

Τα αντιικά φάρμακα στην Δερματολογία-Αφροδισιολογία

Παπαρίζος Βασίλειος¹, Βασάλου Βαρβάρα,² Παπαρίζου Ελένη,² Κουρκουντή Σοφία,² Δασκαλάκης Ευάγγελος,² Στρατηγός Αλέξανδρος.²

¹Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Επιστημονικός Σύμβουλος ΕΟΔΥ

²1η Πανεπιστημιακή κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων,
Πανεπιστήμιο Αθηνών

Περίληψη

Τα αντιικά φάρμακα, με άμεση δράση κατά των ιογενών λοιμώξεων, αναστέλλουν τον κύκλο ζωής και αναπαραγωγής των ιών σε ένα ή περισσότερα σημεία του. Πολλά από τα υπάρχοντα αντιικά αντιμετωπίζουν λοιμώξεις του δέρματος και των βλεννογόνων, από ερπητοϊούς, από HPV, από ροχ ή άλλους. Τα φάρμακα αυτά είναι διαθέσιμα για τοπική ή συστηματική χορήγηση, από το στόμα ή σε ενέσιμη μορφή. Αν και η είσοδος των αντιικών φαρμάκων στη θεραπευτική έγινε λίγες μόλις δεκαετίες πριν, η εξέλιξή τους ήταν ταχεία, επιταχυνόμενη περισσότερο λόγω της ανάγκης αντιμετώπισης της HIV επιδημίας. Στο ορατό μέλλον αναμένονται νεότερα φάρμακα, για μεγαλύτερο εύρος ιογενών λοιμώξεων, αφού η έρευνα συνεχίζεται εντατικά.

Λέξεις-κλειδιά: Ιογενείς λοιμώξεις, αντιικά, μονοκλωνικά αντισώματα, HIV, HSV

Antiviral drugs in Dermatology-Venereology

Paparizos Vasileios¹, Vasalou Varvara,² Paparizou Eleni,² Kourkounti Sofia,² Daskalakis Evangelos,² Stratigos Alexander.²

¹*Dermatologist-Venereologist, scientific advisor EODY*

²*1st University Clinic of Dermatology – Venereology, “Andreas Syggros” Hospital*

Abstract

Antiviral medication, acting directly against viral infections, inhibits the viral life cycle and replication, targeting one or more steps of these processes. Many of the existing antivirals are used against cutaneous and mucosal infections, caused by herpes viruses, HPV, pox viruses, and others. They are available for either topical or systemic administration, per os or injectable solutions. Even though they were added to the therapeutic arsenal only a few decades ago, they had a rapid evolution, accelerated even more by the need to treat the HIV epidemic. New antivirals are soon to be expected, for an even broader spectrum of infections, as vigorous research remains in progress.

Key words: Viral infections, antivirals, monoclonal antibodies, HIV, HSV

Εισαγωγή

Τα αντιϊικά φάρμακα αποτελούν μια μεγάλη κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη ή θεραπεία των ιογενών λοιμώξεων. Σε αντίθεση με τα αντιβιοτικά που συχνά καταστρέφουν τα βακτήρια, τα αντιϊικά φάρμακα είναι ιοστατικά και όχι ιοκτόνα. Δεν εξοντώνουν τους ιούς, αλλά αναστέλλουν την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό τους μέσα στο ανθρώπινο οργανισμό, παρεμβαίνοντας σε διάφορα σημεία του κύκλου ζωής τους. Χρησιμοποιούνται για πλήθος παθήσεων, όπως ο απλός έρπητας, ο ζωστήρας, ο ηπέρης, οι ηπατίτιδες Β και C, η γρίπη, ο Covid, και βεβαίως η HIV λοίμωξη. Χρησιμοποιούνται συχνά και στην Δερματολογία, σε συστηματική ή σε τοπική χορήγηση, σε αρκετές περιπτώσεις.

Τα πρώτα αντιιικά φάρμακα κυκλοφόρησαν ήταν η Idoxuridine (IDU) και η Vidarabine (ara-A), σε τοπική εφαρμογή ή ενδοφλέβια έγχυση, για τη θεραπεία των ερπητικών λοιμώξεων. Τα φάρμακα αυτά ήταν μέτριας αποτελεσματικότητας και με αρκετές παρενέργειες.¹

Το πρώτο αντιικό φάρμακο με εκλεκτική δράση που ανακαλύφθηκε ήταν η ακυκλοβίρη (acyclovir). Για την ανακάλυψή της η Gertrude B. Elion τιμήθηκε με το βραβείο Nobel το 1988.² Το φάρμακο εγκρίθηκε από το FDA το 1981.

Η πραγματική όμως επανάσταση στην αντιική θεραπεία ήρθε με την κυκλοφορία αρχικά του AZT (1987) και σύντομα και πολλών άλλων φαρμάκων για την αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης, αλλά και άλλων ιογενών νοσημάτων.

Μηχανισμοί δράσης

Τα αντιικά φάρμακα δρουν με διάφορους μηχανισμούς, αναστέλλοντας τον κύκλο ζωής των ιών σε διάφορα σημεία του. Δεδομένου ότι οι ιοί δεν είναι αυτόνομοι και αυτοδύναμοι οργανισμοί, αλλά υποχρεωτικά ενδοκυττάρια παράσιτα, οι μηχανισμοί αυτοί μπορεί να είναι:³

- **Αναστολή της προσκόλλησης (attachment) και της εισόδου στο κύτταρο:** Τα φάρμακα εμποδίζουν τον ιό να συνδεθεί με τους υποδοχείς της επιφάνειας του κυττάρου ή να εισέλθει σε αυτό. Η αναστολή γίνεται με την δράση του φαρμάκου στις επιφανειακές πρωτεΐνες του ιού, είτε στους υποδοχείς της επιφάνειας του κυττάρου.
- **Αναστολή της απέκδυσης (Uncoating):** Εμποδίζουν την απελευθέρωση του γενετικού υλικού του ιού στο εσωτερικό του κυττάρου.
- **Αναστολή της αντιγραφής του DNA/RNA:** Πολλά αντιικά, όπως η acyclovir για τον έρπητα, δρουν ως «ψευδή» δομικά στοιχεία (ανάλογα νουκλεοσιδίων). Ο ιός τα χρησιμοποιεί εκλεκτικά για να συνθέσει το DNA του, με αποτέλεσμα να διακόπτεται η σύνθεση της αλυσίδας.

- **Αναστολή της ενσωμάτωσης στο DNA του κυττάρου** (Integrase inhibitors). Οι αναστολείς ιντεγκράσης αναστέλλουν την σύνδεση του ιικού DNA με το ένζυμο, εμποδίζοντας την μεταφορά του στον πυρήνα και την ενσωμάτωσή του στο DNA του κυττάρου-ξενιστή.
- **Αναστολή της πρωτεάσης:** Τα φάρμακα συνδεόμενα στην ιική πρωτεάση την αδρανοποιούν, έτσι ώστε ο ιός δεν μπορεί να «κόψει» τις μεγάλες πρόδρομες πρωτεΐνες του σε μικρότερα, λειτουργικά κομμάτια για να δημιουργήσει νέους ιούς.
- **Αναστολή καψιδίου:** τα φάρμακα ανατέλλουν την οικοδόμηση του περιβλήματος του πυρήνα, εμποδίζοντας τον σχηματισμό νέων ιών.
- **Αναστολή της απελευθέρωσης:** Τα φάρμακα εμποδίζουν τους νέους ιούς που δημιουργήθηκαν μέσα στο κύτταρο να βγουν έξω και να μολύνουν γειτονικά κύτταρα.

Στην Δερματολογία-Αφροδισιολογία χρησιμοποιείται σημαντικός αριθμός αντιιικών:

Φάρμακα για τον απλό έρπητα, τον ζωστήρα και την ανεμευλογιά

Acyclovir, Valacyclovir, Famciclovir: Πρόκειται για νουκλεοσιδικά ανάλογα, παράγωγα γουανίνης, που δρουν ως αναστολείς της λειτουργίας της DNA-πολυμεράσης.

Χρειάζονται να φωσφορυλιωθούν και να γίνουν αρχικά μονο-φωσφορικές ενώσεις (πρώτη φωσφορυλίωση από την θυμιδίνη-κινάση του ιού) και κατόπιν τρι-φωσφορικές (από την θυμιδίνη-κινάση του κυττάρου), μετατρεπόμενα πλέον από νουκλεοσιδικά σε νουκλεοτιδικά ανάλογα. Συνδεόμενα στην αλυσίδα σχηματισμού του ιικού DNA, και επειδή στερούνται ένα απαραίτητο τμήμα (3'-υδροξυλική ομάδα) για τη σύνδεση με το επόμενο νουκλεοτίδιο, διακόπτουν την περαιτέρω σύνθεσή του.

Acyclovir (Ακυκλο-γουανίνη):

Το πρώτο αντιικό εκλεκτικό αντιικό φάρμακο. Είναι δραστικό in vitro και in vivo κατά HSV-1, HSV-2 & VZV, κατά φθίνουσα σειρά αποτελεσματικότητας.

Κυκλοφορεί σε δισκία, σε διάλυμα για ενδοφλέβια χορήγηση και σε τοπική μορφή (κρέμα)

Σε μορφή για per os χορήγηση παρουσιάζει μειονεκτήματα, έχοντας μεγάλο εύρος διακυμάνσεων στις φαρμακολογικές παραμέτρους. Η απορρόφηση από το στόμα είναι σχετικά χαμηλή (10-20%) και ο χρόνος ημιζωής βραχύς: 2.5-3.3 ώρες. Ως συνέπεια, απαιτείται συχνή χορήγηση (3 φορές την ημέρα για τον απλό έρπητα, 5 φορές την ημέρα για τον ζωστήρα). Ακόμη, σχετικά χαμηλή είναι η αναλογία σύνδεσής του με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (9-33%).

Αν και η παρουσία τροφής μειώνει τη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}), δεν έχει επίδραση στην Area Under the Curve (AUC) και άρα, την συνολική έκθεση στο φάρμακο. Έτσι, μπορεί να χορηγηθεί per os πριν ή μετά το φαγητό.^{4,5}

Αποβάλλεται κυρίως (80%) από τους νεφρούς. Απαιτεί προσαρμογή δόσης αναλόγως clearance κρεατινίνης, ιδιαίτερα σε ενδοφλέβια χορήγηση.

Η τοπική χρήση κρέμας Acyclovir ή ανάλογων φαρμάκων προσφέρει ελάχιστο και αμελητέο κλινικό όφελος, ενέχει επιπλέον τον κίνδυνο ανάπτυξης αντοχής του ιού στην ομάδα αυτή των φαρμάκων. Από πολλών ετών, οι κατευθυντήριες οδηγίες τόσο του CDC, όσο και της IUSTI, αποτρέπουν από την χρήση της τοπικής χρήσης των αντιϊκών.^{6,7}

Valacyclovir:

Είναι προ-φάρμακο της acyclovir, στην οποία μετατρέπεται στον οργανισμό. Έχει όμως καλύτερες φαρμακολογικές ιδιότητες από αυτήν. Η βιοδιαθεσιμότητά της σε per os χορήγηση είναι $54 \pm 9.1\%$. Έτσι, απαιτεί λιγότερες δόσεις από την acyclovir.⁸

Famciclovir:

Είναι προ-φάρμακο της pencyclovir, στην οποία μετατρέπεται στον οργανισμό. Έχει καλές φαρμακολογικές συνιστώσες (βιοδιαθεσιμότητά της σε per os 77%, χρόνος ενδοκυττάριας ημιζωής 9-20 ώρες), αλλά δραστηριότητα ανάλογη της acyclovir.⁹

Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται συστηματικά σε per os ολιγοήμερη χορήγηση στην αντιμετώπιση του πρώτου κλινικού επεισοδίου ή των υποτροπών, και μακροχρονίως (>6-12 μήνες) στην θεραπεία καταστολής. (Στον πίνακα 1 παρατίθενται τα σχετικά θεραπευτικά σχήματα, με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της IUSTI, που διαφέρουν ελάχιστα και επουσιωδώς από τις αντίστοιχες του CDC.^{6,7}).

Η αποτελεσματικότητα και των τριών φαρμάκων είναι παρόμοια. Η Famciclovir όμως είναι πιθανώς λιγότερο αποτελεσματική στην μείωση των διαστημάτων ασυμπτωματικής απέκκρισης του ερπητοϊού από το γεννητικό σύστημα, έτσι ώστε δεν προτιμάται για την κατασταλτική θεραπεία και οι κατευθυντήριες οδηγίες της IUSTI δεν το προτείνουν με την ένδειξη αυτή.⁷

Σε τοπική εφαρμογή χρησιμοποιείται επίσης η **Docosanol**, με ένδειξη τον επιχείλιο έρπητα. Πρόκειται για αναστολέα της σύντηξης της μεμβράνης του ιού με την μεμβράνη του κυττάρου, με σχετικά μέτρια αποτελεσματικότητα.¹⁰

Και για την docosanol ισχύουν οι οδηγίες του CDC και της IUSTI για την αποφυγή της τοπικής αντιιικής θεραπείας

Σε ερπητικές λοιμώξεις ανθεκτικές στα συνήθη φάρμακα έχουν επίσης ατύπως χρησιμοποιηθεί με επιτυχία:

Foscarnet (trisodium phosphonoformate hexahydrate). Μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της DNA πολυμεράσης των ερπητοϊών, έχει επίσημη ένδειξη μόνον για CMV-αμφιβληστροειδοπάθεια σε HIV ασθενείς. Χρησιμοποιείται off label για την θεραπεία ανθεκτικών HSV-1, HSV-2 και VZV λοιμώξεων, ενδοφλεβίως σε ενδονοσοκομειακή νοσηλεία.

Cidofovir. Εκλεκτικός νουκλεοσιδικός αναστολέας της DNA πολυμεράσης, παράγωγο κυτοσίνης. Ομοίως σε ενδοφλέβια χορήγηση, αλλά και σε ενδοβλαβική έγχυση ή τοπική εφαρμογή σε γαληνική μορφή gel 1-3%. Έχει και αυτό ως μοναδική επίσημη ένδειξη την θεραπεία αμφιβληστροειδίτιδας από CMV στους πάσχοντες από HIV νόσο, αλλά έχει σημειώσει επιτυχία σε ανθεκτικές ερπητικές λοιμώξεις.

Και τα δύο αυτά φάρμακα έχουν αρκετές παρενέργειες, με κυριότερη την επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας και απαιτούν αυξημένη προσοχή και παρακολούθηση.¹¹⁻¹³

Φάρμακα για τον ζωστήρα

Για την θεραπεία του ζωστήρα χρησιμοποιούνται τα ίδια φάρμακα με του απλού έρπητα, και επιπλέον η Brivudin.

Brivudin

Όπως και τα άλλα, είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο, αναστολέας της DNA πολυμεράσης. Ενώ τα άλλα φάρμακα είναι παράγωγα γουανίνης, αυτό είναι παράγωγο ουρακίλης ((E)-5-(2-bromobinyl)-2-deoxyuridine (BVDU).

Κυκλοφορεί σε δισκία για χορήγηση από το στόμα πολλές χώρες της Ευρώπης από την δεκαετία των 90, δεν έχει όμως έγκριση στις ΗΠΑ.

Η μοναδική του ένδειξη είναι ο έρπητας ζωστήρας, αφού δεν έχει δραστηριότητα έναντι άλλων ερπητοϊών. Επίσης, δεν έχει έγκριση για χορήγηση ούτε στην ανεμευλογιά. Η αποτελεσματικότητά του στη θεραπεία του ζωστήρα είναι ανάλογη με της acyclovir, αν και οι σχετικές μελέτες είναι ολιγάριθμες και σε σχετικά μικρά δείγματα. Έχει την ευκολότερη δοσολογία (1 δισκίο 125 mg X 1 επί 7 ημέρες), έχει όμως και υψηλότερη τιμή.

Ως παράγωγο ουρακίλης, δεν μπορεί να συγχωρηγείται με ανάλογα φάρμακα, όπως η 5-fluorouracil, αλλά και άλλα παράγωγα πυριμιδίνης.

Επίσης, δεν έχει ένδειξη σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.¹⁴

Φάρμακα για την HPV λοίμωξη

Στην πραγματικότητα, δεν υπάρχει φάρμακο με απ'ευθείας αντιική δράση έναντι των HPV ιών. Η imiquimod και οι Chinacatehines δρούν έμμεσα, έχοντας κυρίως ανοσοτροποποιητική δράση. Άλλα φάρμακα, όπως η ποδοφυλλοτοξίνη ή το TCA, δρούν καταστρέφοντας τις βλάβες, χωρίς να επιδρούν στον ιό.

Πραγματικό αντιικό φάρμακο είναι το Cidofovir, που δεν έχει έγκριση για HPV, αλλά έχει δοκιμασθεί ευρέως off label σε γαληνική μορφή κρέμας 1-3% στη

θεραπεία ανθεκτικών κονδυλωμάτων ή και HPV προκαρκινικών αλλοιώσεων, με καλά αποτελέσματα.¹⁵⁻¹⁷

Φάρμακα για την HIV λοίμωξη

Η πανδημία του HIV οδήγησε σε ραγδαία εξέλιξη των αντιιικών φαρμάκων. Το πρώτο φάρμακο κατά του HIV ήταν το AZT (2,3 Azidothymidine ή Zidovudine), που εγκρίθηκε το 1987. Είναι νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης του ιού, η οποία μεταγράφει το ιικό RNA σε DNA. Σύντομα κυκλοφόρησαν και άλλα φάρμακα αυτής της κατηγορίας, ενώ αργότερα προστέθηκαν μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, αναστολείς της πρωτεάσης, της ιντεγκράσης, της σύντηξης, του σχηματισμού καψιδίου κ.α. Σήμερα για την HIV λοίμωξη χορηγείται συνδυασμός δύο ή τριών φαρμάκων, που συνήθως περιέχονται σε ένα μόνον δισκίο, που λαμβάνεται μία φορά την ημέρα.

Τα νεότερα, αποτελεσματικότερα και ασφαλέστερα φάρμακα επιτρέπουν στους HIV(+) ασθενείς μακρά επιβίωση με καλή ποιότητα ζωής. Τα ίδια φάρμακα χρησιμοποιούνται ως προφυλακτική θεραπεία, είτε περιστασιακά μετά από έκθεση σε HIV (PostExposure Prophylaxis, PEP), είτε σε συνεχή χρήση, σε άτομα με επικίνδυνη σεξουαλική συμπεριφορά (PreExposure Prophylaxis, PrEP).

Τα τελευταία χρόνια προκύπτουν φάρμακα παρατεταμένης δράσης, που χρειάζονται χορήγηση σε αραιά χρονικά διαστήματα, από μία φορά την εβδομάδα (islatravir/lenacapavir per os) έως μία φορά ανά δύο μήνες (Cabotegravir/Rilpivirine inj).

Το Lenacapavir (αναστολέας καψιδίου) σε ενέσιμη μορφή, χορηγείται μία φορά ανά 6 μήνες. Έχει εγκριθεί προς το παρόν για ασθενείς με HIV-πολυανθεκτικό στέλεχος, αλλά και ως προφυλακτική θεραπεία πριν από έκθεση σε HIV (PrEP).¹⁸

Φάρμακα για την λοίμωξη από ηπαρίτιδα

Η ευλογία των πιθήκων ήταν παλαιά νόσος, ενδημική σε Κ.και Δ.Αφρική, οφειλόμενη σε ένα ηπαρίτιδα ιό (αρχικά monkeypox, μετέπειτα ηπαρίτιδα virus). Με μετάδοση από ζώα σε άνθρωπο.

Από τον Μάιο 2022, καταγράφηκε εμφάνιση κρουσμάτων σε Ευρώπη σε επιδημική μορφή, με μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο, κυρίως μέσω σεξουαλικής επαφής. Η επιδημία, με χιλιάδες κρούσματα σε όλο τον κόσμο, υποχώρησε σύντομα μετά από λίγους μήνες και έκτοτε εντοπίζονται μεμονωμένα, αραιά κρούσματα.

Το νόσημα είναι αυτοϊώμενο με συχνά απαραίτητη μόνον υποστηρικτική θεραπεία. Εν τούτοις, σε σπάνιες περιπτώσεις βαρύτερης κλινικής συνδρομής σε ανοσοκατασταλμένα άτομα, χρησιμοποιήθηκε το Tecovirimat.

Το Tecovirimat δρα χορηγούμενο per os αναστέλλοντας την πρωτεΐνη p37 των ροξιών, εμποδίζοντας τον σχηματισμό περιβλήματος και την δημιουργία νέων ιών. Αν και αρχικά δεν υπήρξαν κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ηροχ, λόγω των επείγουσών αναγκών της εποχής το φάρμακο εγκρίθηκε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA) για χρήση σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με βαρεία νόσηση, με βάση τις μελέτες σε πειραματόζωα.¹⁹ Ωστόσο, σε πρόσφατη τυχαίοποιημένη μελέτη έναντι placebo δεν αποδείχθηκε κάποιο όφελος από την χορήγησή του.²⁰

Για την αντιμετώπιση της σοβαρής ηροχ λοίμωξης σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, έχουν χορηγηθεί επίσης off label το Cidofovir και το Brincidofovir, αν και χωρίς σαφή επιτυχία.²¹

Μονοκλωνικά αντισώματα

Η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων στη θεραπευτική χρονολογείται από το 1986.²²

Σήμερα πλήθος σκευασμάτων με μονοκλωνικά αντισώματα χρησιμοποιούνται για την θεραπεία καρκίνων, αυτοανόσων νοσημάτων και λοιμώξεων, μεταβάλλοντας θεαματικά το πεδίο της θεραπευτικής.

Για τις λοιμώξεις από ιούς έχουν έγκριση σήμερα το palivizumab, για λοιμώξεις από RSV, τα Casirivimab, Imdevimab, Bamlanivimab και άλλα για την αντιμετώπιση του SARS-CoV-2 και το Ibalizumab, στην θεραπευτική της HIV λοίμωξης.^{23,24}

Μελετώνται και αναμένονται στο άμεσο μέλλον πολλά νέα μονοκλωνικά αντισώματα για τη θεραπεία του έρπητα, της HPV λοίμωξης και άλλων ιογενών λοιμώξεων του δέρματος.²⁵⁻²⁷

Πειραματικά φάρμακα

Η συνεχής αναζήτηση νέων αντιικών φαρμάκων αναδεικνύεται από την διεξαγωγή πολυάριθμων μελετών, προκλινικών και κλινικών.

Για την θεραπεία των HPV λοιμώξεων έχουν δοκιμασθεί ή δοκιμάζονται: Το Teslexivir ή AP611074), τοπικό gel, αναστολέας της αλληλεπίδρασης των πρωτεϊνών E1/E2 του HPV, το Rebacin, αναστολέας της έκφρασης των πρωτεϊνών E6/E7 του HPV, η Ranpirnase, ριβονουκλεάση, που διασπά τα μόρια RNA μέσα στα κύτταρα, αλλά και νανοσώματα.²⁸⁻³¹

Για την λοίμωξη από απλό έρπητα ή ζωστήρα υπάρχει επίσης πληθώρα αναφορών για κλινικές μελέτες, για φάρμακα όπως:

Το ABI-5366, το Pritelivir και το Amenamevir, αναστολείς πριμάσης – ελικάσης των ερπητοϊών, ενζύμων απαραίτητων για την αντιγραφή του ιικού DNA. Από αυτά, το Amenamevir έχει προς το παρόν εγκριθεί επίσημα μόνον στην Ιαπωνία.³²⁻³⁴

Έχει δοκιμασθεί ακόμη το Brincidofovir, προ-φάρμακο του Cidofovir, για την αντιμετώπιση τόσο του απλού έρπητα, όσο και του ζωστήρα.^{35,36}

Υπό εκτεταμένη έρευνα ευρίσκονται ακόμη τα siRNA (small interfering RNA). Πρόκειται για μικρά μόρια RNA, που μπορεί να αποκόπτουν ένα μόριο mRNA, αναστέλλοντας την έκφρασή του και την ενεργοποίηση βλαπτικού γονιδίου από αυτό. Μελετώνται για την αντιμετώπιση γενετικών νοσημάτων (πχ αμυλοείδωση), καρκίνων, αλλά και ιογενών λοιμώξεων, κυρίως ηπατίτιδας B και Covid, αλλά και HPV λοιμώξεων. Ωστόσο, οι σχετικές μελέτες είναι ακόμα πρώιμες και η κλινικές εφαρμογές αναμένονται προσεχώς.³⁸⁻⁴⁰

Συμπεράσματα-συζήτηση

Οι ιογενείς λοιμώξεις αποτελούν διογκούμενη απειλή σε παγκόσμιο επίπεδο. Νέες νοσολογικές οντότητες ενσκήπτουν και διασπείρονται ταχύτατα σε ευρύτες περιοχές, στο υπόστρωμα της ταχείας μετακίνησης ατόμων και

πληθυσμών. Τις τελευταίες δεκαετίες καταγράφηκαν οι μεγάλες επιδημίες της HIV λοίμωξης, του SARS, της γρίπης των πουλερικών και της H1N1, του ηροχ και του SARS-COV-2. Οι σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις από έρπητα ή HPV ταλαιπωρούν εκατομμύρια ανθρώπους σε όλο τον κόσμο.³⁷

Η ιατρική διαθέτει ήδη ευρύ οπλοστάσιο από φάρμακα και εμβόλια για την αντιμετώπιση των ιώσεων. Στο σύντομο μέλλον και με την βοήθεια της συνεχώς εξελισσόμενης τεχνολογίας, οι πολυάριθμες κλινικές δοκιμές νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων⁴¹ αναμένεται να αποδώσουν καρπούς έτσι ώστε η καταπολέμηση των λοιμώξεων αυτών να γίνει ακόμη πιο αποτελεσματική.

Βιβλιογραφία

1. <https://www.sciencedirect.com/science/chapter/edited-volume/pii/B9781437716047003687>
2. Elion GB, Furman PA, Fyfe JA, de Miranda P, Beauchamp L, Schaeffer HJ. Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74 (12): 5716–5720
3. Kausar S, Said Khan F, Ishaq Mujeeb Ur Rehman M, Akram M, Riaz M, Rasool G, et al. A review: Mechanism of action of antiviral drugs. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021 Jan-Dec;35:20587384211002621. doi: 10.1177/20587384211002621
4. D H King. History, pharmacokinetics, and pharmacology of acyclovir. *J Am Acad Dermatol* 1988 Jan;18(1 Pt 2):176-9. doi: 10.1016/s0190-9622(88)70022-5.
5. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00787>
6. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021 Jul 23;70(4):1-187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1
7. Patel R, Moran B, Clarke E, Geretti AM, Lautenschlager S, Green J, et al. 2024 European guidelines for the management of genital herpes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2025 Apr;39(4):742-758. doi: 10.1111/jdv.20450.
8. MacDougall C, Guglielmo BJ. Pharmacokinetics of valaciclovir. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 53, Issue 6, June 2004, Pages 899–901, <https://doi.org/10.1093/jac/dkh244>
9. Kimberlin DW and Whitley RJ. Antiviral therapy of HSV-1 and -2. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al., editors. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007, Chapter 64

10. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00632>
11. Kotton BD, Kotton CN. Resistant herpes simplex virus infections - who, when, and what's new? *Curr Opin Infect Dis.* 2022 Dec 1;35(6):530-535. doi: 10.1097/QCO.0000000000000889.
12. Seang S, Boutolleau D, Burrel S, Regnier S, Epelboin L, Voujon D, et al. Long-term follow-up of HIV-infected patients once diagnosed with acyclovir-resistant herpes simplex virus infection. *Int J STD AIDS.* 2014 Aug;25(9):676-82. doi: 10.1177/0956462413518034
13. Enescu CD, Utz Petry S, Nartker N, Moossavi M. Treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus with intralesional cidofovir. *JAAD Case Rep.* 2021 May 26;13:86-89. doi: 10.1016/j.jdc.2021.05.001.
14. https://pharmalist.gr/spc/SPC_2553101_3.pdf
15. Tristram A, Hurt CN, Madden T, Powell N, Man S, Hibbitts S, et al. Activity, safety, and feasibility of cidofovir and imiquimod for treatment of vulval intraepithelial neoplasia (RT³VIN): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):1361-8. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70456-5.
16. Stier EA, Goldstone SE, Einstein MH, Jay N, Berry JM, Wilkin T, et al. Safety and efficacy of topical cidofovir to treat high-grade perianal and vulvar intraepithelial neoplasia in HIV-positive men and women. *AIDS.* 2013 Feb 20;27(4):545-51. doi: 10.1097/QAD.0b013e32835a9b16.
17. Snoeck R, Bossens M, Parent D, Delaere B, Degreef H, Van Ranst M, et al. Phase II double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of cidofovir topical gel for the treatment of patients with human papillomavirus infection. *Clin Infect Dis.* 2001 Sep 1;33(5):597-602. doi: 10.1086/322593.
18. Vasalou V, Retsas T, Strikou A, Drosos A, Paparizos V, Nicolaidou E, Stratigos A. The story of HIV/AIDS: Four decades of science, fight and hope. *HDVR* 2025, 36(4): 175-178

19. [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecovirimat-siga#:~:text=Tecovirimat%20SIGA%20is%20a%20medicine%20to%20treat,vi ruses%20belonging%20to%20the%20same%20family%20\(orthopoxviruses\).](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecovirimat-siga#:~:text=Tecovirimat%20SIGA%20is%20a%20medicine%20to%20treat,vi ruses%20belonging%20to%20the%20same%20family%20(orthopoxviruses).)
20. Zucker J, Fischer WA 2nd, Zheng L, McCarthy C, Saha PT, Javan AC, et al; STOMP/A5418 Investigators. Tecovirimat for the Treatment of Mpox. *N Engl J Med*. 2026 Feb 26;394(9):884-895. doi: 10.1056/NEJMoa2506495.
21. Siegrist EA, Sassine J. Antivirals With Activity Against Mpox: A Clinically Oriented Review. *Clin Infect Dis*. 2023 Jan 6;76(1):155-164. doi: 10.1093/cid/ciac622
22. Justin KH Liu The history of monoclonal antibody development – Progress, remaining challenges and future innovations. *Ann Med Surg (Lond)*. 2014 Sep 11;3(4):113–116. doi: [10.1016/j.amsu.2014.09.001](https://doi.org/10.1016/j.amsu.2014.09.001)
23. <https://www.cms.gov/monoclonal>
24. Hannah A Blair. Ibalizumab: A Review in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *Drugs* 2020 Feb;80(2):189-196. doi: 10.1007/s40265-020-01258-3.
25. Stellbrink HJ, Schaller T, Sturm K, Brockmeyer NH, Potthoff A, Bickel M, et al. Safety and efficacy of monoclonal antibody therapy in patients with chronic herpes simplex virus-2 genital infections: MATCH-2, a randomized double-blinded, parallel-group phase 2 multi-center trial. *Pharmacol Res*. 2025 Nov; 221:107999. doi: 10.1016/j.phrs.2025.107999
26. Jiang Z, Albanese J, Kesterson J, Warrick J, Karabakhtsian R, Dadachova E, et al. Monoclonal Antibodies Against Human Papillomavirus E6 and E7 Oncoproteins Inhibit Tumor Growth in Experimental Cervical Cancer. *Transl Oncol*. 2019 Oct;12(10):1289-1295. doi: 10.1016/j.tranon.2019.06.003.
27. Florez C, Haslwanter D, Jangra RK. Editorial: Antiviral monoclonal antibody therapies. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 10 October 2024, Sec. Clinical and Diagnostic Microbiology and Immunology, Volume 14 – 2024 <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1484448>
28. ClinicalTrials.gov ID NCT01532102

29. Yang Y, Meng YL, Duan SM, Zhan SB, Guan RL, Yue TF, et al. REBACIN® as a noninvasive clinical intervention for high-risk human papillomavirus persistent infection. *Int J Cancer*. 2019 Nov 15;145(10):2712-2719. doi: 10.1002/ijc.32344.
30. Squiquera L, Taxman DJ, Brendle SA, Torres R, Sulley J, Hodge T, et al. Ranpirnase eradicates human papillomavirus in cultured cells and heals anogenital warts in a Phase I study. *Antivir Ther*. 2017;22(3):247-255. doi: 10.3851/IMP3133.
31. Sayed-Ahmed MZ, Rizk MA, Hagra SAA, Alfarhan M, Alshamrani AA, Albariqi AH, et al. Antiviral Potential Efficacy of Green-Synthesized Silver and Titanium Dioxide Nanoparticles Against Rotavirus, Cytomegalovirus, and Human Papillomavirus. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2026 Mar 31;19(4):556. doi: 10.3390/ph19040556.
32. Wald A, Corey L, Timmler B, Magaret A, Warren T, Tyring S, et al. Helicase-primase inhibitor pritelivir for HSV-2 infection. *N Engl J Med*. 2014 Jan 16;370(3):201-10. doi: 10.1056/NEJMoa1301150.
33. Kawashima M, Watanabe D, Fujio K, Komazaki H. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating a single, patient-initiated dose of amenamevir for recurrent herpes labialis. *J Dermatol*. 2023 Mar;50(3):311-318. doi: 10.1111/1346-8138.16608.
34. Kawashima M, Nemoto O, Honda M, Watanabe D, Nakayama J, Imafuku S, et al. Amenamevir, a novel helicase-primase inhibitor, for treatment of herpes zoster: A randomized, double-blind, valaciclovir-controlled phase 3 study. *J Dermatol*. 2017 Nov;44(11):1219-1227. doi: 10.1111/1346-8138.13948.
35. Lee YJ, Neofytos D, Kim SJ, Cheteyan L, Huang YT, Papadopoulos EB, et al. Efficacy of brincidofovir as prophylaxis against HSV and VZV in hematopoietic cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2018 Dec;20(6):e12977. doi: 10.1111/tid.12977.
36. El-Haddad D, El Chaer F, Vanichanan J, Shah DP, Ariza-Heredia EJ, Mulanovich VE, et al. Brincidofovir treatment of acyclovir-resistant

disseminated varicella zoster virus infection in an immunocompromised host. Antiviral Res. 2016 Oct;134:58-62. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.08.024.

37. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))

38. <https://clinicaltrials.gov/search?cond=VIRAL%20INFECTIONS&term=siRNA&viewType=Card>

39. Shevelev A, Pozdniakova N, Generalov E, Tarasova O. siRNA Therapeutics for the Treatment of Hereditary Diseases and Other Conditions: A Review. Int J Mol Sci 2025 Sep 5;26(17):8651. doi: 10.3390/ijms26178651.

40. Yamato K, Fen J, Kobuchi H, Nasu Y, Yamada T, Nishihara T, et al. Induction of cell death in human papillomavirus 18-positive cervical cancer cells by E6 siRNA. Cancer Gene Ther. 2006 Mar;13(3):234-41. doi: 10.1038/sj.cgt.7700891.

41. <https://clinicaltrials.gov/search?cond=viral%20infections&term=therapy&aggFilters=studyType:int&viewType=Topic>

Vasileios Paparizos, Varvara Vasalou, Eleni Paparizou, Theodosios Alestas, Evangelos Daskalakis, Electra Nikolaidou, Alexandros Stratigos. Pre Exposure Prophylaxis (PrEP). Hellenic Dermato-Venereological Review HDVR 2025, 36(4): 199-203

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΕΡΠΗΤΑ ΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ

Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της IUSTI⁷

Θεραπεία πρώτου κλινικού επεισοδίου (διάρκεια θεραπείας: 5-10 ημέρες):

- Aciclovir 400mg X 3
- Aciclovir 200mg X 5
- Famciclovir 250mg X 3
- Valaciclovir 500mg X 2

Θεραπεία υποτροπών, βραχυχρόνιες:

- Aciclovir 800mg X 3 επί 2 ημέρες
- Famciclovir 1 g X 2 για 1 ημέρα
- Valaciclovir 500mg X 2 επί 3 ημέρες

Θεραπεία υποτροπών - πενθήμερα σχήματα:

- Aciclovir 400mg X 3
- Aciclovir 200mg X 5
- Valaciclovir 500mg X 2
- Famciclovir 125mg X 2

Θεραπεία καταστολής:

- Aciclovir 400mg X 2
- Valaciclovir 500mg X 1 (λιγότερα από 10 επεισόδια ετησίως).
- Valaciclovir 1 g ημερησίως (περισσότερα από 10 επεισόδια ετησίως).

Επί HIV(+) ασθενών:

Θεραπεία πρώτου κλινικού επεισοδίου (διάρκεια θεραπείας: 5-10 ημέρες):

- Aciclovir 400mg X 5 επί 7-10 ημέρες
- Famciclovir 250-500 mg επί 10 ημέρες
- Valaciclovir 500mg – 1 gr X 2 επί 10 ημέρες

Σε βαριά νόσηση:

- Aciclovir ενδοφλεβίως 5-10mg/KBΣ

Θεραπεία υποτροπών:

Ως επί μη HIV ασθενών. Επί προχωρημένης ανοσοανεπάρκειας, διπλασιασμός δόσεων και διάρκεια > 50ημέρες

Θεραπεία καταστολής:

- Aciclovir 400mg, 2-3 φορές ημερησίως
- Valaciclovir 500mg X 2

Επί μη ανταπόκρισης:

- Famciclovir 500mg X 2