průjem) (11, 33).

Ribavirin (virazole, chemicky 1-β-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazol-3-karboxamid)

Ribavirin je syntetický nukleosid se širokým spektrem účinku. V pokusech in vitro prokazuje protivirový účinek proti více než 20 DNA a RNA virům (41). Rychle proniká do buňky a je metabolizován buněčnými enzymy na monofosfát, difosfát a trifosfát, který potom inhibuje syntézu virových nukleových kyselin. Za jeden z důležitých mechanismů účinku se považuje narušení poolu nukleotidů vyvolané kompetitivní inhibicí inosinmonofosfátdéhydrogenázy, inhibice 5'-čepičkové "úpravy" mRNA a inhibice virové polymerázy (11, 42).

Ribavirin je možné aplikovat perorálně, intravenózně nebo inhalačně ve formě aerosolu. Po perorálním podání (3 mg/kg) dosahuje jeho koncentrace v krvi po 1-1,5 h 1 až 2 mg/l. Eliminační poločas činí 24 hodin. Po inhalačním podáním je dosaženo v dýchacím traktu 100x větších koncentrací než po perorálním podání. Po 8-20 hodinách inhalace ribavirinu může dosáhnout jeho koncentrace v plazmě 1-3 µg/ml, zatímco koncentrace v respiračních sekretech dosahuje až 1000 µg/ml. Během intravenózní aplikace dávky 1 g 4x denně po dobu 4 dní a dále 500 mg 3x denně po dobu 6 dní dosahuje koncentrace ribavirinu v plazmě kolem 20 mg/l. Ribavirin, jako i jeho metabolit deribosylovaný triazol karboxamid, se vylučuje močí. Malé množství (15 %) je vylučováno stolicí (11, 43).

Ribavirin prokazuje pozitivní (byť často nevelký) účinek na průběh celé řady DNA a RNA virových infekcí vyvolaných viry: chřipky A a B, respiračním syncytiálním virem, virem spalniček, parainfluenzy typu 3, herpes simplex, varicelly-zoster, hepatitidy A, B, a non-A, non-B, horečky Lassa, Argentinské hemoragické horečky a horečky Papatači. Ribavirin není účinný u infekcí, které vyvolávají primárně encefalitidu. To je způsobeno neschopností léku dosáhnout v dostatečné koncentraci CNS (44, 45, 46, 47, 48).

V poslední době se hovoří o možnosti použití ribavirinu při léčbě pacientů infikovaných HIV. Roberts a spol. (49) publikovali údaje, že perorální aplikace ribavirinu v denní dávce 800 mg po dobu 6 měsíců oddalovala u HIV pozitivních pacientů s lymfadenopatií rozvoj manifestního AIDS. Nutno poznamenat, že podávání ribavirinu nemělo pozitivní účinek na imunologické, ani virologické parametry (50, 51) a dále, že výsledky této studie byly jinými autory zpochybněny (52).

Výsledky klinického zkoušení ribavirinu jsou často protikladné. To je jedním z důvodů, proč je dnes klinické použití ribavirinu omezené (53). V současné době se ribavirin ve formě aerosolu používá při léčbě infekce hlubokých částí respiračního traktu respiračním syncytiálním virem u hospitalizovaných novorozenců a malých dětí. Léčba musí být zahájena během prvních tří dnů od začátku onemocnění a trvá 3-7 dní (18-20 h denně). Doporučená dávka pro děti činí 1,4 mg/kg/h a pro dospělé 0,82 mg/kg/h. Aerosolový způsob podání je výhodný proto, že se na místo replikace viru dostanou poměrně vysoké dávky léku (11, 54).

Po inhalační aplikaci ribavirinu nebyly pozorovány žádné vedlejší účinky. Po perorální a intravenózní aplikaci byla popsána přechodná anémie. Při pokusech na opicích a krysách byly popsány mutagenní, teratogenní a embryotoxické účinky ribavirinu (17).

Zidovudin (azidothymidin, azitidin, retrovir, chemicky 3'-azido-3'-deoxythymidin)

Zidovudin je analog thymidinu. Je to první lék s pozitivním účinkem proti infekci HIV. Po průniku do nitra buňky pasivní difúzí je fosforylován buněčnými kinázami až na zidovudin trifosfát. Ten potom inhibuje reverzní transkriptázu a inkorporaci do řetězce provirové DNA zabraňuje další DNA syntéze. Zidovudin monofosfát také inhibuje ribonukleázu H. Zidovudin inhibuje retrovirové polymerázy 50 až 100x účinněji než alfa a beta buněčné polymerázy (55).

Biologická dostupnost zidovudinu po perorálním podání činí 60 až 65 %. Po perorální dávce 200 mg dosahuje koncentrace v séru 2,25 až 5,5 µM. Eliminační poločas v séru činí 1,0-1,5 h. V játrech dochází ke glukuronidaci zidovudinu na 3'-azido-3'-deoxy-5'-β-D-glukopyranosolthymidin, který nemá protivirový účinek a rychle se objevuje v plazmě. Po perorální aplikaci je 65-75 % zidovudinu vyloučeno močí ve formě tohoto metabolitu a 8 až 15 % v nezměněné formě (55).

Příznivý účinek zidovudinu na průběh infekce HIV byl dokumentován v řadě studií, ale přetrvávají otázky týkající se optimálního dávkování a nejvhodnější doby zahájení léčby. Zidovudin aplikovaný perorálně v dávce 250 mg každé 4 hodiny prodlužoval přežívání a snižoval výskyt oportunních infekcí u pacientů s AIDS a ARC (56). Účinné byly i nižší dávky zidovudinu, kdy bylo pacientům nejprve po dobu 4 týdnů podáváno 200 mg každé 4 hodiny a potom dlouhodobě 100 mg každé 4 hodiny (57). U asymptomatických pacientů infikovaných HIV zidovudin v menší (500 mg/den) i větší dávce (1500 mg/den) snižoval pravděpodobnost rozvinutí onemocnění do ARC nebo AIDS, zvyšoval počet CD4+ buněk a snižoval množství antigenu p24. U pacientů, kterým byla podá-

vána nižší dávka, byly pozorovány i menší vedlejší účinky (58). Doporučená dávka zidovudinu činí 500 mg/den pro asymptomatické pacienty i pacienty se symptomatickým onemocněním a množstvím CD4+ buněk menším než 500/mm³, i když u pacientů s počtem CD4+ buněk větším než 500/mm³ zůstává potřeba zahájení terapie zidovudinem sporná z důvodu možného nedostatečného účinku, vzniku rezistentních mutantů viru, toxicity i ceny (59, 60).

Ačkoliv názory na profylaktickou aplikaci zidovudinu po poranění nástrojem infikovaným HIV si protiče, aplikuje se postiženým osobám zidovudin v dávce 200 mg každé 4 hodiny po dobu 28 až 42 dnů (55). Jsou ovšem popsány tři případy, kdy došlo nešťastnou náhodou k poranění infikovanou jehlou. Ani okamžité podávání zidovudinu nezabránilo vzniku séropozitivity k HIV (61, 62, 63).

U pacientů léčených dlouhodobě zidovudinem se objevují mutanty HIV rezistentní k zidovudinu. Proto se již klinicky zkoumají jeho možné náhrady: didanosin (2',3'-dideoxyinosin, ddI) a zalcitabin (2', 3'-dideoxycytidin, ddC) (55, 64).

Hlavním vedlejším účinkem zidovudinu jsou toxické účinky na buňky kostní dřeně. U pacientů dochází k anémii a granulocytopenii. Dalšími vedlejšími účinky mohou být myalgie a myopatie, nauzea, únava, nespavost, hyperpigmentace kůže a nehtů. U pacientů dlouhodobě léčených zidovudinem je větší incidence výskytu non-Hodgkinova lymfomu. Zvláště pak hematologické komplikace často vedou k snížení dávky nebo k dočasnému zastavení léčby tímto lékem (55).

Zidovudin je v ČR registrován pod firemním názvem Retrovir (Wellcome, Velká Británie, cps. à 100 a 250 mg, inj. pro infus. - amp. à 200 mg, sir. 50 mg v 5 ml) a Azitidin (Lachema, ČR, tbl. à 100 mg).

Souhrn

V první části práce autoři podávají stručný přehled obecných problémů spojených s protiviřovou chemoterapií. Poukazují na obtížnost hledání nových protiviřových látek a na množství úskalí, která je nutné překonat. Zmiňují se o možných cílech zásahu těmito látkami. Stručně naznačují nové možnosti, které se otevírají v současnosti s rozvojem našich znalostí.

V druhé části své práce autoři podávají stručný přehled současných protiviřových léčiv s charakteristikou mechanismu účinku, farmakokinetickými vlastnostmi, možnostmi klinického použití, doporučenými schémata dávkování a vedlejšími účinky.

Literatura

1. GRIFFITH, J. F. - CH'EN, L. T.: Viral infections of the central nervous system. In: Antiviral agents and viral diseases of man. Ed.: Galasso, G. J. - Merigan, T. C. - Buchanan, R. A. 2. vyd. New York, Raven Press 1984. 577 s.
2. GINSBERG, T. - GLASKY, A. J.: Inosiplex: an immunomodulation model for the treatment of viral disease. Ann. N. Y. Acad. Sci., 284, 1977, s. 128-138.
3. HADDEN, J. W. et al.: Levamisole and inosiplex antiviral agents with immunopotentiating action. Ann. N. Y. Acad. Sci., 284, 1977, s. 139-152.
4. CAMPOLI-RICHARDS, D. M. - SORKIN, E. M. - HEEL, R. C.:

- Inosine pranobex. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. Drugs, 32, 1986, s. 383-424.
5. WOOD, M. J. - GEDDES, A. M.: Antiviral therapy. Lancet, 2, 1987, s. 1189-1193.
6. SANDSTRÖM, E. G. - KAPLAN, J. C.: Antiviral therapy in AIDS. Clinical pharmacological properties and therapeutic experience to date. Drugs, 34, 1987, s. 372-390.
7. DE SIMONE, S. et al.: Inosine pranobex and zidovudine metabolism. Lancet, 2, 1989, s. 977.
8. PEDERSEN, C. et al.: The efficacy of inosine pranobex in preventing the acquired immunodeficiency syndrome in patients with human immunodeficiency virus infection. N. Engl. J. Med., 322, 1990, s. 1757-1763.
9. DOUGLAS, R. G.: Drug therapy. Prophylaxis and treatment of influenza. N. Engl. J. Med., 322, 1990, s. 443-450.
10. OXFORD, J. S.: Amantadine - Problems with its clinical usage. In: Problems of antiviral therapy. Ed.: Stuart-Harris, C. H. - Oxford, J. London, Academic Press 1983. 347 s.
11. WILTINK, E. H. H. - JANKNEGHT, R.: Antiviral drugs. Pharmaceut. Weekbl.-Sci. Ed., 13, 1991, s. 58-69.
12. ELLIOT, J.: Consensus on amantadine use in influenza. JAMA, 242, 1979, s. 2383-2384.
13. CARMINE, A. A. et al.: Trifluridine: A review of its antiviral activity and therapeutic use in the topical treatment of viral eye infections. Drugs, 23, 1982, s. 329-353.
14. MERIGAN, T. C. - CHOU, S.: Anti-DNA virus drugs - Acyclovir and Ara-A. In: Problems of antiviral therapy. Ed.: Stuart-Harris, C. H. - Oxford, J. London, Academic Press 1983. 347 s.
15. CHRISP, P. - CLISSOLD, S. P.: Foscarnet: A review of its antiviral activity, pharmacokinetics properties and therapeutic use in immunocompromised patients with cytomegalovirus retinitis. Drugs, 41, 1991, s. 104-129.
16. PALESTINE, A. G. et al.: A randomized, controlled trial of foscarnet in the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. Ann. intern. Med., 115, 1991, s. 665-673.
17. REINES, E. D. - GROSS, P. A.: Antiviral agents. Med. Clin. North Amer., 72, 1988, s. 691-715.
18. RICHARDS, D. M. et al.: Acyclovir. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. Drugs, 26, 1983, s. 374-438.
19. MINDEL, A. et al.: Treatment of first-attack genital herpes - acyclovir versus inosine pranobex. Lancet, 1, 1987, s. 1171-1173.
20. THIN, R. N.: Management of genital herpes simplex. Am. J. Med., 85, 1988, s. 3-6.
21. STRAUS, S. E. et al.: Suppression of frequently recurring genital herpes. N. Engl. J. Med., 310, 1984, s. 1545-1550.
22. SKÖLDENBERG, B. et al.: Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. Lancet, 2, 1984, s. 707-711.
23. MEYERS, J. D. et al.: Multicenter collaborative trial of intravenous acyclovir for treatment of mucocutaneous herpes simplex virus infection in the immunocompromised host. Am. J. Med., 73, 1982, s. 229-235.
24. BEAN, B. - AEPPLI, D.: Adverse effects of high-dose intravenous acyclovir in ambulatory patients with acute herpes zoster. J. infect. Dis., 151, 1985, s. 362-365.
25. SULLIVAN, J. L. et al.: Epstein-Barr-virus induced lymphoproliferation. Implications for antiviral chemotherapy. N. Engl. J. Med., 311, 1984, s. 1163-1167.
26. ANDERSSON, J. et al.: Effect of acyclovir on infectious mononucleosis: A double-blind, placebo-controlled study. J. infect. Dis., 153, 1986, s. 282-290.
27. CHOU, S. - MERIGAN, T.: Antiviral chemotherapy. In: Virology. Ed.: Fields, B. N. et al. New York, Raven Press 1985. 1614 s.
28. COEN, D. M.: Virus drug resistance. J. antimicrob. Chemother., 18, 1986, s. 1-10.
29. COEN, D. M.: The implications of resistance to antiviral agents for herpesvirus drug targets and therapy. Antivir. Res., 15, 1991, s. 287-300.
30. MARTIN, J. A. - DUNCAN, I. B. - THOMAS, G. J.: Design of inhibitors of herpes simplex virus thymidine kinase. In: Nucleotide analogues as antiviral agents. ACS symposium series No 401. Ed.: Martin, J. C. Am. Chem. Soc., 1989, s. 103-115.
31. DE CLERCQ, E.: Antiviral activity spectrum of nucleoside and nucleotide analogues. Nucleosides Nucleotides, 10, 1991, s. 167 až 180.

32. HOLY, A.: Acyclic nucleoside and nucleotide analogues: a new class of antivirals. *Il Farmaco*, 46 (1, suppl.), 1991, s. 141-146.
33. PAUL, S. - DUMMER, S.: Topics in clinical pharmacology: ganciclovir. *Am. J. med. Sci.*, 304, 1992, s. 272-277.
34. BALFOUR, H. H. jr.: The clinical significance of infections with cytomegalovirus strains resistant to antiviral drugs. *Res. Virol.*, 143, 1992, s. 219-221.
35. BUHLES, W. C. jr. et al.: Ganciclovir treatment of life- or sight-threatening cytomegalovirus infection: Experience in 314 immunocompromised patients. *Rev. infect. Dis.*, 10, 1988, s. S495-S506.
36. DIETERICH, D. T. et al.: Ganciclovir treatment of gastrointestinal infections caused by cytomegalovirus in patients with AIDS. *Rev. infect. Dis.*, 10, 1988, s. S532-S537.
37. REED, E. C. et al.: Ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus gastroenteritis in bone marrow transplant patients. *Ann. intern. Med.*, 112, 1990, s. 505-510.
38. SHEPP, D. H. et al.: Activity of 9-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxymethyl]guanine in the treatment of cytomegalovirus pneumonia. *Ann. intern. Med.*, 103, 1985, s. 368-373.
39. GOODRICH, J. M. et al.: Early treatment with ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 325, 1991, s. 1601-1607.
40. DREW, W. L. et al.: Prevalence of resistance in patients receiving ganciclovir for serious cytomegalovirus infection. *J. infect. Dis.*, 163, 1991, s. 716-719.
41. SIDWELL, R. W. et al.: Broad spectrum antiviral activity of Virazole: 1-beta-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide. *Science*, 177, 1972, s. 705-706.
42. SMITH, R. A.: Background and mechanisms of action of ribavirin. In: *Clinical applications of ribavirin*. Ed.: Smith, R. A. - Knight, V. - Smith, J. A. D. Orlando, Academic Press 1984. 222 s.
43. CONNOR, J. D. et al.: Ribavirin pharmacokinetics in children and adults during therapeutic trials. In: *Clinical applications of ribavirin*. Ed.: Smith, R. A. - Knight, V. - Smith, J. A. D. Orlando, Academic Press 1984. 222 s.
44. ALLEN, L. B.: Review of in vivo efficacy of ribavirin. In: *Ribavirin: A broad spectrum antiviral agent*. Ed.: Smith, R. A. - Kirkpatrick, W. New York, Academic Press 1980.
45. SMITH, R. A. - KNIGHT, V. - SMITH, J. A. D.: *Clinical applications of ribavirin*. Orlando Academic Press, 1984. 222 s.
46. REICHARD, O. - ANDERSSON, J.: Ribavirin: A possible alternative for the treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. *Scand. J. infect. Dis.*, 22, 1990, s. 509.
47. ENRIA, D. A. et al.: Tolerance and antiviral effect of ribavirin in patients with Argentine hemorrhagic fever. *Antivir. Res.*, 7, 1987, s. 353-359.
48. HUGGINS, J. W.: Prospects for treatment of viral hemorrhagic fevers with ribavirin, a broad-spectrum antiviral drug. *Rev. infect. Dis.*, 11 (suppl. 4), 1989, s. S750-S761.
49. ROBERTS, R. B. et al.: A multicenter clinical trial of oral ribavirin in HIV-infected patients with lymphadenopathy. *J. Acquir. immune Defic. Synd.*, 3, 1990, s. 884-892.
50. ROBERTS, R. B. et al.: A multicenter clinical trial of oral ribavirin in HIV-infected patients with lymphadenopathy: virologic observations. *AIDS*, 4, 1990, s. 67-72.
51. ROBERTS, R. B. et al.: A phase 1 study of ribavirin in human immunodeficiency virus-infected patients. *J. infect. Dis.*, 162, 1990, s. 638-642.
52. BODSWORTH, N. - COOPER, D. A.: Ribavirin: A role in HIV infection? *J. Acquir. immune Defic. Synd.*, 3, 1990, s. 893-895.
53. WALD, E. R. - DASHEFSKY, B. - GREEN, M.: Ribavirin: A case of premature adjudication? *J. Pediatr.*, 112, 1988, s. 154-158.
54. BALFOUR, H. H. - ENGLUND, J. A.: Antiviral drugs in pediatrics. *Am. J. Dis. Child.*, 143, 1989, s. 1307-1316.
55. MCLEOD, G. X. - HAMMER, S. M.: Zidovudine: Five years later. *Ann. intern. Med.*, 117, 1992, s. 487-501.
56. FISCHL, M. A. et al.: The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N. Engl. J. Med.*, 317, 1987, s. 185-191.
57. FISCHL, M. A. et al.: A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 323, 1990, s. 1009-1014.
58. VOLBERDING, P. A. et al.: Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N. Engl. J. Med.*, 322, 1990, s. 941-949.
59. State-of-the-art conference on azidothymidine therapy for early HIV infection. *Am. J. Med.*, 89, 1990, s. 335-344.
60. FALLOON, J.: Current therapy for HIV infection and its infectious complications. *Postgrad. Med.*, 91, 1992, s. 115-132.
61. LOOKE, D. F. - GROVE, D. I.: Failed prophylactic zidovudine after needlestick injury. *Lancet*, 335, 1990, s. 1280.
62. LANGE, J. M. et al.: Failure of zidovudine prophylaxis after accidental exposure to HIV-1. *N. Engl. J. Med.*, 322, 1990, s. 1375-1377.
63. DURAND, E. - LE JEUNNE, C. - HUGHES, F. C.: Failure of prophylactic zidovudine after suicidal self-inoculation of HIV-infected blood. *N. Engl. J. Med.*, 324, 1991, s. 1062.
64. SACHS, M. K.: Antiretroviral chemotherapy of human immunodeficiency virus infections other than with azidothymidine. *Arch. intern. Med.*, 152, 1992, s. 485-501.

Klíčová slova: Virové infekce; Chemoterapie; Protivirové látky.

Do redakce došlo 26. 5. 1993