

INCURSIUNE ÎN VIITORUL MEDICAȚIEI ANTIRETROVIRALE

Sorin Rugină*, Claudia Simona Lungu**

REZUMAT

În practica curentă a terapiei antiretrovirale sunt aprobate și disponibile 17 molecule.

Terapia cu combinații ale acestor medicamente existente, care inhibă fie reverstrascriptaza fie proteaza, este asociată cu o scădere a morbidității și mortalității persoanelor infectate HIV.

Cu toate acestea însă, aproximativ 50% din pacienții tratați nu au un răspuns antiviral susținut și un beneficiu clinic durabil. Din fericire sunt în dezvoltare zeci de noi antiretrovirale dintre care 6-12 pot deveni disponibile în următorii câțiva ani.

Ceea ce deosebește noile medicamente în curs de dezvoltare de cele deja existente, sunt farmacocinetica și profilul de rezistență mai bune, în interiorul claselor lor precum și adăugarea de noi clase, cum ar fi inhibitorii de fuziune și de integrare.

Cuvinte cheie: infecția HIV/SIDA; medicamente antiretrovirale

ABSTRACT

The future of antiretrovirales drugs

There are currently 17 antiretroviral drugs approved or available through expanded access programs. Therapy with combinations of these existing drugs, which inhibit either the viral protease or reverse transcriptase enzyme, is associated with decreased morbidity and mortality in persons with HIV-1 infection.

However, as many as 50% of treated patients do not have a sustained antiviral response and durable clinical benefit. Fortunately, there are dozens of additional new antiretroviral drugs in development, of which between six and 12 could realistically become available within the next few years.

What distinguishes the current drugs in development, compared with those currently available, are the more favorable pharmacokinetic and resistance profiles, even within drug classes, and the addition of two new viral targets, integrase and viral entry.

Key words: HIV/AIDS infections; antiretrovirales drugs

Introducere

Terapia antiretrovirală reprezintă un capitol extrem de important al patologiei medicale actuale. Numărul aparent mare de molecule aflate în uz, a creat o falsă siguranță, necesitatea asocierii lor în diverse scheme terapeutice, a făcut ca într-un interval de timp relativ scurt, datorită tolerabilității variabile și mai ales a apariției rezistenței, să fie pusă tot mai acut problema epuizării arsenalului terapeutic existent. De aceea, preocuparea permanentă a specialiștilor în domeniu, s-a canalizat în direcția obținerii unor formulări ale medicamentelor existente care să permită reducerea numărului de comprimate și de administrări, având drept consecință o mai bună tolerabilitate, pe de-o parte, iar pe de altă parte, amplificarea eforturilor pentru obținerea de noi molecule.

În ultimul timp pentru o mai bună aderență a pacienților la tratament s-au realizat noi formulări și dozaje ale medicamentelor deja existente și anume:

- combinarea a două sau trei medicamente deja existente într-o singură tabletă: **combivir (AZI/3TC)**, **trizivir (AZI/3TC/ABC)**;
- realizarea capsulei de **ddI EC** (cu protecție gastrică și eliberare enterică), cu administrare odată/zi;

- realizarea noii tablete de **d4T ER**, cu eliberare prelungită, de 100mg, cu administrare odată/zi;
- realizarea de noi doze pentru **delavirdină (200mg/tabletă)** și **efavirenz (600mg/capsulă)**, cu scăderea numărului total de tablete și respectiv capsule ce trebuie administrate pe zi;
- noua formulare a **SQV** sub forma **soft gel**;
- realizarea tabletei de **625mg de nelfinavir**, cu reducerea considerabilă a numărului de tablete ce trebuie administrate zilnic;
- constatarea că **RTV** crește considerabil activitatea **SQV, IDV și APV**;
- coformularea **lopinavir (ABT-378)/ritonavir**, în produsul cunoscut sub numele de **Kaletra**;
- precum și dezvoltarea unor noi medicamente, compuși premergători ai unor medicamente deja existente: **GW 433908** (premergător de APV).

Dintre aceste noi formulări și noi dozări ale medicamentelor antiretrovirale o bună parte sunt disponibile și în România.

Dintre medicamentele antiretrovirale noi ce se află în dezvoltare, cele 6-12 care pot deveni disponibile în următorii câțiva ani sunt prezentate în tabelul nr.1.

* Medic primar Boli Infecțioase, Șef lucrări - Facultatea de Medicină - Universitatea „Ovidius” Constanța, Coordonatorul Centrului Regional SIDA - Constanța

** Medic specialist Boli Infecțioase, Asistent universitar - Facultatea de Medicină - Universitatea „Ovidius” Constanța

Tabel I

Medicamente antiretrovirale în dezvoltare

Inhibitori de protează	Inhibitori de RT nucleozidici/ nucleotidici	Inhibitori nonnucleozidici de RT	Inhibitori ai intrării/legării virale	Inhibitorii de integrază
Lopinavir (ABT- 378/ ritonavir; Abbott)* Tipranavir (PNU-140690; Boehringer- Ingelheim) BMS-232632 (Bristol-Myers Squibb) DMP-450 (Triangle) MK 944A (L-756,423; Merck)	Emtricitabina (FTC; Triangle) Tenofovir (PMPA; Gilead) Diaminopurine dioxalane (DAPD; Triangle) Fosfonavir (Fosfazid, PZT) Lodenozina (FddA; MedImmune)	Capravirina (AG 1549, S-1153 Agouron) Calanolide A (Sarawak) Emivirina (MKC-442; Triangle) EB-PFA/MB-PFA	Pentafuside T-20 (Trimeris) T-1249 (Trimeris) AMD-3100 (AnorMED) PRO 140 (Progenics)	L708,906/ L731, 988; (Merck)

*produs aflat în curs de omologare și în România sub numele de **Kaletra**;

INHIBITORII DE PROTEAZĂ

Tipranavir (PNU-140690)

Tipranavir este un nou inhibitor de protează non-peptidic, potent, activ *in vitro* pe tulpinile rezistente la ritonavir și indinavir.

Absorbția este îmbunătățită atunci când este luat în timpul meselor și nivelul bazal plasmatic este redus în timp, sugerând o modestă valoare de autoinducție. Inițial numărul mare de tablete, până la 30 pe zi, a constituit o problemă de aderență. Noua formulare a îmbunătățit tolerabilitatea semnificativ. Când tipranavir este coadministrat cu doze mici de RTV, cresc proprietățile farmacocinetice și scade semnificativ doza necesară de tipranavir. Într-un studiu de 2 săptămâni pe 31 de pacienți naivi antiretroviral, subiecții au fost randomizați să primească 1200mg tipranavir x2/zi, 300 mg tipranavir/200 mg ritonavir x 2/zi și 1200 mg tipranavir/200 mg ritonavir x2 /zi. Nivelul bazal al ARN HIV-1 a fost de 5,02 log₁₀ copii/ml, iar numărul de celule CD4 a fost 291 celule/ml. La două săptămâni scăderea ARN HIV-1 a fost de 0,8, 1,4, respectiv 1,6 log₁₀ copii/ml, iar creșterea CD4 a fost de 11, 77 și respectiv 73 celule /mm³. Câteva serioase efecte adverse au fost constatate dar nici un pacient nu a întrerupt terapia pe parcursul celor două săptămâni. Efectele adverse comune și minore au fost diaree, grețuri și vărsături. Dezvoltarea tipranavirului este importantă datorită profilului unic de rezistență. Dezvoltarea produsului a fost recent transferată Boehringer- Ingelheim Pharmaceuticals.

BMS - 232632

BMS 232632 este un nou inhibitor de protează de tip azapeptid - aspartil. Este un medicament potent și promițător care a intrat în faza de cercetare clinică.

Studiile comparative *in vitro* au arătat că BMS -232632 este mai potent decât toți inhibitorii de protează aprobați chiar și în prezența a 40% ser uman (EC₅₀ = 2-5 nmol/l) și are activitate aditivă sau sinergică în combinație cu alte

antiretrovirale. Pasajul *in vitro* a HIV-1 în prezența BMS - 232632 a arătat că selectarea rezistenței se face mai puțin rapid decât la alți inhibitori de protează cum ar fi NFV și RTV. BMS -232632 a arătat un profil de rezistență relativ unic și pare să acționeze asupra virusului rezistent la nelfinavir, saquinavir și amprenavir, în timp ce virusul rezistent la indinavir și ritonavir prezintă parțială rezistență la BMS - 232632. Pe de altă parte virusul rezistent la BMS -232632 este susceptibil la saquinavir, dar rezistent la alți inhibitori de protează.

Studiile în fază I au arătat că BMS -232632 este bine tolerat și datele farmacocinetice sugerează că având un timp de înjumătățire în plasmă de 4-7 ore se poate administra odată/zi, aceasta reprezentând un evident avantaj față de ceilalți membri ai acestei potente clase de medicamente antiretrovirale. Concentrația plasmatică atunci când este dozat la 300mg/zi sau mai mult depășește IC₉₀. Administrarea cu alimentele determină o creștere de 70% în expunerea la medicament. Studiile în faza II de cercetare pe 91 pacienți naivi terapeutic au comparat trei doze diferite de BMS - 32632 cu nelfinavir mono terapie pentru primele două săptămâni, apoi în asociere cu ddI și d4T pentru 12 sau mai multe săptămâni.

Nivelul ARN -HIV-1 plasmatic a scăzut cu aproximativ 1,5 log₁₀ copii/ml după 2 săptămâni și 2-2,5 log₁₀ copii/ml după 16 săptămâni. Nici o diferență semnificativă în răspuns nu a fost observată între diferitele brațe de tratament. Administrarea BMS -232632 a fost asociată, la 51% din subiecții studiați, cu creșterea bilirubinemiei neconjugate similar cu ceea ce se observă în cazul indinavirului. Dintre acești pacienți 4 au necesitat reducerea dozei, iar 5 au dezvoltat icter clinic, dar nici o altă anomalitate hepatică. Per ansamblu medicamentul a fost tolerat foarte bine.

BMS -232632 este un medicament potent cu un profil de rezistență unic, ce poate fi administrat odata/zi. Principalul dezavantaj este că trebuie să fie luat cu alimentele și prin urmare nu poate fi administrat simultan cu ddI sau alte medicamente, care trebuie administrate fără alimente.

Mozenavir (DMP - 450)

DMP - 450 este un compus ciclic al ureei și un potent inhibitor al proteazei HIV-1. Biodisponibilitatea orală este bună și o singură doză de DMP - 450 are ca rezultat niveluri plasmatice mari, necesare inhibării tipului sălbatic și câteva variante mutante ale HIV-1. Dezvoltarea clinică a fost reluată recent, după o scurtă întrerupere determinată de faptul că s-a constatat că unul dintre principalii metaboliți ai DMP - 450 a fost asociat cu prelungirea intervalului QT la câini. Nici un astfel de caz nu a fost observat la subiecții umani, în nici unul din studii. În prezent 50 de subiecți terapeutic naivi sunt înrolați într-un studiu cu doze diferite de DMP - 450 și anume 750mg x 3/zi, 1250mg x 2/zi și 1250 mg x 3/zi, comparativ cu indinavir 800 mg x 3/zi. Toți subiecții primesc concomitent d4T + 3TC. Rezultatele preliminare ale acestui studiu clinic au arătat la 12 săptămâni un declin al ARN HIV-1 de 1,82 - 2,24 log₁₀ copii/ml și semnificativ o creștere unică a colesterolului în ser pentru subiecții tratați cu DMP - 450 comparativ cu indinavir. De asemenea pare să inhibe semnificativ metabolismul saquinavirului sugerând că cei doi inhibitori de protează pot fi studiați în combinație. Deși datele sunt limitate acest medicament poate fi benefic, bazându-se pe potența și farmacocinetica favorabile, un efect lipidic relativ scăzut și activitate pe variantele cu multiple mutații.

MK - 944 (L-756, 423/ indinavir)

L-756, 423 este un analog chimic al indinavirului, un potent inhibitor de protează cu IC_{9F} în culturi de celule de 25 - 50 nmol/l. Se deosebește de indinavir prin faptul că are un timp de înjumătățire mai lung și poate fi administrat o singură dată/zi. De asemenea se constată o semnificativă reducere a excreției renale a L-756, 423 comparativ cu alți inhibitori de protează și o cantitate mică de medicament (nemodificat) poate fi detectată în urină. Coadministrarea de L-756, 423 cu 800mg indinavir, combinație cunoscută și sub numele de MK - 944, în mod rapid crește aria de sub curbă a L-756, 423 de 20-30 ori. Când se administrează cu alimentele, expunerea la medicament se dublează. Aproximativ 100 de pacienți au luat MK - 944 în studii precoce; totuși dezvoltarea sa a fost oprită în anul 2000 ca urmare a toxicității renale observată la animale după tratament îndelungat. Dezvoltarea sa este oficial oprită până ce patogenia toxicității observate va fi lamurită. În studiile clinice umane nu a fost observată nici o toxicitate semnificativă, la pacienții tratați aproximativ 24 săptămâni.

INHIBITORII NUCLEOZIDICI/ NUCLEOTIDICI DE REVERSTRANSCRIPTAZĂ

Emtricitabina

Următorul NRTI ce va deveni disponibil va fi probabil emtricitabina, cunoscută inițial ca FTC, un nucleozid de citozină activ pe HIV-1 (EC₅₀ = 10-20 nmol) și virusul hepatitic B (EC₅₀ = 10-40 nmol/l). Activitatea *in vitro* este de aproximativ 4-10 ori mai mare decât a lamivudinei, un medicament similar cu emtricitabina și cu care este mereu comparat.

Profilul de rezistență al emtricitabinei este esențial identic cu al lamivudinei (mutația la nivelul 184 conferă rezistență). Emtricitabina este curent testată într-un număr de studii

clinice, în general ca înlocuitor al lamivudinei, cu excepția că se administrează odata/zi. Într-un studiu pilot cu un singur braț, cu administrare o singură dată pe zi emtricitabină, didanosină, și efavirenz, 24 din 28 pacienți (86%) au avut ARN - HIV-1 < 20 copii/ml la 24 săptămâni și nu a fost observat nici un efect advers sever. Unul din studiile clinice pivot care se derula în Republica Africa de Sud a fost oprit de autoritățile locale ca urmare a două decese ce au apărut și au fost considerate urmare a hepatitei induse de medicament. În acest studiu subiecții au primit nevirapină, fie emtricitabină, fie lamivudina plus un alt inhibitor nucleozidic de reverstranscriptază. Cauza cea mai probabilă a decesului a fost hepatita indusă de nevirapină, deși analiza finală a celor două cazuri nu este completă. Alte studii largi, aprobate, sunt în derulare la nivel internațional. Emtricitabina poate fi considerată ca un medicament foarte asemănător cu larg utilizata lamivudina.

Singura deosebire majoră este că emtricitabina poate fi administrată o singură dată pe zi și faptul că *in vitro* pare să fie mai potentă.

Trebuie amintit că lamivudina se află în prezent în investigație pentru administrarea unei singure doze pe zi, ca urmare a timpului de înjumătățire lung intracelular.

Tenofovir (premergator de PMPA)

Tenofovir disoproxil fumarate este precursorul oral al PMPA, un analog nucleotidic fosfonat aciclic, înrudit cu adefovirul (care nu se mai află în dezvoltare ca agent antiretroviral), care este activ pe SIV, HIV-1 și HIV-2. Antifovirul este activ atât în celulele care se divid cât și în cele care nu se divid. Timpul de înjumătățire a formei active a medicamentului este estimat a fi de 15h în celulele active și de 50h în celulele rezorvor. Timpul de înjumătățire plasmatic este de cel puțin 17h.

Testarea rezistenței *in vitro* sugerează că tenofovirul este activ pe tulpinile de HIV rezistente la alți INRT, inclusiv pe cele care prezintă mutația de multirezistență Q151M. *In vitro*, mutația K65R scade susceptibilitatea de 3-4 ori. Activitatea este crescută în prezența mutației M184V.

În faza I de studiu clinic, pe termen scurt, în tratamentul subiecților naivi terapeutic, o doză de 300mg/zi a fost asociată cu o reducere plasmatică a ARN-HIV-1 de 1,5 log₁₀ și nu s-a observat nici o mutație specifică INRT, nici chiar K65R. În faza II de studiu clinic a pacienților tratați anterior (n=189), subiecții au fost randomizați să-și intensifice regimul terapeutic prin adăugarea placebo sau 75 mg, 150 mg, sau 300mg tenofovir zilnic. Nivelul bazal plasmatic al ARN - HIV -1 a fost de 3,7 log₁₀ copii/ml, iar numărul celulelor CD4 a fost de 375 celule/mm³. O reducere durabilă plasmatică a ARN - HIV-1 de 0,75 log₁₀ copii/ml a fost observată la peste 24 săptămâni, în lotul cu 300mg/zi. Patruzeci și unu de pacienți au dezvoltat mutații adiționale la INRT. Doi subiecți au dezvoltat mutația K65R, dar nu s-a constatat nici un caz de rebound viral. Nu s-a constatat nici o modificare semnificativă a CD4 în nici unul din brațele acestui studiu. Tenofovirul a fost bine tolerat în acest studiu. Tenofovirul pare să fie promițător datorită profilului său farmacocinetic, de activitate, siguranță și rezistență; totuși absența răspunsului în celule CD4 rămâne neexplicabilă.

DAPD

DAPD este un analog nucleozidic care este dezaminat de către adenozin dezaminaza ADA în DXG (dioxalan guanină),

ce are activitate *in vitro* pe tulpinile de HIV-1 rezistente la AZT, 3TC și ABC. În studiile clinice de faza I/II efectuate pe 20 pacienți naivi antiretroviral s-au administrat 25mg, 100mg, 200mg sau 300mg DADP x 2/zi, timp de 14 zile. Scăderea maximă de ARN – HIV-1 a fost de 0,45, 1, 1,19 și respectiv 1,45 log₁₀ copii/ml. Nu s-a observat nici o schimbare în genotipul HIV-1, medicamentul a fost foarte bine tolerat, nici un subiect nu a întrerupt terapia pe perioada studiului.

DADP este un nucleozid potent și este promițător datorită profilului său de rezistență.

Fosfonavir (fosfazid)

Fosfonavir (3' azido- 2'3'-dideoxitimine – 5' –H-phosphonat) este un INRT fosfonat cu activitate antiretrovirală demonstrată *in vitro*. A fost realizat un studiu clinic în faza I, deschis pe o perioadă de 12 săptămâni, cu doze din ce în ce mai mari. În acest studiu 42 pacienți au fost randomizați în 4 grupuri cu doze diferite de fosfonavir: 2mgx2/zi, 200mgx3/zi, 400mgx2/zi și 400mgx3/zi. Scăderea ARN – HIV -1 în cele 4 grupuri a fost de 0,31, 0,38, 0,70 și respectiv 0,78 log₁₀ copii/ml. Scăderea a fost menținută pe toate cele 12 săptămâni de studiu. Nu s-a observat nici o toxicitate majoră. Cercetările ulterioare se vor concentra asupra grupului cu doza mare în combinație cu alte medicamente antiretrovirale. Nu este disponibilă nici o altă informație ulterioară acestui studiu, în ceea ce privește dezvoltarea acestui medicament.

Lodenoșina (FddA)

Lodenoșina este un analog nucleosidic care a demonstrat activitate antiretrovirală și un relativ unic profil de rezistență. Dezvoltarea sa a fost recent suspendată ca urmare a patru decese determinate de hepatotoxicitatea hepatică, la subiecți ce erau randomizați într-un studiu clinic de faza II. Din punct de vedere tehnic dezvoltarea sa este în așteptare.

INHIBITORI NON NUCLEOZIDICI DE REVERSTRANSCRIPTAZĂ

Capravirina (Ag 1549, S – 1153)

Capravirina este un potent INNRT cu un EC₅₀ de 17,6 nmol/l. Rezultatele studiilor *in vitro* sugerează faptul că, produsul are un prag mai mare de rezistență decât ceilalți INNRT disponibili, deoarece necesită mai multe pasaje pentru a dobândi rezistență și mai mult de o mutație pentru ca rezistența să fie detectabilă. Foarte important este faptul că tulpinile rezistente la nevirapină și delavirdină sunt sensibile la capravirină, în special cele cu mutația K103N, dar mutația Y181C reduce susceptibilitatea de aproximativ 13 ori. Nivelele ridicate de rezistență la acest medicament necesită > 1 mutație. Se presupune că motivul pentru care prezintă acest profil de rezistență favorabil este faptul că este un compus mare (masa moleculară 451) comparativ cu alți INNRT și poate astfel realiza mai multe contacte cu RT și se poate lega mai strâns de aceasta. Într-un studiu clinic de fază I/II, de 10 zile, 36 subiecți au primit monoterapie cu capravirină, ce a fost administrată în doze de 700 mg, 1400 mg sau 2100 mg x2/zi, sau 700 mg ori 1400 mg x3/zi, iar brațul de control a primit nefinavir zidovudină și lamivudină. Au fost scăderi comparabile în nivelul plasmatic al ARN-HIV-1 pe parcursul studiului în toate loturile de tratament. Scăderea ARN- HIV-

1 a fost cuprinsă între 1,23 – 1,6 log₁₀ copii/ml în lotul ce a primit capravirină în doză de 700 – 2100 mg x2/zi. În general capravirina a fost bine tolerată. Deși în studiile efectuate la câini s-a constatat că determină vasculită, acest lucru nu a fost observat în studiile clinice pe subiecți umani. Studii pe un număr mai mare de pacienți sunt în derulare. Capravirina este un INNRT nou, important datorită profilului de rezistență favorabil.

Datele *in vitro* sugerează că acest medicament poate avea activități la pacienții care au dezvoltat rezistență la toți compușii clasei, datorită mutației K103N. Dacă este activă *in vivo* capravirina poate fi un medicament utilizat în regimurile de salvare.

Calanolide A

Calanolide A este un INNRT, produs natural, descoperit de Institutul Național pentru Cancer din SUA. Inițial a fost obținut dintr-o plantă dintr-un stat Malaezian – Sarawak, iar acum este sintetizat și studiat în infecția cu HIV-1. Timpul de înjumătățire plasmatic este de 20h. Cele mai frecvente efecte adverse sunt gustul uleios, vertij, cefalee și dispepsie. S-au realizat până în prezent două studii de fază IB timp de 14 zile. Un număr de 43 pacienți naivi antiretroviral au primit calanolide A în doză de 200mg, 400mg sau 600mg x2/zi. S-a observat că doza efectivă este de 600mg x2/zi, ce a realizat o reducere a ARN-HIV-1 în ziua a 14a. Nu s-a observat rezistența genotipică pe parcursul studiului.

Emivirina (MKC-442)

Emivirina cunoscută inițial sub numele de MKC-442 din punct de vedere structural este asemănător cu INRT dar funcționează ca un INNRT, nefiind un compus care termină lanțul ADN precum clasicii INRT. Emivirina are IC₅₀ de 1,5 nmol/l și este mai activă decât nevirapina pe tulpinile de virus sălbatic și mutante de HIV-1. Emivirina este bine tolerată cu un profil favorabil din punctul de vedere al efectelor adverse.

A fost studiat un număr total de 481 pacienți naivi de INNRT și IP. În analiza intenție de tratament 42% din pacienții ce au primit terapie cu emivirină au avut ARN –HIV-1 plasmatic < 50 copii/ml , la 24 săptămâni. Întreruperea definitivă a emivirinei datorită dezvoltării unui efect advers a fost de 10%. Un studiu clinic ce cuprinde un mare număr de pacienți este în derulare și compară stavudina și emtricitabina (FTC) plus emivirina sau abacavir. Rezultatele preliminare sugerează că regimul terapeutic este bine tolerat. Cele mai frecvente efecte adverse corelate cu emivirina sunt ușoare-moderate și sunt de tip gastrointestinal sau de afectare a sistemului nervos central, inclusiv vertij. Datorită interacțiunilor farmacocinetice cu inhibitorii de protează și cu INNRT acest medicament va fi studiat și în final utilizat inițial în combinații cu INRT.

2-Metil și 2-Etil fosfonoformat (EB-PFA/EM-PFA)

Fosfonoformatul (PFA, foscarnet) are activitate antiretrovirală *in vitro* oricum utilizarea în practică este limitată de absența unei biodisponibilități orale și a nefrotoxicității. Analogii de alkilglicerol ai PFA au o activitate antivirală substanțial mai mare decât PFA *in vitro*. Substituenții de 2-metil (EM-PFA) și 2-etil (EB-PFA) sunt unii dintre cei mai potenți, cu valori ale EC₅₀ de 0,28 și 0,39

·mol/l. Amândoi componenții sunt înalt activi pe tulpinile de HIV-1 cu rezistență la cei mai utilizați INRT și INNRT. Activitatea este scăzută pe tulpinile cu mutația K65R. Datorită profilului de activitate favorabil precum și a profilului de rezistență observat în aceste studii preclinice, analogii de PFA sunt candidați pentru dezvoltarea ulterioară în regimurile de salvare.

INHIBITORII DE FUZIUNE

Pentafuside (T20)

Există un interes considerabil în dezvoltarea unui medicament capabil să inhibe fuziunea HIV-1 cu suprafața celulelor gazdă. Inhibitorul curent care se află în stadiul de dezvoltare clinică este T20, un peptid format din 36 aminoacizi care blochează infecția *de novo* și transmiterea virusului de la celulă la celulă prin intermediul gp 41 și care prin urmare inhibă fuziunea. T20 nu are biodisponibilitate orală și trebuie administrat în infuzii sau injecții intravenoase sau subcutanate. Când T20 a fost dat în monoterapie în doze de până la 100mg de două ori/zi, scăderea ARN – HIV-1 plasmatic a fost de $1,96 \log_{10}$ copii/ml în 14 zile la 16 pacienți voluntari; niciunul nu a întrerupt terapia ca urmare a posibilelor efecte adverse. Într-un studiu ulterior 78 pacienți cu același tratament pentru o lungă perioadă de timp sau fără tratament antiretroviral au fost tratați cu T20 în doză de 12.5 – 200 mg/zi, prin injecții subcutanate de două ori/zi sau prin infuzie subcutanată continuă. A fost constatată o supresie a ARN – HIV-1 corelată cu această doză, scăderea maximă fiind de $1,6 \log_{10}$ copii/ml. Intensitatea și durabilitatea supresiei încărcăturii virale a fost mai mare la pacienții cu o încărcătură virală bazală < 100 000 copii/ml. Tratamentul în general este bine tolerat, cu excepția indurației sau edemului la locul injectării. Injecțiile subcutanate sunt mai ușor de acceptat de pacienți decât administrarea continuă și sunt eficiente la doze de 500 și 100 mg de 2 ori/zi. Aceste rezultate preliminare susțin faptul că T20 oferă o speranță importantă pacienților care nu au un răspuns optim cu medicamentele ce inhibă reverstranscripția sau proteaza.

În studiile efectuate la maimuțe, prin administrarea intraperitoneală a T20 s-a constatat apariția bolii hemoragice pulmonare, dar acest lucru nu s-a observat pe studiile efectuate pe oameni, până în prezent.

T 1249

T1249 un potent succes al T20 este un hibrid peptidic cunoscut sub numele de T1249, care se află în faza precoce de dezvoltare a medicamentului. *In vitro* T1249 este mai activ pe toate izolatele testate, comparativ cu T20 și este de > 25 ori mai activ pe izolatul clinic HIV-301704, care este una dintre tulpinile cel mai puțin sensibile la T20. Interesant este faptul că pe tulpinile rezistente la T20, T1249 rămâne activ și acestea sunt de 250 ori până la 50 000 de ori mai sensibile. Izolatele clinice din studiile anterioare care au arătat rezistența fenotipică la T20 au fost sensibile la T 1249. Aceste date preliminare sugerează că T1249 poate fi un important succes al T20 datorită activității crescute și profilului de rezistență.

AMD-3100

Un alt inhibitor de fuziune în dezvoltare incipientă este

AMD-3100, un compus biciclic, care inhibă intrarea HIV-1 în celulele CD4 prin blocarea selectivă a receptorului de chemochine CXCR-4. Medicamentul pare relativ potent și prezintă *in vitro* un IC_{50} pe tulpinile cu tropism T inductoare de sinciții, de 2-5ng/ml. Medicamentul a intrat în faza a 2-a de dezvoltare. *In vitro* a fost raportată o importantă acțiune sinergică cu T20.

Pro 140

Pro 140 este un anticorp monoclonal pentru CCR5, inițial selectat pentru abilitatea de a inhiba intrarea HIV-1 în celule. Pro 140 inhibă infecția macrofagelor și a celulelor T primare la o concentrație nanomoleculară foarte mică. Similară cu moleculele RANTES, în efectul său pe celulele T primare, s-a constatat a fi mai eficace decât inițial. Dezvoltarea sa clinică este așteptată în viitorul apropiat.

INHIBITORII DE INTEGRAZĂ

L 798,904/ L 731,988

Integraza este enzima virală ce reprezintă o potențială țintă pentru dezvoltarea agenților antiretrovirali înalt selectivi. Dezvoltarea compușilor care inhibă integraza este problematică din mai multe motive ce includ înțelegerea mecanismului de acțiune al enzimei și structura acesteia. Recent au fost identificați câțiva compuși printre care L 798,904/ L 731,988. Modelele *in vitro* ale acestor compuși au arătat o activitate antiintegrază. Dezvoltarea acestora se află în stadiu precoce, totuși chiar dacă acești compuși nu vor fi dezvoltați până la stadiul de medicament alți compuși sunt vizați pentru aceasta.

CONCLUZII

Viitorul terapiei antiretrovirale este încurajator. Multe dintre medicamentele care se află în prezent în stadiu de dezvoltare oferă importante avantaje din punctul de vedere al potenței, farmacocineticii și tolerabilității comparativ cu medicamentele disponibile în acest moment.

Este evident faptul că dezvoltarea rațională a medicamentelor atât pentru pacienții naivi terapeutic cât și pentru cei anterior tratați continuă într-un ritm constant-stabil. Este posibil ca nu toate medicamentele prezentate să fie dezvoltate. Totuși este clar că îmbunătățiri clinice importante vor fi atinse cu acelea care se vor dovedi active și sigure pentru necesarul pacienților.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Deeks S., Burn S., Xu Y. - ABT-379/ritonavir (ABT-378/r) suppresses HIV RNA to <400 copies/ml in 84% of PI-experienced patients at 48 weeks, Seventh Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, CA, January – February 2000 (abstract 532);
2. Deutsch P., Yeh K., Ju W. – Pharmacokinetics and tolerability of MK-944, a combination of a new protease inhibitor with indinavir in phase I studies, Seventh Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, CA, January – February 2000 (abstract 506);
3. Gulick R., King M., Burn S. – ABT-379/ritonavir (ABT-378/r) în antiretroviral-naïve HIV+ pativents: 72 weeks,

Seventh Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, CA, January - February 2000 (abstract 515);

4. **Murphy L.R.** - New antiretroviral drugs in development - AIDS 2000,14 (suppl 3):S227-S234

5. **Naeger L.K., Margot N.A., Mills R., McGowan I., Miller M.D.** - Antiviral response and genotypic analysis of HIV-1 after 24 weeks of tenofovir DF therapy, Second Frankfurt Symposium on the Clinical Implications of HIV Drug Resistance, Frankfurt, February, 2000 (abstract 10).

6. **Poppe S.M., Slade D.E., Hinshaw R.R.** - Antiviral activity of the dihydropropyrene PNU-140690, a new, non-peptidic human immunodeficiency virus protease inhibitor, Antimicrob Agents Chemother, 1997, 41:1058-1063;

7. **Sanne I., Piliro P., Wood R., Kelleher R., Cross A., Mongillo A., Schnittman S.** - Safety and antiviral efficacy on a novel once-daily HIV-1 protease inhibitor, BMS-232632; preliminary results from a phase II clinical trial, Seventh Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, CA, January - February 2000 (abstract 672);

8. **Wang Y., Daenzer C., Wood R.** - The safety, efficacy and viral dynamics analysis of tipranavir, a new generation protease inhibitor, in a phase I/II study in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients, Seventh Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, CA, January - February 2000 (abstract 673);

Modelul matricial al sănătății mintale - Serviciile de sănătate mintale

*G. Thornicroft, M. Tansella, Cambridge University Press,
Editura Medicală, 2001, 335 p., 140000 lei*

Nimic nu ar fi putut justifica mai bine apariția acestei cărți decât dezbaterile prilejuite de Simpozionul „Sănătatea mintală, de la responsabilizare la integrare”, organizat de Liga Română pentru Sănătate Mintală în aula Academiei Române, cu ocazia Zilei Mondiale a Sănătății Mintale (10 octombrie a.c.). Desigur, lucrarea profesorilor Graham Thornicroft și Michele Tansella nu oferă rețeta magică pentru rezolvarea tuturor problemelor organizatorice ale psihiatriei românești, însă ea „propune un model simplu, care să poată fi folosit ca ghid pentru creșterea efectivității clinice printr-o reformă specifică, bazată pe dovezi”, într-un moment în care „există un consens din ce în ce mai răspândit în legătură cu componentele principale care sunt esențiale pentru furnizarea unei asistențe adecvate”. Volumul este elogios prezentat de către prof. David Goldberg de la Institutul de Psihiatrie din Londra - „o adevărată cotitură în domeniul publicațiilor despre serviciile care se adresează bolii mintale” și de un reputat specialist, dr. Leon Eisenberg - „o monografie cu totul remarcabilă (...), lucidă, scrisă într-un limbaj atât de simplu și economic, încât conceptele ei sunt transparente, lipsite de prețiozitate și de pledoarii speciale”. În cel dintâi capitol, Scopurile, conceptele și structurarea cărții, autorii pornesc de la constatarea că „reforma serviciilor de sănătate mintală este acum o problemă importantă în țările cele mai dezvoltate precum și în unele țări din Europa Centrală și de Est” și expun în principiu noul cadru conceptual, modelul matricial, precizând că acesta este plasat „în tradiția psihiatriei epidemiologice și a medicinei sănătății publice”, dat fiind că „modelul exclusiv medical (care nu ține seama de factorii contextuali sociali, psihologici și economici) este insuficient pentru ca să putem înțelege întreaga complexitate a tulburărilor mintale, antecedentele lor și serioasele lor consecințe în termenii disabilității și ai suferinței”. Capitolul face parte din secțiunea introductivă - Contextul - în care se detaliază situația existentă - comunitate, servicii de sănătate mintală și sănătate publică, precum și evoluția istorică de la azil, până la sistemul de îngrijiri bazate pe comunicare. Modelul matricial este apoi prezentat în dimensiunea sa geografică (nivel național, regional, local și al pacientului) și în cea temporală (faza intrărilor, faza de proces, faza efectelor), etape necesare re-formării serviciilor de sănătate mintală, cu mutarea accentului pe comunitate, pregătirea și moralul personalului și planificarea bazată pe dovezi și pe principii etice. În penultima secțiune a cărții, Perspective ale re-formării serviciilor de sănătate mintală, sunt oferite detalii privind evoluția - inegală - a procesului în Australia, Canada, țările Europei Centrale, de Est și de Nord și Statele Unite. Partea finală, intitulată Sinteză de lucru, constituie un „ghid pragmatic de îmbunătățire a serviciilor” într-un sistem integrativ, având drept obiectiv utilizarea optimă a „facilităților atât de la nivelul spitalului, cât și din sursele comunitare, ca parte a unui sistem de îngrijiri de sănătate mintală bine integrat”. Pentru apariția acestei atât de necesare monografii, într-o excelentă prezentare, trebuie remarcat efortul semnificativ al Ligii Române pentru Sănătate Mintală care a asigurat - prin distincții săi membri dr. Dan Ghenea și dr. Lucian C. Alexandrescu - versiunea în limba română, prețiosul sprijin al celebrei Geneva Initiative on Psychiatry și susținerea Trustului de Presă al Universității Cambridge (U.K.) și al Editurii Medicale.

Dr. Valeriu MIHAILĂ