

INDINAVIR VERSUS INDINAVIR PLUS ANALOGI NUCLEOTIDICI

Dr. Adrian Streinu-Cercel*

În ultima perioadă, terapia antiretrovirală și-a definit din ce în ce mai mult scopul și anume: *supresarea replicării HIV* cât mai mult cu puțință și pe o perioadă cât mai lungă cu puțință. Odată cu acest deziderat au apărut însă și o serie de limite, limite dictate de rezistența HIV-ului față de antiretrovirale. Această rezistență la antiretrovirale se traduce printr-o sensibilitate scăzută față de diferitele antiretrovirale, sensibilitate scăzută demonstrată printr-o serie de măsurători care au decelat faptul că la nivelul fenotipurilor sensibilitatea a scăzut de peste 4 ori iar la nivelul genotipurilor s-au înregistrat modificări ale secvențelor de aminoacizi ale ARN-ului viral.

Aceste date au făcut să se treacă la compararea diferitelor scheme terapeutice, comparații bazate pe:

- evaluarea proporțiilor de pacienți cu niveluri virale nedecelabile,
- durata menținerii acestui răspuns,
- punctele clinice terminale și nu în ultimul rând
- tolerabilitatea.

Mai mult decât atât s-a introdus și conceptul terapiei precoce plecându-se de la premisa conform căreia:

- nu ar exista o fază de latență a infecției virale, și
- terapia antiretrovirală ar trebui administrată atât timp cât sistemul imun este încă funcțional.

În acest context s-ar reduce șansa selecționării mutantelor rezistente. Studiile clinice au arătat că această capacitate de supresare a replicării HIV se poate obține cu o combinație terapeutică puternică care să includă și inhibitor de protează.

Datele devin cu atât mai relevante cu cât s-a demonstrat că rata replicării virale este de peste 10 miliarde de virioni pe zi și că erori în replicarea genomului viral apar la peste 100.000 de copii posibile pe zi din fiecare variantă.

Aceste considerente au dus la stabilirea unei strategii de prevenire a rezistențelor prin maximalizarea activității antivirale a drogurilor.

Maximalizarea activității antiretrovirale se poate realiza prin:

- folosirea celor mai eficiente scheme terapeutice (asociații medicamentoase)
- alegerea unor antiretrovirale ce necesită mutații multiple
- utilizarea de combinații medicamentoase fără

rezistente suprapuse și respectiv

- alegerea unor medicamente pe care pacientul nu le-a mai folosit anterior.

În acest context se pot folosi o serie de antiretrovirale conform tabelului de mai jos.

Agent	Regim uzual	Observații
Analogi de nucleozide		
● Zidovudina (Retrovir, AZT, ZDV)	300 mg x 2/zi sau 200 mg x 3/zi	
● Didanozina (Videx, dDI)	200 mg x 2/zi	
● Zalcitabina (Hivid, ddc)	0,75 mg x 3/zi	pe stomacul gol
● Stavudina (Zerit, d4T)	40 mg x 2/zi	
● Lamivudina (Epivir, 3TC)	150 mg x 2/zi	
Inhibitori de proteaze		
● Indinavirul	800 mg x 3/zi	
● Saquinavir	600 mg x 3/zi	
● Ritonavir	600 mg x 3/zi	
● Nelfinavir	500-750 mg x 3/zi	

Noii inhibitori de proteaze sunt inhibitori potenți ai virusului imunodeficienței umane (HIV) și în combinație cu alte antiretrovirale s-a demonstrat că pot reduce în mod considerabil încărcătura virală cu prelungirea ratei de supraviețuire.

Astfel, Indinavirul inhibă proteaza recombinantă a HIV-1 și HIV-2 având o selectivitate de cca. 10 ori mai mare pentru proteinaza HIV-1 față de proteinaza HIV-2. Este de menționat faptul că indinavirul se fixează reversibil pe situsul activ al proteazei și inhibă competitiv enzima împiedicând astfel clivajul precursorilor virali poliproteici care apar în cursul maturării particulei virale. Se vor forma astfel virioni imaturi care nu mai sunt infecțioși și care vor fi incapabili să mai declanșeze noi cicluri virale.

Din studiile efectuate până în prezent reiese faptul că indinavirul este eficient în monoterapie sau în terapie combinată.

* Dr. Adrian Streinu-Cercel, Spitalul clinic de Boli Infecțioase Colentina Clinica a II-a Boli Infecțioase U.M.F. „Carol Davila”

Mediana modificărilor valorilor CD4 față de linia de referință - studiul dublu orb și deschis. Protocol - Indinavir 035 - la pacienții cu Zidovudină

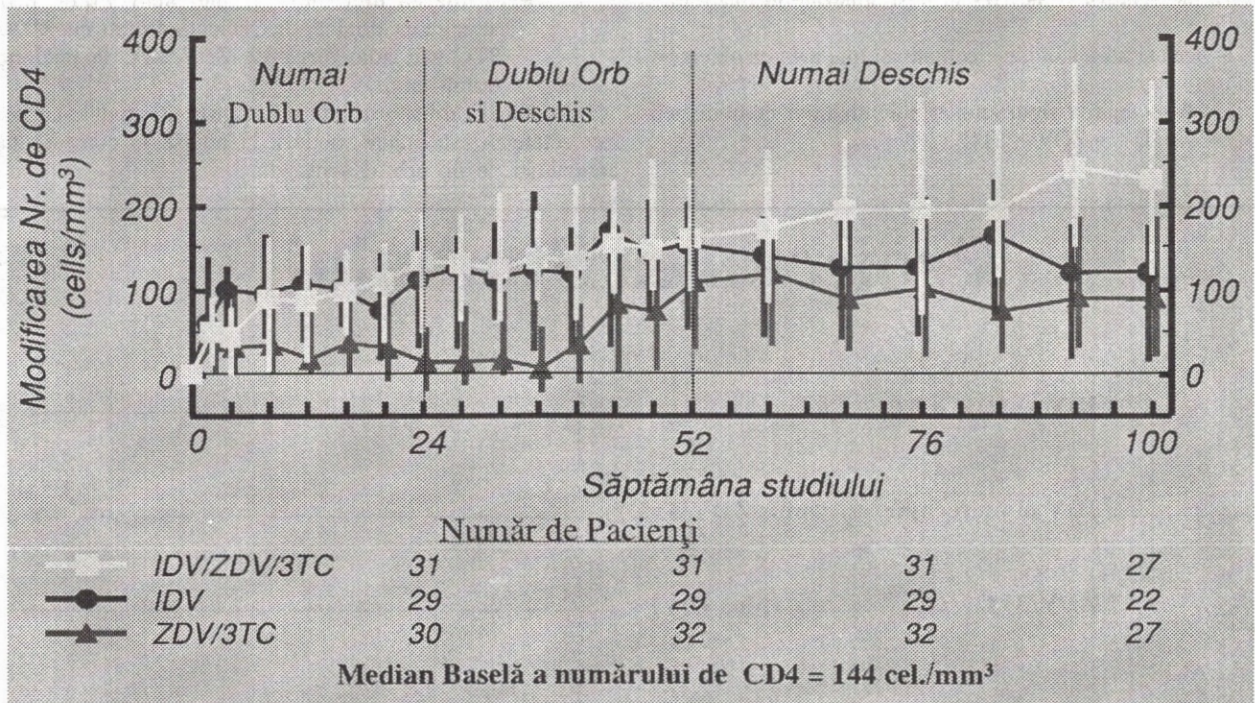


Figura 1 - Evoluția numărului de celule CD4 sub monoterapie cu IDV și terapie combinată

Mediana modificărilor serice HIV RNA față de linia de referință. Tratamente în sisteme dublu orb și deschis Indinavir - Protocol Indinavir 035 la pacienții cu terapie anterioară cu Zidovudină

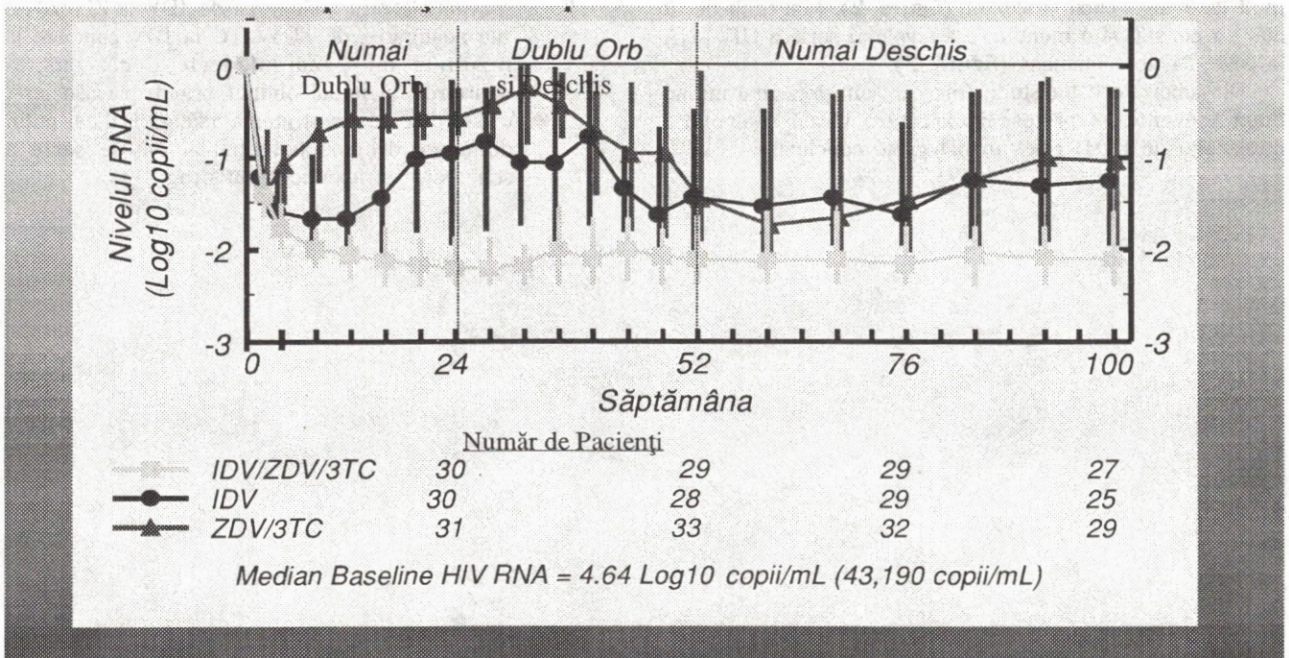


Figura 2 - Evoluția nivelului HIV-RNA sub monoterapie cu IDV și terapie combinată

Efectele indinavirului, în monoterapie sau în terapie combinată, asupra numărului de CD4 și respectiv asupra valorii încărcăturii virale HIV au fost analizate în mai multe studii.

În același timp studiile efectuate au mai avut ca obiective și:

- evaluarea siguranței și tolerabilității combinației: IDV + ZDV + 3TC

- evaluarea magnitudinii și duratei activității antiretrovirale a combinației: IDV + ZDV + 3TC
- evaluarea efectelor terapiei secvențiale prin adăugarea de IDV la pacienții tratați cu ZDV/3TC sau adăugarea de ZDV/3TC la pacienți tratați cu IDV.

Așa după cum se prezintă și în **figura 3**, studiile au fost proiectate în mai multe moduri, luându-se în considerație modalități de tip orb, deschis etc.

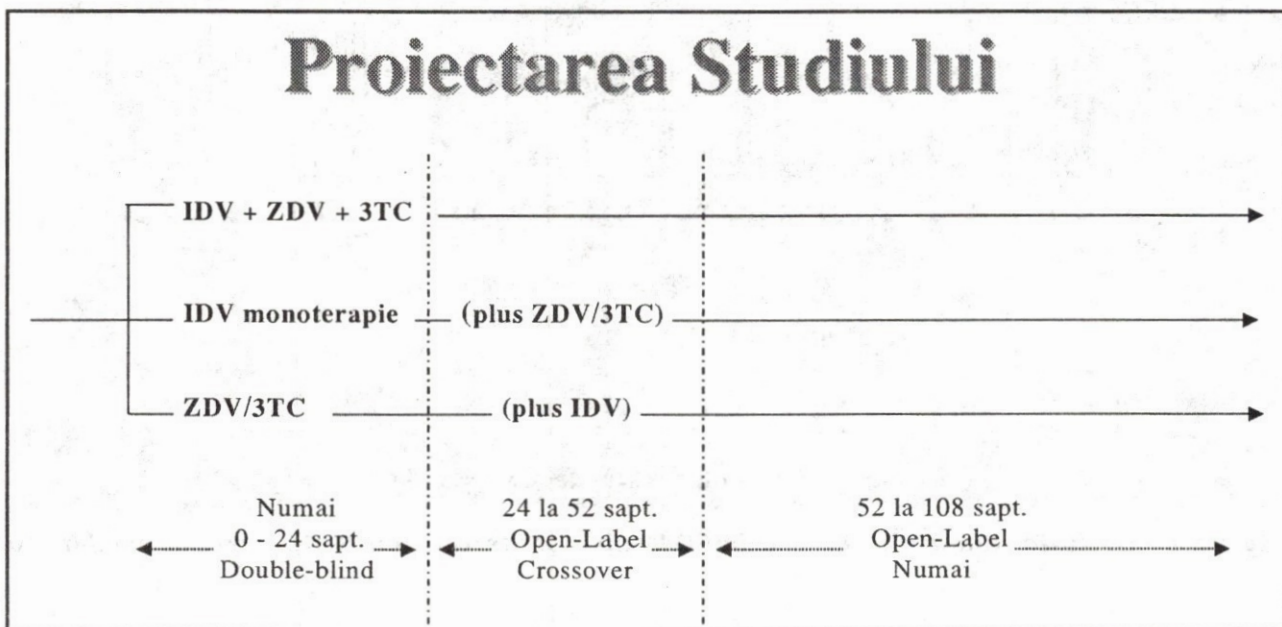


Fig. 3 - Proiectarea studiului

Aceste studii au arătat că administrarea unei doze de indinavir de 2,4 g/zi s-a asociat constant cu o creștere medie a numărului de CD4 de 90-100 celule/mm³ (**figura 1**) și respectiv cu o scădere a nivelului seric viral cu mai mult de 1 log₁₀ copii virale/ml (**figura 2**). Mai mult decât atât s-a constatat și o menținere a nivelului seric a HIV-RNA la peste 24 de săptămâni (**figura 2**).

Din analiza acestor studii (din care am prezentat numai două secvențe ce privesc încărcătura virală și evoluția numărului de CD4) reies următoarele concluzii:

- Ca terapie inițială, concurențială, IDV/ZDV/3TC are o activitate puternică antiretrovirală pentru peste 100 de săptămâni.
- Întârzierea introducerii IDV sau terapiei secvențiale prin adăugarea de IDV la ZDV/3TC sau adăugarea de ZDV/3TC la IDV conduce la rezultate mult mai modeste decât efectul antiretroviral inițial obținut prin tripla asociere.
- Aceste date susțin strategia adăugării a cel puțin două noi droguri potențial active ca parte a schemelor terapeutice muti-drog.