

Anna Nogawka,¹ Igor Jatulewicz²

¹ Studentka IV roku Biotechnologii, Wydział Matematyczno-Przyrodniczy, Akademia im. Jana Długosza, 42-201 Częstochowa, Armii Krajowej 13/15, Polska; e-mail: ania-nogawka@wp.pl;

² Katedra Zoologii i Ekologii Zwierząt, Instytut Chemii, Ochrony Środowiska i Biotechnologii, Akademia im. Jana Długosza, 42-201 Częstochowa, Armii Krajowej 13/15, Polska; e-mail: i.jatulewicz@ajd.czyst.pl

Typy szczepionek i skuteczność szczepień ochronnych wykorzystywanych w profilaktyce zakażeń *Streptococcus pneumoniae*

Streszczenie

Zakażenia pneumokokowe stanowią istotny problem zdrowotny, zwłaszcza u małych dzieci, pacjentów z grupy ryzyka i osób starszych. W artykule omówiono profilaktykę choroby pneumokokowej za pomocą szczepionek: polisacharydowej i skoniugowanej. Praca zawiera również informacje odnośnie ich skuteczności w różnych grupach wiekowych i ryzyka, a także aktualne wskazania do stosowania tych szczepionek.

Słowa kluczowe: pneumokoki; polisacharydowa szczepionka pneumokokowa; skoniugowana szczepionka pneumokokowa; zakażenia *Streptococcus pneumoniae*; profilaktyka

Wstęp

Zakażenia wywoływane przez drobnoustroje z gatunku *Streptococcus pneumoniae* są obecnie bardzo ważnym problemem zdrowotnym i terapeutycznym wszystkich grup wiekowych na całym świecie. Przez to, że są szeroko rozpowszechnione, przyczyniają się do licznych wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji. Pneumokoki to istotne klinicznie ludzkie patogeny, które posiadają szeroki wachlarz czynników zjadliwości.^[1] Są to mikroorganizmy kolonizujące górne drogi oddechowe, przyczyniające się do powstawania zarówno zakażeń inwazyjnych (z krwiopochodnym rozsiewem bakterii) jak i zlokalizowanych (umiejscowionych).^[2] Do zakażenia tymi patogenami dochodzi drogą kropelkową, w przypadku bezpośredniego kontaktu z osobą chorą lub z nosicielem.^[3]

W ostatnim czasie leczenie zakażeń pneumokokowych staje się coraz większym wyzwaniem dla służby zdrowia. Zwiększająca się liczba osób ze schorzeniami wywołanymi przez pneumokoki, jak i narastanie ich odporności na antybiotyki, wymagają poszukiwania nowoczesnych działań profilaktycznych.

Obecnie skutecznym sposobem wykorzystywanym w profilaktyce zakażeń pneumokokowych są szczepienia ochronne, których celem jest zmniejszanie ryzyka występo-

wania inwazyjnych chorób pneumokokowych jak i stymulacja odpowiednich mechanizmów układu odpornościowego w przypadku zakażenia. Szczepienia ochronne należą do najważniejszych osiągnięć medycyny, toteż ciągle ich doskonalenie jest kluczową strategią w immunoprofilaktyce.

Cel, skuteczność i bezpieczeństwo szczepień ochronnych

Szczepienia ochronne są sposobem uodparniania organizmu, opierającym się na podaniu człowiekowi preparatu zwanego szczepionką. To tani i jednocześnie skuteczny sposób zapobiegania chorobom zakaźnym. Szczepionka to produkt biologiczny zawierający substancje zdolne do wywołania procesów immunologicznych, warunkujących powstanie odporności organizmu bez wywoływania działań toksycznych.^[4] Biorąc pod uwagę skuteczność szczepionki, należy mieć świadomość, że zależy ona zarówno od rodzaju i dawki antygeny, jak i od stanu układu odpornościowego szczepionej osoby. Badania kliniczne rozwinęły się na niespotykane wysoką skalę, a sposób ich prowadzenia i wnikliwa analiza wyników dostarczają niezwykle wartościowych informacji, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowych szczepionek. Dzięki wprowadzeniu szczepień ochronnych zmniejszona została zapadalność na różnego typu zakażenia bakteryjne i wirusowe, które są jedną z najczęstszych przyczyn zgonów na świecie. Bezpieczeństwo szczepień ochronnych staje się priorytetem dla wytwórców szczepionek, a stałe podnoszenie jego poziomu jest nadrzędnym celem wakcynologii.^[4]

Poddając się szczepieniu, jesteśmy nieco narażeni na wystąpienie niepożądanych reakcji organizmu na podawany preparat tj.: odczyny lub powikłania poszczepienne.^[5] Mimo, że przeprowadzanie szczepień ochronnych niesie ze sobą ryzyko wystąpienia takich powikłań, to należy mieć świadomość tego, że na pewno częstotliwość ich występowania nie dorówna zagrożeniu, na jakie narażony jest człowiek nie poddany stosownej immunizacji. To właśnie szczepienia są skuteczną bronią w zwalczaniu i zapobieganiu chorobom zakaźnym i to one pozwalają przygotować nasz organizm do konfrontacji z patogenami.

Patogeneza i objawy kliniczne zakażeń wywołanych *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae wywołuje wiele zespołów klinicznych w zależności od miejsca zakażenia i stanowi najczęstszą przyczynę bakteryjnych zakażeń inwazyjnych, zarówno u dzieci jak i u osób w podeszłym wieku. Zakażenia inwazyjne to takie, w których bakteria przedostaje się do krwi lub innego miejsca, gdzie w prawidłowych fizjologicznie warunkach nie występuje.^[6] Pneumokoki są odpowiedzialne również za zakażenia zlokalizowane – zwykle nie powodujące wysiewu do krwi.^[7] Przykłady zakażeń inwazyjnych i zlokalizowanych przedstawia Tabela 1.

Zjadliwość szczepów uwarunkowana jest głównie polisacharydową otoczką, która zabezpiecza pneumokoki przed skutkami reakcji obronnej gospodarza – głównie przed fagocytozą.^[1] Na podstawie różnic w antygenowej budowie otoczki zidentyfikowano około 90 typów serologicznych, z których co najmniej 15 bierze udział w wywoływaniu zakażeń inwazyjnych zarówno u dzieci jak i u dorosłych.^[3]

Tabela 1. Częste umiejscowienie zakażeń pneumokokowych.^[2]

Choroba umiejscowiona	Choroba inwazyjna
zapalenie ucha środkowego zapalenie zatok przynosowych zapalenie płuc zapalenie spojówek	bakteriemia / posocznica zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych zapalenie stawów / zapalenie kości i szpiku powikłane zapalenie płuc

Zakażenia pneumokokowe, w tym inwazyjne, najczęściej występują u dzieci, które nie ukończyły 2-go roku życia oraz u osób w wieku powyżej 65 lat. Szczególnie narażeni na choroby pneumokokowe są pacjenci z tzw. „grupy ryzyka”. Są to pacjenci z asplenią – czynnościowym bądź anatomicznym brakiem śledziony; pacjenci po przebytej splenektomii – częściowym lub całkowitym usunięciu śledziony, a także pacjenci z cukrzycą, chorobami nowotworowymi, zespołem nerczycowym oraz osoby z implantem ślimakowym.^[7] Postać kliniczna choroby, zdolność jej wywoływania, jak i postępowanie dotyczące leczenia i jej zapobiegania są mocno zróżnicowane i zależne od serotypu paciorkowców, stanu układu immunologicznego gospodarza oraz jego innych mechanizmów obronnych.^[8]

Typy szczepionek stosowanych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych

Bakterie *Streptococcus pneumoniae* po raz pierwszy zostały wyizolowane i zidentyfikowane przez francuskiego naukowca Ludwika Pasteura w 1881 roku. Do tej pory nie udało się niestety otrzymać szczepionki, która nadałaby odporność na wszystkie znane serotypy tego patogenu.^[9]

W zapobieganiu zakażeniom pneumokokowym, stosuje się obecnie 2 grupy szczepionek: szczepionki polisacharydowe lub skoniugowane. W 1983 roku wprowadzono stosowaną do dziś 23-walentną polisacharydową szczepionkę, a w lutym 2000 roku wprowadzona została szczepionka skoniugowana zawierająca wielocukry 7 serotypów bakterii połączonych z białkiem nośnikowym.^[10] Obie szczepionki zdecydowanie różnią się sposobem podawania, immunogennością, skutecznością działania, ceną oraz wskazaniami dotyczącymi ich zastosowania.^[11]

Szczepionki polisacharydowe PPV (*Pneumococcal Polisaccharide Vaccine*)

Przeciw zakażeniom wywoływanym przez pneumokoki zarejestrowana jest polisacharydowa szczepionka, występująca w postaci 2 identycznych pod względem zawartości preparatów: *Pneumo 23* firmy Sanofi-Pasteur i *Pneumovax 23* firmy Merck Sharp & Dohme.^[7] Rekomendowana jest przede wszystkim do immunizacji osób dorosłych oraz dzieci > 2 r.ż., należących do grupy ryzyka. Jest preparatem stosunkowo tanim w porównaniu ze szczepionkami skoniugowanymi. Niestety w przypadku dzieci, które nie ukończyły 2 r.ż. preparat nie wykazuje oczekiwanej skuteczności, ponieważ ich układ immunologiczny w tak młodym wieku jest niedojrzały. Podstawowym składnikiem omawianej szczepionki są wielocukry pochodzące z bakteryjnych otoczek dwudziestu trzech serotypów, odpowiedzialnych za powstawanie najgroźniejszych zakażeń.^[9] Są to wysoko oczyszczone

antygeny polisacharydowe następujących serotypów: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F. Wymienione serotypy odpowiedzialne są za powstawanie ok. 90% inwazyjnych zakażeń wywołanych bakterią *Streptococcus pneumoniae*.^[12] Wywnioskowano, że szczepionka polisacharydowa nie eliminuje nosicielstwa, ponieważ po jej wprowadzeniu nie zauważono spadku częstości nosicielstwa u zaszczepionych osób.^[7] Polisacharydowe szczepionki wykazują natomiast sporą skuteczność w przypadkach pneumokokowego zapalenia płuc. Obniżając częstotliwość zapadalności na te schorzenia, ograniczają powstawanie niebezpiecznych powikłań, skracają również czas i koszty związane z leczeniem, z późniejszą rehabilitacją, czy badaniami diagnostycznymi, a także zapobiegają utracie zdrowia i kondycji z powodu choroby.^[6]

Szczepionki skoniugowane PCV (*Pneumococcal Conjugate Vaccine*)

Szczepionki skoniugowane są szczepionkami nowej generacji, stworzonymi z myślą o najmłodszej części naszej populacji.

Obecnie powszechnie stosuje się siedmiowalentną skoniugowaną szczepionkę pneumokokową (PCV7) *Prevenar*, produkowaną przez firmę Wyeth.^[2] Preparat zawiera następujące serotypy: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, których dobór oparty jest na wynikach serii badań epidemiologicznych, pozwalających wyodrębnić właśnie te, które są najczęstszą przyczyną zakażeń.^[13] Szczepionka jest immunogenna w pierwszych miesiącach życia człowieka i prowadzi do powstania wysokiego stężenia przeciwciał, trwałej reakcji humoralnej jak i indukcji długotrwałej pamięci immunologicznej podczas podawania dawek przypominających.^[2] Szczepienie tym preparatem zaleca się dzieciom poniżej 24 m-ca życia oraz u dzieci w wieku 2–5 lat, znajdujących się w grupie wysokiego ryzyka.^[7]

Kolejnym przykładem szczepionki skoniugowanej jest dziesięciowalentna szczepionka (PHiDCV-10) o handlowej nazwie *Synflorix* wyprodukowana przez firmę Glaxo-SmithKline. Szczepionka ta zawiera otoczkowe antygeny polisacharydowe następujących serotypów: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F.^[17] Dzięki dodatkowym trzem serotypom (1, 5, 7F) preparat ma skuteczniej chronić przed inwazyjnymi chorobami pneumokokowymi (IChP). Szczepionka może być stosowana u dzieci od 6 tyg. do końca 2 r.ż., a szczepienie powinno być przeprowadzone zgodnie z zaleceniami w zależności od wieku dziecka.^[12]

Inną szczepionką pneumokokową należącą do grupy skoniugowanych, jest trzynastowalentna szczepionka (PCV13), produkt firmy Wyeth, tzw.: *Prevenar 13*. W skład preparatu *Prevenar 13* wchodzi serotypy zastosowane uprzednio w szczepionce *Prevenar* (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) i 6 dodatkowych: 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A. Opisany preparat zaleca się do czynnego uodparniania przeciwko chorobom inwazyjnym, ostremu zapaleniu ucha środkowego jak i zapaleniom płuc wywoływanym przez *S. pneumoniae* u dzieci od 6 tyg. do 5 r.ż.^[14]

Schematy mieszane: PCV I PPV

Porównując ze sobą szczepionki polisacharydowe i skoniugowane można zauważyć szereg różnic, z których główne przedstawione są w Tabeli 2. Ze względu na ograniczoną

Tabela 2. Porównanie szczepionek przeciwko pneumokokom.^[2]

	PCV7	PPV23
serotypy	7	23
rekrutacja limfocytów	tak	nie
immunogenność < 2 r.ż.	tak	nie
dawka przypominająca	tak	nie
trwale uodpornienie	tak	nie

skuteczność polisacharydowej szczepionki (PPV23), zaczęto prowadzić badania nad tym, czy podanie obu szczepionek pacjentom z grupy zwiększonego ryzyka będzie skuteczniejsze.

Podawanie szczepionek PPV23 i PCV7 w schematach mieszanych pacjentom jest praktykowanym sposobem immunizacji. W zależności od wieku pacjenta poddanego szczepieniu można tego dokonać w dwojaki sposób:^[11]

- PPV po PCV – szczepienie takie wykonuje się dzieciom z grupy ryzyka w wieku 3–5 lat. Zaleca się w pierwszej kolejności podać szczepionkę skoniugowaną (PCV7), a następnie z dwumiesięcznym odstępem szczepionkę PPV23.
- PCV po PPV – ten schemat stosuje się w przypadku dzieci z grupy ryzyka w wieku 2–5 lat, którym w przeszłości została podana szczepionka PPV23. W tym wypadku podaje się jedną dawkę szczepionki PCV7 w terminie nie wcześniejszym jak 6–8 tyg. po poprzedniej szczepionce. Czynność ma na celu poprawę pamięci immunologicznej.

Skuteczność i efekty szczepień

Wprowadzenie do masowego użytku polisacharydowych i skoniugowanych szczepionek przynosi szereg zdrowotnych i ekonomicznych korzyści.

Skuteczność kliniczna polisacharydowej szczepionki PPV została wykazana w wielu badaniach. W badaniach fińskich i australijskich stwierdzono, że odpowiedź poszczepienna na zawarte w preparacie serotypy jest dosyć zróżnicowana, ponieważ dobrą odpowiedź zaobserwowano wobec serotypów: 3, 4, 8 i 9N, znacznie słabszą wobec serotypów: 12, 14, 23F i 6A, a szczególnie niedostateczną w przypadku serotypów: 6B i 19F.^[11] Profilaktyczne zastosowania szczepionki polisacharydowej ma wpływ na ograniczenie występowania inwazyjnych zakażeń pneumokokowych (IChP). Skuteczność szczepionki polisacharydowej została oszacowana przez Cochrane Library w 2007 roku. Analizie poddano skuteczność szczepionki zarówno w grupie osób zdrowych jak i osób z grupy ryzyka. Wykazano wówczas, że szczepienie zapobiega IChP ze skutecznością 74%. Szczepionki polisacharydowe nie wpływają natomiast na odporność zbiorowiskową ani na nosicielstwo.^[15] Skuteczność szczepień polisacharydową szczepionką PPV oceniono również dzięki przeprowadzonym badaniom EVAN65, którym zostały poddane osoby powyżej 65 r.ż.. Badania wykazały 45% skuteczność w zapobieganiu tego typu zakażeniom, a także wyka-

Tabela 3. Wpływ szczepionki PCV7.^[2]

Zdarzenie kliniczne	Wynik
Choroba inwazyjna	Zmniejszenie częstości o ~90%
Choroba inwazyjna przez kontakt	Zmniejszenie częstości o ~25%
Zapalenie płuc	Zmniejszenie częstości o ~10%
Zapalenie ucha środkowego	Zmniejszenie częstości o ~5-10%
Leczenie antybiotykami	Zmniejszenie częstości o ~5-10%

zały zmniejszenie ryzyka śmierci o 59%. W przypadku dzieci uczęszczających do przedszkola (3–5 r.ż.) szczepienia PPV nie cechują się wymaganą efektywnością.^[11]

Wyniki jednej z analiz skuteczności szczepionek skoniugowanych potwierdziły, że po wprowadzeniu szczepień tymi preparatami, zapadalność na IChP znacząco się zmniejszyła, zarówno w populacji dzieci jak i osób dorosłych. Dane na temat wpływu szczepionki na zapobieganie zakażeniom robią imponujące wrażenie (Tabela 3). Szczepionka zmniejszyła także częstość występowania szczepów antybiotykoopornych, izolowanych od chorych na IChP. Siedmiowalentna szczepionka skoniugowana (PCV7), w znacznym stopniu zapobiega zakażeniom inwazyjnym wywołanym przez zawarte w niej serotypy pneumokoków.^[16] Coraz to nowsze badania stale wykazują, że częstość występowania choroby inwazyjnej na przestrzeni czasu u osób szczepionych uległa znacznemu zmniejszeniu.^[2]

Zakończenie

Szczepienia przeciwko pneumokokom wykazują dużą skuteczność w zapobieganiu zakażeniom, wywoływanym przez serotypy polisacharydowej otoczki pneumokokowej, które zawarte są w proponowanych szczepionkach. Skuteczność ta potwierdza się we wszystkich grupach wiekowych, a także w grupie osób zwiększonego ryzyka. Należy mieć świadomość tego, że ewentualna hospitalizacja osób niepoddanych immunoprofilaktycznemu działaniu szczepionki, znacznie bardziej obciąży budżet niż wykonanie zalecanych szczepień. Z ww. względów, szczepienia powinny być zalecane i szeroko rekomendowane przez lekarzy i specjalistów. Dostępne na rynku szczepionki: polisacharydowe i skoniugowane rekomendowane są zarówno w immunoprofilaktyce osób dorosłych jak i dzieci, ponieważ mają one wpływ na ograniczenie występowania inwazyjnych zakażeń pneumokokowych, które są główną przyczyną śmiertelności.

Literatura

- [1] Nowosiad M., Gierdys-Kalemba S., *Postępy Mikrobiologii*, **2008**, 47, 3.
- [2] Durbin W.J., *Pediatrics Po Dyplomie*, **2005**, 9, 6.
- [3] Baker C.J., *Choroby zakaźne u dzieci*, PZWL, Warszawa, **2010**.
- [4] Gołąb J., Jakóbiak M., Lasek W., Stokłosa T., *Immunologia*, PWN, Warszawa, **2010**.
- [5] Kowalska-Dupłaga K., Rudkowski Z., *Medycyna praktyczna-online*, **2007**.
- [6] Duszczyk E., Talarek E., *Zakażenia*, **2008**, 4.

- [7] Duszczyk E., Talarek E., *Zakażenia*, 2007, 6.
- [8] Magdzik W., Naruszewicz-Lesiuk D., Zieliński A., *Choroby zakaźne i pasożytnicze – epidemiologia i profilaktyka*, Alfa Medica Press, Bielsko-Biała, 2004.
- [9] Izdebski R., *Postępy Mikrobiologii*, 2005, 44.
- [10] Doboszyńska A., *Medycyna po Dyplomie*, 2009, 18.
- [11] Szenborn L., *Zakażenia*, 2007, 1.
- [12] Duszczyk E., Talarek E., *Zakażenia*, 2009, 2.
- [13] Albrecht P., Kotowska M., Patrzalek M., *Pediatrica Polska*, 2009, 84.
- [14] Pediatriczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia, *Standardy Medyczne/Pediatrica*, 2010, 7.
- [15] Bernatowska E. i wsp., *Nowa Medycyna*, 2009, 2.
- [16] Wysocki J., *Medycyna Praktyczna – Pediatrica*, 2007, 2.
- [17] Albrecht P., Bernatowska E., Dobrzańska A., Grzesiowski P., Hryniewicz W., Konior R., Patrzalek M., Radzikowski A., Szenborn L., Wysocki J., *Pediatrica Polska*, 2007, 82.

Anna Nogawka,¹ Igor Jatulewicz²

¹ *Studentka IV roku Biotechnologii, Wydział Matematyczno-Przyrodniczy, Akademia im. Jana Długosza, 42-201 Częstochowa, Armii Krajowej 13/15, Polska; e-mail: ania-nogawka@wp.pl;*

² *Katedra Zoologii i Ekologii Zwierząt, Instytut Chemii, Ochrony Środowiska i Biotechnologii, Akademia im. Jana Długosza, 42-201 Częstochowa, Armii Krajowej 13/15, Polska; e-mail: i.jatulewicz@ajd.czyst.pl*

Types of vaccines and effectiveness of immunization used in the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections

Abstract

Pneumococcal infections pose an important health problem, especially to young children, patients at high risk and elderly people. In the article we discuss a prophylaxis of pneumococcal disease with polysaccharide vaccines and conjugated vaccines. This report contains information on their effectiveness in various age and risk groups, and current recommendations for vaccination.

Keywords: Pneumococci; Pneumococcal Polysaccharide Vaccine; Pneumococcal Conjugate Vaccine; *Streptococcus pneumoniae* infections; prophylaxis

Karolina Smolarz,¹ Igor Jatulewicz²

¹ *Studentka IV roku Biotechnologii, Wydział Matematyczno-Przyrodniczy, Akademia im. Jana Długosza, 42-201 Częstochowa, Armii Krajowej 13/15, Polska; e-mail: smolarz00@gmail.com;*

² *Katedra Zoologii i Ekologii Zwierząt, Instytut Chemii, Ochrony Środowiska i Biotechnologii, Akademia im. Jana Długosza, 42-201 Częstochowa, Armii Krajowej 13/15, Polska; e-mail: i.jatulewicz@ajd.czyst.pl*

Medycyna XXI wieku w walce z HIV

Streszczenie

Zakażenie HIV jest jednym z najważniejszych globalnych problemów zdrowia publicznego. W artykule omówiono metodę cART jako jedyny sposób walki z HIV w XXI wieku. Ponadto opisano sześć klas leków stosowanych w tej terapii antyretrowirusowej.

Słowa kluczowe: cART; HIV; leki; terapia antyretrowirusowa

Wstęp

Od wielu lat, jednym z poważnych problemów w dziedzinie medycyny jest zakażenie HIV, które w 75% rozprzestrzenia się drogą płciową, głównie podczas kontaktów heteroseksualnych.^[1] Obecność tego wirusa stwierdzono już na całym świecie, a liczbę ludzi seropozytywnych szacuje się na ok. 60 mln. Najwięcej przypadków można dostrzec przede wszystkim w Afryce.

Dzięki długotrwałym badaniom nad HIV, który prowadzi do destrukcji układu immunologicznego u osoby zakażonej, poznano budowę tego wirusa i jego proces replikacji w organizmie. Umożliwiło to, w znaczący sposób, poszukiwanie nowych metod leczenia antywirusowego.

Dotychczas, jedyną skuteczną stosowaną metodą przeciw HIV jest terapia antywirusowa – cART, znacząco wpływająca na przebieg patogenezy. Działanie tej terapii opiera się na inhibicji HIV, konsekwencją czego jest wydłużenie życia pacjenta o kilkanaście lat. Niestety nie powoduje ona eradykacji wirusa z organizmu gospodarza, ani odtworzenia układu immunologicznego.

Problem leczenia wiąże się ze stałym powstawaniem lekoopornych mutantów podczas namnażania wirusa w organizmie, co znacznie komplikuje procedurę terapii. Komplikacje wiążą się również z występowaniem wielu działań niepożądanych.

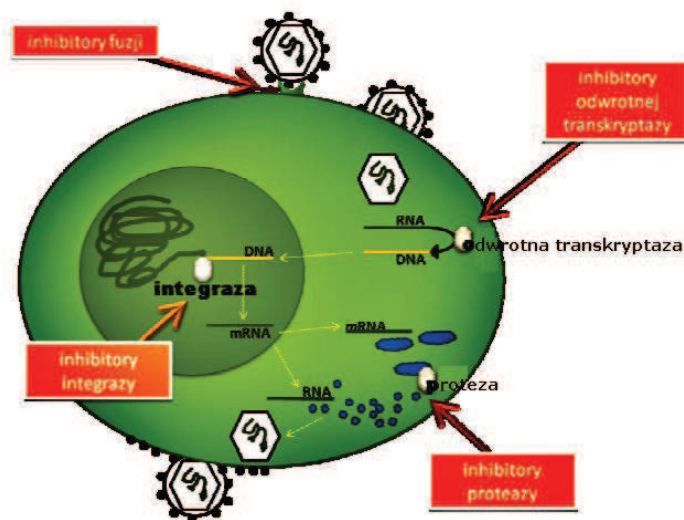
cART jako sposób walki z HIV

cART (*combined antiretroviral therapy*) znany również jako HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*) jest to kombinacja terapii antyretrowirusowej, która polega na zastosowaniu kilku (zazwyczaj trzech z dwóch różnych klas) leków o synergicznym działaniu. Podstawowym celem terapii jest poprawa zdrowia i wydłużenie życia pacjenta. U większości pacjentów powoduje ona długotrwałe obniżenie intensywności namnażania się w organizmie HIV. Umożliwia ona częściową odbudowę układu immunologicznego, zwiększając liczbę limfocytów CD4+. Nie powoduje ona eliminacji prowirusowego DNA zintegrowanego z DNA gospodarza. Natomiast, największym sukcesem terapii antyretrowirusowej jest uzyskanie spadku zawartości RNA HIV, która nie jest wykrywana najczulszymi testami PCR. W większości przypadków jest to niemożliwe z uwagi m.in. na: działania niepożądane leków czy lekooporność wirusa.^[2-4]

Leki w cART

Współczesna medycyna dysponuje sześcioma klasami leków antyretrowirusowych, które są inhibitorami różnych faz replikacji wirusa HIV:

- nukleozydowe (NRTIs) i nukleotydowe (NtRTIs) inhibitory odwrotnej transkryptazy,
- nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs),
- inhibitory proteazy (PIs),
- inhibitory integrazy (IIs),
- inhibitory fuzji (FIs),
- inhibitor koreceptora CCR5.^[1,3,5]



Rycina 1. Punkty działania leków antyretrowirusowych.^[6]

Nukleozydowe (NRTIs) i nukleotydydowe (NtRTIs) inhibitory odwrotnej transkryptazy

NRTIs i NtRTIs działają podczas przepisywania informacji genetycznej z wirusowego RNA na prowirusowy DNA.^[6] Odpowiedzialne są za hamowanie aktywności odwrotnej transkryptazy (rewertazy) poprzez blokowanie syntetyzującego się centrum aktywnego enzymu.^[3]

Dzięki obecności wielu enzymów komórkowych, syntetyczne nukleozydy (NRTIs) ulegają fosforylacji, dzięki czemu powstają aktywne metabolity konkurujące z fizjologicznymi nukleotydami podczas procesu transkrypcji. Przyłączenie takiego nukleotydu do syntetyzującego się prowirusowego DNA uniemożliwia wytworzenie wiązań fosfodwuestrowych, które stabilizują dsDNA, co powoduje przedwczesną terminację transkrypcji.

Nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NtRTIs) są monofosforanami nukleozydów, które ulegają fosforylacji do dwufosforanów. Podobnie jak NRTIs są one zdolne do hamowania odwrotnej transkryptazy, przez co blokują elongację transkrypcji wirusowego DNA.^[7] W przeciwieństwie do NRTIs aktywność uzyskują po jedностopniowej fosforylacji. NRTIs jest klasą charakteryzującą się znacznie szybszą penetracją do ośrodkowego układu nerwowego od PIs i NNRTIs. NRTIs są zdolne do zapobiegania infekcji spoczynkowych limfocytów CD4+ oraz makrofagów.

Najstarszym lekiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy stosowanym w terapii od 1987 roku jest azidotymidyna zwana również zydowudyną.^[8]

Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs)

Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, jak sama nazwa wskazuje, również odpowiedzialne są za blokowanie rewertazy. Działają one w początkowej fazie namnażania się HIV w organizmie, a dokładniej podczas przepisywania RNA HIV na prowirusowy DNA.^[6]

Leki antyretrowirusowe tej klasy wiążą się z enzymem w sposób bezpośredni i niekompetywny, zmieniając konformację centrum aktywnego. W ten sposób powoduje jego zablokowanie, przez co uniemożliwia przyłączenie naturalnych nukleotydów i zmniejsza polimeryzację.^[5]

Pierwszym stosowanym skutecznym NNRTI był efawirenz (EFV, Stocrin, Sustiva). W badaniach klinicznych jest on bardzo często używany jako lek porównawczy.^[7]

Inhibitory proteazy (PIs)

Inhibitory proteazy kompetywnie blokują centrum katalityczne enzymu. Proteaza działa w końcowej fazie replikacji HIV, dlatego też PIs uniemożliwiają rozszczepienie prekursorowego polipeptydu na białka rdzeniowe wirusa (m.in. p17, p24), a także białka prekursorowe enzymów. W wyniku inhibicji aktywności proteazy HIV, tworzące się potomne cząstki wirusa HIV nie są w pełni dojrzałe, a tym samym niezdolne są do rozmnażania.

nia, a także pozbawione zakaźności.^[5] Wszystkie PIs są zdolne do hamowania aktywności proteazy zarówno wirusa HIV-1, jak i HIV-2.

Najstarszy lek antyretrowirusowy z tej klasy – rytonawir (RTV, Norvir) był stosowany w terapii pacjentów dorosłych, a także dzieci od pierwszego miesiąca życia. Bardzo skuteczną kombinacją okazało się podawanie rytonawiru z innymi lekami tej klasy, co znacznie wzmacnia ich działanie.^[7]

Inhibitory integrazy (IIs)

Najnowszą klasą leków antyretrowirusowych są inhibitory integrazy. Są one odpowiedzialne za hamowanie działania enzymu – integrazy podczas integracji prowirusowego DNA z materiałem genetycznym gospodarza. Dotychczas stosowanym lekiem z klasy IIs jest reltegrawir (RTL, Isentress).^[3,5]

Inhibitory fuzji (FIs)

Inhibitory fuzji blokują proces penetracji wirusa do komórki gospodarza. Jak do tej pory w Polsce dostępny jest tylko jeden inhibitor fuzji – enfuwirtyd (FUZEON, T-20). Jest to syntetyczny oligopeptyd zbudowany z 36 aminokwasów, który przyłącza się do glikoproteiny 41. Enfuwirtyd, wiążąc się z gp41, zapobiega przekształceniom konformacyjnym, w wyniku czego uniemożliwia proces wejścia wirusa do komórki gospodarza.^[5,6,9]

Inhibitor koreceptora CCR5

Inhibitor koreceptora CCR5 bierze udział w hamowaniu procesu penetracji wirusa HIV do wnętrza komórki. Preparatem takim jest Maraviroc – Celsentri, Selzentry (MVC). Podobnie jak IFs uniemożliwia on proces fuzji wirusa, przez co ogranicza namnażanie się HIV w organizmie gospodarza.^[5]

Klasy leków zestawiono w Tabeli 1.

cART jako kombinacja terapii antyretrowirusowej

W terapii cART pierwszy zastosowany zestaw u zakażonego wirusem HIV jest najbardziej skuteczny i może być stosowany przez dłuższy okres. Odpowiednie dobranie tej kombinacji jest szczególnie ważne ze względu na to, że to ona jest odpowiedzialna za trwałe hamowanie replikacji wirusa HIV, czego wynikiem jest regeneracja układu odpornościowego. Ze względu na występowanie lekoopornych mutantów wirusa HIV, konieczne jest ich ustalenie przed rozpoczęciem terapii.^[3] Aby zmniejszyć ryzyko powstawania tych szczepów, zaleca się stosowanie dwóch lub więcej leków hamujących odwrotną transkryptazę, a także kombinacji składających się z leków różnych klas (hamujące różne fazy cyklu replikacyjnego wirusa).^[10] Lekarz wybierając leki dla pacjenta, bierze pod uwagę wiele

Tabela 1. Klasy leków antyretrowirusowych.^[6]

Klasa leków	Punkt uchwytu	Preparaty (nazwa międzynarodowa)
Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTIs, analogi nukleozydowe)	konkurencja o wiązanie z centrum katalitycznym odwrotnej transkryptazy aktywnych trójfosforanów leków z naturalnymi nukleotydami	zydowudyna stawudyna didanozyna zalcytabina lamiwudyna emtrycytabina abakawir
Nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NtRTIs)	konkurencja o wiązanie z centrum katalitycznym odwrotnej transkryptazy z naturalnymi nukleotydami	tenofowir
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs)	blokowanie odwrotnej transkryptazy przez zmianę jej konformacji po przyłączeniu się leku do centrum aktywnego enzymu	efawirenz newirapina delewirdyna (nie zarejestrowana w Polsce)
Inhibitory proteazy (PIs)	blokowanie miejsca aktywnego proteazy HIV	sanquinawir indinawir ritonawir nelfinawir amprenawir lopinawir trypiranawir
Inibitory fuzji (FIs)	bloker gp41	enfuwirtyd
	inhibitor receptorów chemokinowych (CCR5)	marawiroc
Inhibitory integrazy (IIs)	blokowanie możliwości włączenia DNA wirusa do ludzkiego DNA	raltegravir (w badaniach klinicznych)

czynników. Należą do nich m.in.: schorzenia towarzyszące (np. choroby nerek), zdolność zakażonego do przestrzegania odpowiedniego dawkowania leku, wyniki badań lekooporności HIV, wiek i płeć pacjenta itp.^[3]

Pierwszy zestaw leków stosowany w terapii powinien składać się z trzech leków należących do dwóch różnych klas. U osób wcześniej nieleczonych antyretrowirusowo stosuje się takie kombinacje jak:

1. NRTIs + NRTIs (lub NtRTIs) + NNRTIs,
2. NRTIs + NRTIs (lub NtRTIs) + PIs (z dodatkiem rytonawiru).

Od wielu lat zastanawiano się, czy kombinacja zawierająca PIs jest lepsza od kombinacji zawierających NNRTIs. Po przeprowadzeniu wielu badań porównujących te kombinacje uznano, że oba zestawy posiadają zarówno wady, jak i zalety.

1. Ze względu na ich długi okres półtrwania, kombinacje z NNRTIs są bardziej dogodne dla pacjenta, ponieważ można je przyjmować raz na dobę. W przeciwieństwie do PIs, powodują znacznie mniejsze powikłania metaboliczne. Niska bariera genetyczna powoduje tworzenie się pojedynczych mutacji, które przyczyniają się do powstania szczepów opornych na leki innych klas. Do najczęstszych niepożądanych działań uwarunkowanych przez tę kombinację należą: nadwrażliwość i hepatotoksyczność.
2. Kombinacje z inhibitorami proteazy charakteryzują się mniejszym ryzykiem powstawania szczepów opornych na PIs i inne leki, a także wyższą barierą genetyczną. Zestaw ten może jednak powodować powikłania metaboliczne, a także dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Leki z klasy inhibitorów proteaz wchodzą w interakcje z innymi lekami, parafarmaceutykami czy narkotykami.^[3,7]

W przypadku nieskuteczności wybranej kombinacji w terapii antyretrowirusowej, dokonuje się szybkiego badania lekooporności. Następnie dobiera się leki tak, aby zwiększyły one szansę na skuteczność nowej kombinacji. W takim przypadku wybiera się dwa lub trzy aktywne leki, gdzie przynajmniej jeden z nich należy do zupełnie innej klasy (np. inhibitor koreceptora czy inhibitory fuzji). W terapii antyretrowirusowej przerywanie leczenia jest niewskazane nawet w przypadku, gdy dana kombinacja jest nieskuteczna z wirusologicznego punktu widzenia.^[3] Tymczasowe przerwanie jest dozwolone tylko w sytuacji, gdy nastąpiły działania niepożądane, a kontynuacja terapii znacznie pogarsza stan zdrowia pacjenta.^[6]

Dyskusja

Terapia cART znacznie poprawia sytuację pacjentów zakażonych HIV. Aktualnie, stosując terapię antyretrowirusową, dąży się do uzyskania takiego stężenia RNA wirusa HIV, które nie jest wykrywane nawet przez najczulsze testy PCR. Jednak podczas przepisywania nici RNA na prowirusowy DNA, odwrotna transkryptaza popełnia zbyt wiele błędów, dzięki czemu powstają mutacje w genomie. Mutacje najczęściej prowadzą do zmian w białkach wirusowych, w wyniku czego powstają lekooporne warianty HIV. Jest to bardzo duży problem dla lekarzy, gdyż stosowana kombinacja leków jest nieskuteczna na obecne w organizmie szczepy. Dzięki temu HIV może się namnażać w organizmie człowieka, atakując kolejne komórki krwi. W takim wypadku konieczna jest szybka reakcja lekarzy i zmiana kombinacji leków zastosowanych w tej terapii. Terapia cART jest obecnie dobrym rozwiązaniem dla pacjentów HIV(+), ponieważ znacznie poprawia zdrowie, a co najważniejsze wydłuża ich życie. Wiele osób zadaje sobie pytanie: „Do jakiego stopnia będzie trwało leczenie wymagające wielu leków, aby osiągnąć optymalny efekt w postaci całkowitej eradykacji HIV z organizmu?”. Na to pytanie do tej pory jeszcze nikt nie zna odpowiedzi. Mimo upływu lat, a także wysokich nakładów finansowych przeznaczonych na badania, walka z HIV nadal trwa.

Literatura:

- [1] Szkaradkiewicz A., *Post. Mikrobiol.*, **2008**, 3, 171-175.

-
- [2] Chomont N., El-Far M., Ancuta P., Trautmann L., Propio F., Yassine-Diab B., Boucher G., Boulassel M.R., Ghattas G., Brenchley J., Schacker T., Hill B., Douek D., Routy J.P., Haddad E., Sékaly R.P., *Nature Medicine*, **2008**, *8*, 893-901.
- [3] Gładysz A., Knysz B., *Diagnostyka, profilaktyka, klinika i terapia zakażeń HIV/AIDS – współczesne możliwości i problemy*, Wydawnictwo Continuo, Wrocław, **2009**.
- [4] Mięka T., Mian M.M., Stańczyk W., Cienciara J., *HIV & AIDS*, **2007**, *3*, 25-31.
- [5] Winek K., Sikora A., Mięka T., *Post. Nauk Medyczn.*, **2010**, *10*, 800-804.
- [6] Gładysz A. (red.), *Zakażenia HIV/AIDS poradnik dla lekarzy praktyków*, Wydawnictwo Continuo, Wrocław, **2007**.
- [7] Halota W., Juszczyk J. (red.), *HIV/AIDS*, Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań, **2006**.
- [8] Cholewińska G., Szymańska B., *HIV & AIDS*, **2009**, *2*, 9-14.
- [9] Wnuk A., *HIV & AIDS*, **2008**, *1*, 10-16.
- [10] Heczko P.B., *Mikrobiologia i choroby zakaźne*, Urban & Partner, Wrocław, **2000**.

Karolina Smolarz,¹ Igor Jatulewicz²

¹ *Studentka IV roku Biotechnologii, Wydział Matematyczno-Przyrodniczy, Akademia im. Jana Długosza, 42-201 Częstochowa, Armii Krajowej 13/15, Polska; e-mail: smolarz00@gmail.com;*

² *Katedra Zoologii i Ekologii Zwierząt, Instytut Chemii, Ochrony Środowiska i Biotechnologii, Akademia im. Jana Długosza, 42-201 Częstochowa, Armii Krajowej 13/15, Polska; e-mail: i.jatulewicz@ajd.czyst.pl*

The twenty-first century medicine in the fight against HIV

Abstract

HIV infection is one of the major global public health problem. The article discusses the method of cART as the only way to fight HIV in the twenty-first century. Furthermore describes the six classes of drugs used in antiretroviral therapy.

Keywords: antiretroviral therapy; cART; drugs; HIV