

AGENȚII ANTIVIRALI UTILIZAȚI ÎN TERAPIA INFECȚIEI CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE (HIV)

Prof. Dr. Valeriu Popescu

Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu”, București

REZUMAT

Agenții terapeutici utilizați în terapia infecției cu HIV au crescut rapid. În prezent sunt autorizate următoarele grupe/clase de medicamente în terapia pacienților cu infecție cu HIV: inhibitori nucleozid ai reverstranscriptazei, inhibitori non-nucleozid ai reverstranscriptazei, inhibitorii proteazei și, mai recent inhibitorii fuziunii.

Acest articol descrie: utilitatea clinică, farmacocinetica și efectele adverse ale acestor medicamente în scopul de a informa practicienii infecționiști pediatri pentru a le utiliza adecvat.

Articolul se încheie cu recomandările grupului de experți din SUA (2006) în tratamentul infecției cu HIV/SIDA.

Cuvinte cheie: terapia antivirală, infecția cu HIV, copil

ABSTRACT

Antiviral therapies in children with HIV infection

Therapeutic agents for the treatment of HIV infection in children have increased rapidly. Four classes of compounds currently are licensed for administration to patients with HIV infection: nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), protease inhibitors and most recently, fusion inhibitors.

This article describes the clinical utilities, pharmacokinetics and adverse effects of those new drugs to empower practitioners to use them appropriately. Finally the author presents the treatment for HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel.

Key words: antiviral therapy, HIV infection, children

Agenții terapeutici utilizați în infecția cu HIV/SIDA au crescut rapid în ultimul timp. În prezent sunt autorizate patru clase de medicamente în terapia pacienților cu infecție cu HIV: inhibitori nucleozid ai reverstranscriptazei, inhibitori non-nucleozid ai reverstranscriptazei, inhibitorii proteazei și, mai recent inhibitorii fuziunii virale la membranele celulelor (Tabelul 1). Profilurile de securitate ale variațiilor agenți antivirali variază de la medicament la medicament, necesitând o înțelegere perfectă a fiecărui agent antiviral utilizat. Ca și la adulți, reacțiile adverse la alterarea metabolismul lipidelor, diabetul insulino-refractor și acidoza metabolică sunt problematice la copil.

• Inhibitorii nucleozid ai reverstranscriptazei

Inhibitorii nucleozid ai reverstranscriptazei reprezintă piatra fundamentală a terapiei antivirale cele mai active; această clasă de medicamente este fosforilată intracelular, cu analogii timidinei (*zidovudina* sau *stavudina*) fiind preferențial fosforilate în celulele activate, în timp ce lamivudina și didanozina sunt preferențial fosforilate în celulele inactivate (Gao și colab, 1993). Utilizarea optimă a

inhibitorilor nucleozid ai reverstranscriptazei combină un analog de tipul timidinei cu lamivudina sau didanozina, în acest fel fiind incluse ambele tipuri de celule (activate și inactivate). *Zidovudina* și *Stavudina* nu trebuie să fie administrate împreună, deoarece ele sunt în competiție pentru aceleași enzime activate și sunt clinic antagoniste (Havir și colab, 2000). Abacavirul este un agent antiviral mai nou și primul derivat guanozinic al inhibitorilor nucleozid ai reverstranscriptazei. Cu excepția *Zidovudinei* și abacavirului, inhibitorii nucleozid ai reverstranscriptazei sunt eliminați „primar” renal ca medicamente originale, neschimbate. Ca rezultat, interacțiunile medicament-medicament sunt mai puțin comune în această clasă de agenți antivirali.

– *Zidovudina* (azidotimidină, AZT, ZDV, *Retrovir*)

Zidovudina este indicată în tratamentul infecției cu HIV și în prevenirea transmiterii perinatale (mamă-făt). *Zidovudina* este primul compus administrat în tratamentul SIDA și rămâne medicația cheie ca model de tratament, fiind utilizat în combinație cu *lamivudina* și cu inhibitori non-nucleozid ai reverstranscriptazei (NNRTIs) și inhibitorii

Tabelul 1

Medicamente anti-HIV repartizate pe clase

Clasa de medicamente	Nume generic	Nume dat de firma care-l produce	Alte denumiri
Inhibitorii nucleozid reverstranscriptazei	Zidovudine Didanosine Stavudine Lamivudine Abacavir Emtricitabine	Retrovir Videx Zerit Epivir Ziagen Emtriva	Azidothymidin, AZT, ZDV Dideoxynosin, ddl D4T 3TC
Inhibitorii non-nucleozid reverstranscriptazei	Nevirapine Delavirdine Efavirenz	Viramune Rescriptor Sustiva	
Inhibitorii proteazei	Saquinavir Ritonavir Indinavir Nelfinavir Amprenavir Lopinavir – ritonavir Atazanavir	Fortovase Norvir Crixivan Viracept Agenerase Kaletrac Reyataz	
Inhibitori ai fuziunii	Enfuvirtide	Fuseon	T ₂₀

proteazei. Nou-născuții care sunt incapabili să primească medicația pe cale orală pot fi tratați cu *zidovudina* pe cale intravenoasă. În mod obișnuit, *zidovudina* este utilizată cel mai frecvent în combinație fixă (fixată) cu lamivudina (Combivir).

– *Didanozina (dideoxynosine, ddl, Videx)*

Didanozina este utilizată în terapia infecției cu HIV la copii și adulți, de obicei în combinație fie cu *zidovudina*, fie cu stavudina. La adulți, administrarea *didanozinei* se recomandă cu o oră înainte sau cu 2 ore după mese. Reducerea dozei de *didanozină* este necesară în cazurile de insuficiență renală. Reacțiile adverse după administrarea de *didanozină* la copii include pancreatita, neuropatia periferică, alterarea funcției hepatice și mialgia și mai puțin frecvent decât *zidovudina* leucopenie, anemie și trombocitopenie.

– *Stavudina (d4T, Zerit)*

Stavudina este adesea utilizată în combinație cu *lamivudina* sau *didanozina* și fie cu un inhibitor non-nucleozid al reverstranscriptazei fie cu un inhibitor al proteazei.

– *Lamivudina (Epivir, 3TC)*

Lamivudina este utilizată frecvent cu *Zidovudina* sub forma de *Combivir*. *Lamivudina* este, de asemenea, utilizată frecvent în tratamentul infecției cu HIV în combinație cu stavudina, cu un inhibitor non-nucleozid al reverstranscriptazei sau cu un inhibitor al proteazei. Rezistența HIV la lamivudină apare rapid în monoterapie. Terapia combinată cu *Zidovudine* prelungește timpul de apariție al rezistenței la zidovudină.

– *Abacavir (Ziagen)*

Abacavirul este utilizat adesea în combinație cu *lamivudina* și *zidovudina* și fie cu un inhibitor non-

nucleozid al reverstranscriptazei sau cu un inhibitor al proteazei. Au fost asociate reacții de hipersensibilizare fatale în utilizarea abacavirului. Dezvoltarea oricărui semn sau simptom de hipersensibilizare, ce include febra, *rash*-ul cutanat, oboseala, grețurile, vărsăturile, diareea sau durerile abdominale trebuie să impună întreruperea imediată a abacavirului. *Abacavirul* trebuie să nu fie reinstituit după o reacție de hipersensibilizare deoarece pot să reapară simptome mult mai severe în decurs de câteva ore, ce se pot sfârși cu manifestări amenințătoare de viață cu hipotensiune arterială și chiar deces.

– *Emtricitabin (Emtriva)*

Emtricitabin este un analog nucleozid sintetic al citozinei, care este indicat în combinație cu alți agenți antiretrovirali ca didanozine și efavirenz, în tratamentul adulților cu infecție cu HIV-1.

• **Inhibitori non-nucleozid ai reverstranscriptazei (NNRTIs – non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors)**

NNRTIs au un considerabil interes în dezvoltarea regimului de tratament antiretroviral foarte activ, deoarece profilurile farmacocinetice ale unora din aceste medicamente permit administrarea o dată sau de două ori pe zi. NNRTIs inhibă, de asemenea, reverstranscriptaza HIV, dar nu solicită activarea intracelulară. Trei din NNRTIs, în mod curent disponibili, sunt metabolizați la nivel hepatic de enzimele citocromului P₄₅₀. Ca rezultat, pot apărea interacțiunile semnificative medicament-medicament. *Efavirenz* și *nevirapina* induc CYP₃ A₄, în timp ce *delavirdine* este unicul NNRTI care inhibă CYP₃ A₄ determinând creșterea concentrației drogurilor metabolizate concomitent pe aceeași cale. Deoarece activitatea enzimei hepatice este

deprimată în cursul perioadei postnatale, pot apărea alterări semnificative în ceea ce privește această clasă de medicamente. Datele privind farmacocinetica NNRTIs la copil sunt limitate. Activitatea enzimatică imatură la nou-născut este evidentă prin scăderea eliminării nevirapinei la acest grup de pacienți.

– *Nevirapina (Viramune)*

Nevirapina este o NNRTI care este structural similară cu benzodiazepinele. Deoarece apariția rezistenței este invariabilă și rapidă, nevirapina nu este utilizată ca monoterapie. Potența nevirapinei este asigurată de terapia combinată. Efectul advers major al *nevirapinei* este dezvoltarea *rash*-ului cutanat. Cea mai severă formă de *rash* este sindromul Stevens-Johnson, care impune întreruperea terapiei. Frecvența și severitatea *rash*-ului poate fi diminuată prin terapia de start cu doze mai scăzute [de obicei 50% din doza de întreținere și ajungerea la terapia cu doza adecvată (*full therapy*) după aproximativ 4 săptămâni].

– *Delavirdina (Rescriptor)*

Delavirdina este folosită frecvent ca terapie combinată cu două droguri din clasa inhibitorilor nucleozid ai reverstranscriptazei, respectiv zidovudina și didanozina, cu sau fără un inhibitor de protează.

Dozele recomandate pentru *delavirdină* la pacienții pediatrici nu sunt disponibile și nu există formule comerciale de tipul soluțiilor lichidiene. *Delavirdina* prezintă o multitudine de interacțiuni medicamentoase. Medicamentele care scad nivelurile *delavirdinei* includ: antiacidele, fenitoina, fenobarbitalul, carbamazepina, rifabutin (cu creșterea concomitentă a nivelului rifabutinelui), rifampicina, clarithromicina (cu creșterea concomitentă a nivelului clarithromicinei), inhibitorii H₂ (ex: cimetidina, ranitidina) și nelfinavirul. *Delavirdina* crește concentrația saquinavirului, nelfinavirului și indinavirului când sunt administrate în asociere.

– *Efavirenz (Sustiva)*

Efavirenz este utilizat frecvent în combinații de două sau mai multe medicamente din clasa inhibitorilor nucleozid ai reverstranscriptazei, cu sau fără un inhibitor al proteazei. *Efavirenz* este citat că a produs numeroase anomalii la naștere pe modelele animale și este contraindicat în cursul sarcinii. Această contraindicație are implicații potențiale în utilizarea sa la adolescente, la care folosirea consecventă de contraceptive poate fi nesigură.

• Inhibitorii proteazei

Inhibitorii proteazei reprezintă un progres major în tratamentul infecției cu HIV. Proteaza HIV este responsabilă de clivajul post-translațional al polipeptidelor în proteine mai mici și mai funcționale.

Inhibitorii proteazei blochează enzima, conducând la producția de virioni imaturi, noninfecțioși (Debouk C, 1992; Kohl și colab, 1988). Inhibitorii proteazei sunt baze organice lipofilice puternice care sunt, de asemenea, metabolizate de enzimele citocrom P 450 și au acțiune potențială pentru interacțiunea semnificativă medicament-medicament. Deși farmacocinetica inhibitorilor proteazei a fost evaluată la copilul mare, este imperativ ca să se identifice aceste date și la copilul mic, deoarece activitatea enzimelor P₄₅₀ variază cu vârsta.

– *Saquinavir (Fortovase)*

Saquinavir este utilizat în combinație cu terapia cu inhibitorii nonnucleozidici ai reverstranscriptazei (NRTIs) sau cu inhibitorii non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (NNRTIs). Datorită biodisponibilității orale slabe, *saquinavir* nu este un inhibitor de protează de alegere în managementul infecției cu HIV. Utilizarea sa în combinație cu *ritonavirul* este totuși potențial benefică. *Saquinavirul* este metabolizat de sistemul enzimatic al citocromului P₄₅₀; *ritonavirul* și *nelfinavirul* cresc nivelurile plasmatiche ale *saquinavirului*, situație care face utilă combinația terapiei cu inhibitori ai proteazei. Deoarece concentrația *saquinavirului* este substanțial diminuată de *efavirenz*, cele două medicamente trebuie să nu fie utilizate împreună. Dozele de *saquinavir* nu au fost stabilite (Kimberlin, 2005).

– *Ritonavir (Norvir)*

Ritonavirul este un inhibitor *peptide-like* al proteazelor HIV care este utilizat în combinație cu NRTIs sau cu NNRTIs. Reacțiile adverse asociate cu terapia cu *ritonavir* includ: greața, vărsăturile, anorexia și pervertirea gustului. *Ritonavirul* trebuie să fie utilizat în cursul alimentației pentru a reduce efectele neplăcute ce constau din greață și alterarea gustului. *Ritonavirul* sub formă de sirop poate fi amestecat cu o varietate de alimente bogate în special în grăsimi, pentru ameliorarea gustului. *Ritonavirul* crește nivelul *saquinavirului* și de aceea doze mici de *ritonavir* sunt utilizate uneori în asociere cu *saquinavir* pentru realizarea de concentrații mai mari de *saquinavir*.

– *Indinavir (Crixivan)*

Indinavirul este administrat cu NRTIs și NNRTIs. Administrarea *indinavirului* trebuie asociată cu un mic dejun ușor și nu cu antiacide sau cu didanozin. Reacțiile adverse asociate cu terapia cu *indinavir* includ nefrolitiază, hematuria și, ocazional, hiperbilirubinemie.

– *Nelfinavir (Viracept)*

Nelfinavir este administrat în asociere cu NRTIs și NNRTIs. Reacțiile adverse asociate cu administrarea

de *nelfinavir* includ diareea, *rash*-ul, leucopenia și neutropenia.

– *Amprenavir (Agenerase)*

Amprenavir dezvoltă activitate sinergică anti-HIV-1 *in vitro* în asociere cu *abacavir*, *zidovudine*, *didanozine* sau *saquinavir* și activitate aditivă anti-HIV-1 în asociere cu *indinavir*, *nelfinavir* și *ritonavir*. *In vivo*, corelațiile acestor asocieri nu au fost studiate pentru a stabili dacă apar (Kimberlin, 2005). Când se utilizează acest inhibitor de proteaze la copiii cu infecție HIV, cantitatea de propilenglicol în acest produs exclude utilizarea la copiii sub vârsta de 4 ani (Kimberlin, 2005).

– *Lopinavir/Ritonavir (Kaletra)*

Combinarea *lopinavir-ritonavir* este un nou inhibitor al proteazei HIV. Adușul de *ritonavir* crește concentrația de *lopinavir* care poate fi atinsă după administrarea orală. *Lopinavirul* poate fi administrat în combinație cu NRTIs sau NNRTIs. Datorită componentei *ritonavir*, *lopinavir-ritonavir* în soluție prezintă un gust ușor tolerat.

– *Atazanavir (Reyataz)*

Atazanavir este un inhibitor azapeptid al proteazei HIV-1 care este utilizat în combinație cu alt agent antiretroviral, cum ar fi două medicamente din NRTIs, pentru terapia infecției cu HIV-1. Lista interacțiunilor medicamentoase asociate cu *atazanavir* este extinsă, necesitând o deosebită grijă și considerație anterior inițierii terapiei infecției cu HIV cu acest compus. Coadministrarea *atazanavirului* este contraindicată cu medicamente care sunt cu dependență înaltă de CYP_{3A} pentru *clearance* și care determină concentrații plasmatiche crescute asociate cu evenimente severe sau amenințătoare de viață; aceste medicamente sunt: midazolam, triazolam, cisapride și pimoziide. Alte medicamente care nu trebuie să fie utilizate cu *atazanavir* includ: rifampicina, irinotecan, bepridil, lovastatin, simvastatin, indinavir, inhibitorii pompei de protoni și *Hypericum perforatum* (St John's wort).

S-a demonstrat ca *atazanavir* prelungește intervalul PR pe electrocardiograma la unii pacienți, aceasta fiind dependentă de doză. Cei mai mulți pacienți ce iau *atazanavir* prezintă creșteri asimptomatice ale bilirubinei neconjugate (indirecte) determinate de inhibiția UDP-glucuronil transferazei. Hiperbilirubinemia este reversibilă la întreruperea terapiei cu *atazanavir*. Datorită riscului de icter nuclear, *atazanavirul* nu trebuie administrat la copiii sub vârsta de 3 luni (Kimberlin, 2005).

• Inhibitorii fuziunii virale la membranele celulare

O clasa nouă de agenți antivirali care a primit avizul FDA (*Food and Drug Administration*) o constituie inhibitorii fuziunii virale. Această clasă de agenți antivirali interferează cu intrarea HIV-1 în interiorul celulelor prin inhibiția fuziunii virale la membrana celulară. Din această nouă clasă de agenți antivirali numai *enfuvirtide* este disponibil comercial.

– *Enfuvirtide (T20, Fuseon)*

Enfuvirtide interferează cu intrarea HIV-1 în celulă prin inhibarea fuziunii virale la membranele celulare. În asociere cu alți agenți antiretrovirali *enfuvirtide* este indicat în tratamentul experimental la pacienții cu prezență evidentă a replicării HIV-1, în ciuda terapiei continue. *Efuvirtide* manifestă efecte aditive spre efecte sinergice în experimente pe culturi celulare, când este asociat cu medicamente variate din clasele antiretroviralelor, incluzând *zidovudina*, *lamivudina*, *nelfinavir*, *indinavir* și *efavirenz*.

• Recomandările grupului de experți din SUA (2006) în tratamentul infecției cu HIV/SIDA

Terapia antiretrovirală (TARV) a cunoscut modificări semnificative în ultimii 2 ani traduse prin: dezvoltarea de noi combinații medicamentoase în doze fixe și, pe de altă parte prin prăbușirea unor dogme legate de modul de inițiere a TARV (Streinu-Cercel A, 2006).

După Conferința Internațională de la Toronto din 2006, evaluarea pacientului infectat cu HIV/SIDA din punctul de vedere al testării inițiale a sensibilității virusului la medicamentele antiretrovirale a devenit obligatorie. Studiile internaționale multicentrice – inclusiv rezultatele la pacienții incluși din România – au dus la prăbușirea rolului unic al inhibitorilor de protează.

Noile criterii stabilite la inițierea terapiei în infecția cu HIV/SIDA sunt rezervate combinațiilor de NRTIs: *zidovudină + lamivudină*; *zidovudina + lamivudină + abacavir*; *lamivudină + abacavir*, precum și combinațiilor de NNRTIs: *efavirenz + tenofovir*; *efavirenz + emtricitabină* (Pahnuphak și colab, 2006; Gulick și colab, 2006).

De asemenea, noul ghid statuează combinația *zidovudină-lamivudină-abacavir + efavirenz*, precum și combinația *zidovudină-lamivudină + efavirenz*, la o evaluare ARN-HIV de sub 50 copii/ml (Gulick și colab, 2006).

BIBLIOGRAFIE

1. **Debouck C** – The HIV-1 protease as a therapeutic target for AIDS. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1992, 8, 153-164.
2. **Gao WY, Shirasaka T, Johns DG et al** – Differential phosphorylation of azidothymidine, dideoxycytidine and dideoxyinosine in resting and activated peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest*, 1993, 91, 2326-2333.
3. **Gulick RM, Ribaldo HJ, Shikuma CM et al** – Three vs four-drug antiretroviral regimen for the initial treatment of HIV-1 infection. *JAMA*, 2006, 296, 769-781.
4. **Havlic DV, Tierney C, Friedland GH et al** – In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis*, 2000, 182, 321-325.
5. **Kimberlin DW** – Antiviral Therapies in Children: Has their time arrived? *Pediatr Clin N Am*, 2005, 52, 837-867.
6. **Kohl NE, Emini EA, Schleif WA et al** – Active human immunodeficiency virus protease is required for viral infectivity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, 85, 4686-4690.
7. **Phanuphak N, Apornopong T, Teeratakulpisarn S et al** – Program and abstract on the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic infection, February 5-8, 2006, Denver Cole, Abstract 712.
8. **Streinu-Cercel A** – Terapia antiretrovirală – prăbușirea dogmelor. *JAMA* – ediția română- 2006, 4, 6, 471.