

CHIMIOTERAPICE ANTIRETROVIRALE (2) INHIBITORI AI PROTEAZEI (IP)

Elisabeta Otilia Benea*

REZUMAT

În ultimii 10 ani strategiile terapeutice în infecția HIV s-au dezvoltat în mod spectaculos de la tratamentul cu un singur medicament la combinații din trei clase diferite de agenți antivirali și studiile în curs de desfășurare explorează adăugarea modificărilor răspunsului biologic la tratamentul standard. Arsenalul antiretroviral curent include inhibitori de reverstranscriptază (nucleozidici și nonnucleozidici), care acționează în stadiul precoce al replicării virale și inhibitori ai proteazei, care intervin tardiv, după integrarea virală.

Cuvinte cheie: agenți antiretrovirali, inhibitori ai proteazei.

Proteaza HIV este o protează de tip aspartic care conține 99 de aminoacizi și care asigură clivajul poliproteinei precursor gag-pol în proteine mai mici. Această etapă este esențială pentru ciclul de viață al HIV și permite obținerea proteinelor individuale structurale și enzimatice necesare pentru formarea virionului matur. Fiecare componentă proteică este clivată în proteinele sale core: p24, p17, p9 și p7 pentru gena gag, care contribuie la formarea particulelor virale infecțioase, eliberate ulterior din celulele infectate. Prin inhibarea proteazei HIV se produc virioni cu structură anormală, imaturi, fără nucleu central și care sunt neinfecțioși.

Inhibitorii de protează (IP) sunt inhibitori reversibili, competitivi și peptidomimetici (analogi de substrat) ai proteazei HIV-1 și HIV-2, care se leagă de situsul activ al enzimei virale blocând clivajul poliproteinei gag-pol în proteinele structurale (p17 = matrice, p24 = capsidă, p7 = nucleocapsidă) și proteine enzimatice (protează, reverstranscriptază, integrază). Nu au nevoie de fosforilare intracelulară pentru a fi activi, nu se acumulează intracelular, acționează în stadiul tardiv al replicării virale și sunt activi atât în celulele nou infectate, cât și în cele aflate în stare de latență. Efectul antiretroviral este dependent de concentrația minimă de drog; în absența inhibitorului de protează, timpul necesar pentru procesarea proteolitică în virioni maturi este mai mic de 1,5 ore. Astfel, concentrația minimă a inhibitorilor de protează se corelează invers proporțional cu rata de apariție a mutațiilor virale. Au afinitate selectivă pentru proteaza HIV și activitate inhibantă redusă pe aspartil-proteazele umane.

2.1. Principalii reprezentanți

În tabelul II.1 sunt prezentați principalii IP aflați în uzul terapeutic, iar în tabelul II.2. sunt prezentați IP aflați în diferite stadii de cercetare clinică sau de laborator.

a) Saquinavir-Hard Gel Caps., SQV-HGC (Invirase®-

*Dr. Elisabeta Otilia Benea - medic primar boli infecțioase, doctor în medicină; șef secție - Institutul de Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Balș"; șef lucrări U.M.F. Carol Davila, București

ABSTRACT

Antiretroviral chemotherapy (2) Protease inhibitors (PI)

In the past 10 years, therapeutic strategies for HIV infection have expanded dramatically from treatment with a single medication to combinations with as many as three different classes of antiviral agents, and ongoing studies are exploring the addition of biologic response modifiers to standard treatment. Our currently antiretroviral armamentarium includes RTIs (both nucleoside and nonnucleoside), which act at the early stage of replication, and inhibitors of viral protease, which work in the later stage after viral integration.

Key words: antiretroviral agents, protease inhibitors.

Hoffman-La Roche) și Saquinavir-Soft Gel Caps., SQV-SGC (Fortovase®-Hoffman-La Roche)

Are o activitate antiretrovirală importantă pe diverse tulpini de HIV-1 și HIV-2, din limfocitele T, monocite sau macrofage, infectate acut sau cronic. În limfocitele T IC50 este de 0,5-7 nM, iar în sistemul monocitic/macrofagic IC50 atinge valori de 20 nM.

Proprietățile farmacocinetice ale SQV-HGC sunt prezentate în tabelele II.3 și II.4.

Are o biodisponibilitate de aproximativ 4% atunci când se administrează cu alimente de 18 ori mai mare decât atunci când se administrează pe stomacul gol). Această valoare redusă este determinată de absorbția limitată, precum și de metabolismul intens de prim-pasaj. Concentrațiile serice maxime de 0,7 mg/l sunt obținute la 3-4 ore după administrarea orală, cu alimente. T50 plasmatic este de 1-2 ore, iar T50 în monocitele din sângele periferic este de 8 ore. Legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 97%, iar pătrunderea în LCR reprezintă mai puțin de 1% din concentrația serică concomitentă.

SQV-HGC este metabolizat hepatic la nivelul citocromului P450 (în principal de către izoenzima CYP3A4), rezultând metaboliți inactivi. Circa 95% din doza administrată se excretă biliar și numai 3% se elimină la nivelul rinichiului.

Proprietățile farmacocinetice ale SQV-SGC sunt prezentate în tabelele II.3 și II.4.

Biodisponibilitatea SQV-SGC este de aproximativ 3 ori mai mare decât a produsului HGC. Alimentele cresc nivelurile serice de circa 6 ori. Concentrațiile serice maxime de 0,72 mg/l sunt obținute la 2 - 3 ore după administrarea împreună cu alimente. T50 plasmatic este de 1-2 ore, iar T50 în monocitele din sângele periferic este de 7 - 12 ore. Legarea de proteinele plasmatică este >98%, iar pătrunderea în LCR este neglijabilă. Este metabolizat hepatic la nivelul

REFERATE GENERALE

citocromului P450 și mai puțin de 5% din doza administrată se excretă neschimbat în urina din 24 de ore.

Reacțiile adverse ale SQV sunt prezentate în tabelul II.5.

Prezentare:

- SQV-HGC - capsule: 200 mg
- SQV-SGC - capsule: 200 mg

Doze:

SQV-HGC:

- adult: 600 mg x 3 ori/zi (1800 mg/zi)
- copil: nu se admistrează

SQV-SGC:

- adult: 1200 mg x 3 ori/zi sau 1800 mg x 2/zi
- copil: 50 mg/kg, la 8 ore.

Cost: 7480\$/an (la doze standard pentru adult de Fortovase).

b) Indinavir, IDV (Crixivan®-Merck Sharp & Dohme)

Face parte dintr-o clasă nouă de IP (hidroxietilamină), care își păstrează caracterul peptidic, dar are o solubilitate mai mare în mediu lichid și o biodisponibilitate superioară. Este activ pe HIV-1, HIV-2 și pe SIV, demonstrează

Tabelul II.1 Inhibitori de protează aflați în uz clinic

DCI	Denumirea comercială	Compania producătoare	Aprobare FDA
Amprenavir	Agenerase	Glaxo-SmithKline	04/1999
Indinavir	Crixivan	Merck	03/1996
Lopinavir/ ritonavir	Kaletra	Abbot	09/2000
Nelfinavir	Viracept	Agouron Pharm. Hoffman-La Roche	03/1997
Ritonavir	Norvir	Abbott	03/1996
Saquinavir-HGC	Invirase	Hoffman-La Roche	12/1995
Saquinavir- SGC	Fortovase	Hoffman-La Roche	11/1997

Tabelul II.2 Inhibitori de protează aflați în studiu

DCI	Compania producătoare	Doza Fază	Comentarii
AG1776 (JE-2147)	Agouron Pharm.	preclinic	Activ pe tulpini rezistente la IP
BMS 232,632	Bristol-Myers Squibb	400mg/zi faza II	Activ pe tulpini rezistente la alți IP (APV,NFV,SQV)
DMP 450	Triangle Pharm.	Faza I/II	Nu este metabolizat de citocromul P450
GW433908/ VX-175	GlaxoWellcome/ Vertex Pharm.	3-4 cps x2/zi	Ester fosfat al amprenavirului
MK-944A (L-756,423/ IDV)	Merck	Faza I	T50 lung
RS-344	NCI-FCRDC	preclinic	
Tipranavir (PNU-140690)	Boehringer Ingelheim	1200mg/zi sau 300mg+200mg RTV x2/zi faza II	IP non-peptidic, activ pe tulpini rezistente la alți IP

Tabelul II.3

Proprietăți farmacocinetice ale IP

IP	Biodisponibilitate	T. max. (ore)	C. max. (mg/l)	C. min. (mg/l)	T50 plasmatic (ore)	T50 intracelular
SQV-HGC	4%	3-4 ore	0,7	0,08	1-2 ore	8 ore
SQV-SGC	≅ 12%	2-3 ore	0,72	0,08	1-2 ore	7-12 ore
IDV	60-65%	0,8-1 oră	8	0,15	1,8-2 ore	-
RTV	60-80%	2-4 ore	14	1	3-5 ore	-
NFV	78-80%	2-4 ore	3-4	0,7-0,9	3,5-5 ore	-
APV	63-89%	2 ore	9	0,6	7,1-10,6 ore	-

Tabelul II.4

Proprietăți farmacocinetice ale IP

IP	Fracția nelegată de proteinele plasmatice	Fracția excretată renal nemetabolizată	Concentrația în LCR (mg/l)	Pătrunderea în LCR	Raport LCR/IC50*
SQV-HGC	3%	3%	-	<1%	nedeterminabil
SQV-SGC	<2%	<5%	< LD-0,0085	neglijabilă	nedeterminabil
IDV	40%	11%	0,05-0,66	2,2-76%	0,5
RTV	1-2%	3,5%	< LD-0,08	neglijabilă	nedeterminabil
NFV	<2%	<2%	< LD	neglijabilă	nedeterminabil
APV	10%	<1%	0,16	-	2

in vitro o IC95 de 12 - 100 nM.

Proprietățile farmacocinetice ale indinavirului sunt prezentate în tabelele II.3 și II.4. Are o biodisponibilitate de 60 - 65%, dar administrarea împreună cu un prânz bogat în calorii, grăsimi și proteine îi reduce absorbția. Concentrațiile serice maxime de 8 mg/l sunt obținute la 0,8 - 1 oră de la administrare. T50 plasmatic este de 1,8 - 2 ore iar legarea de proteinele plasmatice este de 60%. Pătrunderea în LCR variază între 2,2 - 76% din nivelurile

Tabelul II.5

Reacții adverse la SQV

Tip de reacție adversă	Manifestări- frecvență
Digestivă	Grețuri, diaree, discomfort abdominal, dureri abdominale, dispepsie (5-10% pentru SQV-HGC și 10-20% pentru SQV-HGC)
Hepatică	Creșterea transaminazelor hepatice și a creatininfosfokinazei (2-3%)
Metabolică	Hipoglicemie/ hiperglicemie, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, sindrom lipodistrofic
Hematologică	Anemie hemolitică, leucemie acută mieloblastică, trombocitopenie, sîngerări la hemofilici. Rară
Altele	Cefalee, amețeli, confuzie, ataxie, convulsii, mialgii, osteoporoză

serice concomitente, iar raportul LCR/IC50 este de 0,5, sugerând o pătrundere modestă în LCR, dar superioară altor inhibitori de protează.

Este metabolizat hepatic la nivelul citocromului P450 (în principal intervine izoenzima 3A4), rezultând 7 metaboliți majori. Doar 11% din doza administrată se excretă neschimbată în urina din 24 de ore.

Reacțiile adverse ale indinavirului sunt prezentate în tabelul II.6.

Nefrolitiază, sugerată de apariția durerilor lombare cu sau fără hematurie macro- sau microscopică a fost semnalată la 9 - 12% dintre bolnavii tratați cu IDV și la 4% dintre aceștia s-a impus întreruperea tratamentului. Simptomatologia se dezvoltă în medie după 30 de săptămâni de terapie și la 12% dintre bolnavii tratați cu IDV prezența nefrolitiazii a fost confirmată de examenul ecografic renal. Alți bolnavi prezintă doar dureri lombare cu disurie și cristalurie. În general nu se asociază modificări ale funcției renale și simptomatologia poate fi rezolvată cu analgezice, hidratare corespunzătoare și/sau întreruperea tratamentului cu IDV timp de 1 - 3 zile. Au fost semnalate însă și cazuri de insuficiență renală. Analiza compoziției calculilor a arătat că aceștia sunt formați din cristale de indinavir - bază monohidrat, la care se pot asocia cantități mici de oxalat de calciu sau de fosfat de calciu. Nefrolitiază apare mai frecvent la doze de IDV mai mari de 2,4 g/zi și riscul dezvoltării acesteia poate fi redus prin asigurarea unei hidratari adecvate (1,5 litri de lichide/zi). Exercițiile fizice sau climatul cald impun suplimentarea aportului hidric.

Hiperbilirubinemia, rezultată prin creșterea bilirubinei indirecte (>2,5 mg/dl), apare la 15% dintre bolnavi și cel mai frecvent este subclinică (rareori poate să apară icterul conjunctival). Ea se poate rezolva spontan sau este rezversibilă la întreruperea tratamentului. La mai puțin de 1% dintre bolnavi se asociază creșteri ale enzimelor hepatice; au fost semnalate și câteva cazuri de hepatită severă atribuite terapiei cu IDV. Bolnavii cu sindrom Gilbert preexistent pot dezvolta niveluri mari ale bilirubinei.

Sindromul lipodistrofic, caracterizat prin acumularea de țesut gras la nivelul abdomenului și pierderea țesutului gras periferic, cu sau fără "ceafă de bizon" și mărirea sânilor la femeie, a fost recunoscut mai recent ca o posibilă reacție adversă la terapia cu inhibitori de protează. Se află în curs de desfășurare

Tabelul II.6

Reacții adverse ale IDV

Tip de reacție adversă	Manifestări- frecvență
Renală	Nefrolitiază (12%), colică renală cu cristalurie, insuficiență renală (rar)
Digestivă	Dureri abdominale, grețuri (12%), vărsături (4%), diaree (5%)
Metabolică	Hiperglicemie, cetoacidoză diabetică, hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, sindrom lipodistrofic
Hepatică	Hiperbilirubinemie (10%) prin creșterea bilirubinei indirecte, creșterea transaminazelor hepatice (1%), hepatite severe (f. rar)
Hematologică	Anemie, neutropenie (5%), trombocitopenie acută, sîngerări spontane la hemofilici
Altele	Cefalee, reacții alergice

Tabelul II.7

Doze de IDV recomandate în combinații cu alți IP sau cu INNRT

Agent	AUC	Regim recomandat
SQV	SQV ↑ x4-7 IDV: fără efect	Nu există date; posibil antagonism in vitro
RTV	IDV ↑ x5-8 ori	IDV: 800 mg x2/zi + RTV: 200 mg x2/zi; IDV: 400 mgx2/zi + RTV: 400 mgx2/zi
NFV	NFV ↑ cu 80% IDV ↑ cu 50%	IDV: 1200 mgx2/zi +NFV: 1250mgx2/zi
NVP	NVP: fără efect IDV ↓ 28%	Doze standard
DLV	DLV ? IDV ↑ 40%	IDV: 600 mg x3/zi + DLV: 400mgx3/zi
EFV	EFV: fără efect IDV: ↓ 31%	IDV: 1000 mg x 3/zi+ EFV:600 mg/zi
APV	APV ↑ 30-60% IDV: fără efect	IDV: 800 mg x3/zi+ APV: 800 mg x3/zi

Cost: 5560\$/an (la doze standard pentru adult).

Tabelul II.8

Reacții adverse ale RTV.

Tip de reacție adversă	Manifestări- frecvență
Digestivă	Grețuri (23%), vărsături (13%), diaree (13%), anorexie, dureri abdominale, modificări ale gustului..
Neurologică	Parestezii periferice, paresterii periorale (5-6%; tranzitorii), cefalee, astenie.
Metabolică	Hipertrigliceridemie (>1500 mg/dl la 2-8%, fără risc crescut de pancreatită), hipercolesterolemie, hiperglicemie, sindrom lipodistrofic.
Hepatică	Creșteri ale transaminazelor hepatice (5-6%), gamaglutamiltranspeptidazei, creatininfosfokinazei (1-4%).
Hematologică	Sîngerări spontane la hemofilici

Tabelul II.9

Doze de RTV recomandate în asocieri cu alți IP și/sau INNRT

ARV	AUC	Regim recomandat
SQV	SQV ↑x2 RTV: fără modificări	RTV: 400 mgx2/zi+SQV: 400 mgx2/zi
IDV	IDV ↑x2-5 RTV: fără modificări	RTV: 400 mg x2/zi+IDV: 400 mg x2/zi; RTV: 200 mg x2/zi+IDV: 800 mg x2/zi
NFV	NFV ↑x1,5 RTV: fără modificări	RTV: 400 mg x2/zi +NFV: 500-750 mg x2/zi
APV	APV ↑x2,5 RTV: fără modificări	RTV: 200 mg/zi+APV: 1200 mg/zi; RTV: 100 mg/zi+APV: 600 mgx2/zi
NVP	RTV ↑ cu 70% NVP: fără modificări	Doze standard
DLV	RTV ↑ cu 70% DLV: fără modificări	Nu există date (doze standard)
EFV	EFV ↑ cu 21% RTV ↑ cu 18%	RTV: 500-600 mgx2/zi+EFV:600 mg/zi

ARV = antiretrovirale; AUC = aria de sub curbă.

Cost: 8010\$/an (la doze standard pentru adult)

numeroase studii care au drept scop stabilirea prevalenței, etiologiei, semnificației clinice și a modalităților de management ale acestui sindrom.

Prezentare:

- capsule de 200 mg și de 400 mg

Doze:

- adult: 800 mgx3 ori/zi (2400 mg/zi); în tabelul II.7. sunt prezentate dozele de IDV recomandate atunci când se folosește în asocieri cu alți IP sau cu INNRT.
- copil: 350 mg/m² la 8 ore.
- se administrează pe stomacul gol sau cu un prânz ușor.

c) Ritonavir, RTV (Norvir®-Abbott)

Este activ pe HIV-1, având IC50 de 3,8- 153 nM; activitatea pe HIV-2 este de 8 ori mai redusă.

Proprietățile farmacocinetice ale ritonavirului sunt prezentate în tabelele II.3 și II.4.

Are o biodisponibilitate de 60 - 80% și deși prezența alimentelor în tractul gastrointestinal afectează rata și durata absorbției, această influență este moderată și dependentă de forma de dozare a RTV. Administrarea unei soluții orale de RTV cu alimente determină o scădere a absorbției cu 7% și o reducere a concentrației plasmatice cu 23%; în schimb absorbția RTV capsule crește cu 15% când se administrează cu alimente. Concentrațiile plasmatice maxime de 14 mg/l sunt obținute la 2 - 4 ore după administrarea orală, iar T50 este de 3 - 5 ore. Legarea de proteinele plasmatice este de 98 - 99%; marea majoritate se leagă de albumină și de acid glicoproteina- α_1 . Pătrunderea în LCR este extrem de redusă, raportul LCR/IC50 fiind nedeterminabil (din cauza concentrațiilor în LCR sub limita de detecție).

Este metabolizat hepatic la nivelul citocromului P450, în principal de către izoenzima CYP 3A4 și într-o proporție mai redusă de către CYP2D6, fiind unul dintre cei mai puternici inhibitori cunoscuți ai CYP3A4. Excreția renală sub formă nemetabolizată reprezintă doar 3,5% din doza administrată.

Reacții adverse ale ritonavirului sunt prezentate în tabelul II.8.

Efectele adverse gastrointestinale apar mai ales în primele săptămâni de terapie și sunt asociate cu nivelurile plasmatice mari ale chimioterapicului. RTV își induce propriul metabolism dar, studiile de farmacocinetică au arătat că nivelurile serice sunt inițial mari, neatingând nivelul de echilibru înainte de sfârșitul săptămânii a doua de tratament. Aceste aspecte fac ca un număr mare de bolnavi să întrerupă terapia abia inițiată. Totuși, câteva măsuri pot îmbunătăți tolerabilitatea, cea mai importantă fiind creșterea progresivă a dozelor. În primele 10 - 14 zile metabolismul RTV este atât de lent încât chiar o reducere substanțială a dozei nu va conduce la niveluri sub concentrația eficientă 90%. În acest context se recomandă începerea cu 300 mg x 2/zi timp de 2 zile, apoi 400 mg x 2/zi - 4 zile, 500 mg x 2/zi - 8 zile și 600 mg x 2/zi (nu înainte de 12 - 14 zile).

Prezentare:

- soluție: 80 mg/ml
- capsule: 100 mg

Doze:

- adult: 600 mg x 2/zi (1200 mg/zi); terapia se inițiază cu doze progresiv crescătoare.
- copil: 400 mg/m², la 12 ore
- în tabelul II.9 sunt prezentate dozele de RTV

recomandate atunci când se folosește în asocieri cu alți IP și/sau INNRT.

d) Nelfinavir, NFV (Viracept®-Hoffman-La Roche)

Este un inhibitor de protează nonpeptidic activ pe HIV-1 și HIV-2, care inhibă replicarea virusului în celulele acute și cronice infectate, în limfocite și monocite/macrofage. IC50 este de 9 - 60 nM.

Proprietățile farmacocinetice ale nelfinavirului sunt prezentate în tabelele II.3 și II.4.

Are o biodisponibilitate de 78 - 80%, iar administrarea împreună cu alimente crește concentrația plasmatică de 2 - 3 ori. Conținutul în grăsimi nu influențează absorbția. Concentrații serice maxime de 3 - 4 mg/l sunt obținute la 2 - 4 ore de la administrare. Este puternic legat de proteinele plasmatice (>98%), în principal de acid glicoproteina-**ALFA**, și nu pătrunde în LCR (niveluri sub limita de detecție). T50 este de 3,5 - 5 ore.

Este metabolizat hepatic la nivelul citocromului P450 (în principal de către izoenzima CYP 3A4), obținându-se doi metaboliți activi și câțiva inactivi. Metabolitul oxidativ major prezintă o activitate antivirală similară cu cea a compusului de bază, în timp ce activitatea celui de-al doilea metabolit activ reprezintă doar 10 - 20% din cea a NFV. Este un inhibitor al activității CYP 3A4 mai puțin potent decât indinavirul și ritonavirul. Excreția renală sub formă neschimbată reprezintă mai puțin de 2% din doza administrată.

Reacțiile adverse ale NFV sunt prezentate în tabelul II.10.

Diareea indusă de NFV este de tip secretor, caracterizată prin scaune apoase cu osmolaritate mică și conținut crescut de sodiu (probabil secretat) și răspunde la tratamentul cu imodium (uneori și la enzime pancreatice).

Prezentare:

- tablete: 250 mg
- pudră pentru suspensie orală: 50 mg/g

Doze:

- adult: 750 mgx 3/zi sau 1250 mgx 2/zi
- copil: 25 - 30 mg/kg, la 8 ore
- în tabelul II.11 sunt prezentate dozele de NFV recomandate când se combină cu alți IP sau cu INNRT.

e) Amprenavir, APV (Agenerase® - GlaxoSmithKline)

Este un compus peptidomimetic care inhibă HIV-1 și HIV-2 cu IC50 în medie de 2,2 nM. Datorită structurii sale chimice are o afinitate de legare de proteaza HIV mai mare decât a celorlalți IP. Are o liposolubilitate crescută și se acumulează rapid în limfocitele CD4, conținutul intracelular fiind de 4 ori mai mare decât concentrația extracelulară.

Proprietățile farmacocinetice sunt prezentate în tabelele II.3 și II.4.

Are o biodisponibilitate de 63-89%. Alimentele nu modifică absorbția, dar cele bogate în grăsimi reduc AUC cu 21%. Concentrații serice maxime de 9 mg/ml sunt obținute la aproximativ 2 ore de la administrare, iar T50 este de 7,1 - 10,6 ore. Legarea de proteinele plasmatice este de 90%. Pătrunde în LCR și are un raport LCR/IC50 de 2 (superior tuturor celorlalți inhibitori de protează, chiar și indinavirului), care sugerează o difuziune eficientă.

Tabelul II.10 Reacții adverse al NFV.

Tip de reacție adversă	Manifestări- frecvență
Digestivă	Grețuri, diaree (14-30%), dureri abdominale.
Metabolică	Hiperglicemie, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, sindrom lipodistrofic.
Hematologică	Sîngerări spontane la hemofilici.
Altele	Cefalee, astenie, erupții cutanate, osteoporoză.

Tabelul II.11 Dozele de NFV recomandate când se combină cu alți IP sau INNRT

ARV	AUC	Regim recomandat
SQV	SQV ↑ x 3-Sori NFV ↑ cu 20%	NFV: 1250 mg x2/zi +SQV-SGC: 800 mg x3/zi NFV: 1250 mg x2/zi +SQV-SGC: 1200 mg x2/zi
IDV	IDV ↑ cu 50% NFV ↑ cu 80%	NFV: 1250 mg x2/zi+IDV: 1200 mg x2/zi
RTV	RTV: fără modificări NFV ↑ x 1,5 ori	NFV: 500-750 mg x2/zi+RTV: 400 mg x2/zi
APV	APV ↑ x 1,5 ori NFV ↑ cu 15%	Date insuficiente (vezi tabel 34)
NVP	NVP: fără modificări NFV ↑ cu 10%	Doze standard
DLV	DLV ↓ cu 50% NFV ↑ x2 ori	Date insuficiente
EFV	EFV: fără modificări NFV ↑ cu 20%	Doze standard

Cost: 7310\$/an (la doze standard pentru adult)

Tabelul II.12 Reacții adverse ale APV

Tip de reacție adversă	Manifestări- frecvență
Cutanată	Erupții cutanate (18-28%), sindrom Stevens-Johnson (1%).
Neurologică	Parestezii (30%), depresie, cefalee, astenie.
Digestivă	Grețuri (15%), vărsături (5%), flatulență, diaree (14%).
Metabolică	Hiperglicemie, hipertrigliceridemie, sindrom lipodistrofic.
Hepatică	Creșterea transaminazelor hepatice
Hematologică	Neutropenie, anemie (foarte rar), sîngerări spontane la hemofilici.

Tabelul II.13 Dozele de APV recomandate în cazul asocierii cu alți IP sau cu INNRT

ARV	AUC	Regim recomandat
SQV-SGC	SQV ↓ cu 19% APV ↓ cu 32%	Date insuficiente
IDV	IDV ↓ cu 38% APV ↑ cu 33%	APV: 800mgx3/zi + IDV: 800mgx3/zi
RTV	RTV? APV ↑ x 2,5 ori	În studiu
NFV	NFV ↑ cu 15% APV ↑ x 1,5 ori	APV: 800 mgx3/zi + NFV: 750mgx3/zi
EFV	EFV ↑ cu 15% APV ↓ cu 36%	APV: 1200mgx3/zi+EFV: 600mg/zi sau APV: 1200mgx2/zi+RTV: 200mgx2/zi+EFV: 600mg/zi

Tabel II.14 Potența antivirală a IP și atenuarea acestuia de către serul uman

IP	IC95 (nM)	Mărirea atenuării activității în prezența a 50% ser uman	IC95 (nM) corectat
APV	92	7	644
IDV	34	2	68
NFV	27	37	999
RTV	105	20	2100
SQV-SGC	16	26	416

Este metabolizat hepatic la nivelul citocromului P450, fiind un inhibitor al izoenzimei CYP 3A4 cu o potență similară cu cea a IDV și NFV (RTV > IDV = NFV = APV > SQV). Excreția renală sub formă nemetabolizată reprezintă mai puțin de 1% din doza administrată.

Reacțiile adverse ale APV sunt prezentate în tabelul II.12.

Erupțiile cutanate apar în medie la 10 zile de la începerea tratamentului și pot fi de tip maculopapular, de intensitate medie și uneori însoțite de prurit. Forme severe, amenințătoare de viață (inclusiv sindrom Stevens-Johnson) apar în 1% din cazuri. Terapia cu APV trebuie întreruptă în formele severe de rash, dar și în cele de intensitate medie însoțite de manifestări sistemice.

Soluția orală de APV conține cantități importante de propilen glicol (55%, comparativ cu 5% în capsule), fiind contraindicată la bolnavii cu insuficiență renală, insuficiență hepatică, gravide, precum și la bolnavii care sunt tratați concomitent cu metronidazol. La cei care primesc această formă de APV se monitorizează efectele adverse ale propilen glicolului (convulsii, stupor, tahicardie, hiperosmolaritate, acidoză lactică, insuficiență renală, hemoliză).

Prezentare:

- capsule (soft-gel): 50 mg și 150 mg
- soluție orală: 15 mg/ml.

Doze:

- adult: 1200 mg x 2/zi
- copil: 20 mg/kg, la 12 ore
- în tabelul II.13 sunt prezentate dozele de APV recomandate în cazul asocierii cu alți IP sau cu INNRT.

Cost: 7610\$/an (la doze standard pentru adult).

f) Lopinavir/ritonavir, LPV/r (Kaletra®-Abbott)

Kaletra este un produs care conține lopinavir și ritonavir. Lopinavir, un inhibitor al proteazei HIV împiedică clivajul poliproteinei gag-pol, determinând producția de particule virale neinfecțioase. În absența serului uman, IC50 de lopinavir pe tulpinile de HIV-1 izolate de la bolnavi variază între 0,003 - 0,007 μg/ml. În prezența serului uman se înregistrează o scădere de 7 - 11 ori a acestei concentrații inhibitorii.

Proprietățile farmacocinetice

Lopinavir este metabolizat în principal la nivelul CYP 3A4. Ritonavirul inhibă metabolismul lopinavirului, crescând

astfel nivelurile plasmatice ale acestuia. După administrarea unei doze de 400/100 mg x 2/zi, concentrațiile plasmatice de lopinavir sunt de 15 - 20 de ori mai mari decât cele de ritonavir, în timp ce concentrațiile de ritonavir reprezintă mai puțin de 7% din cele obținute după doze de 600 mg x 2/zi. În acest context, activitatea antivirală a Kaletrei este determinată de lopinavir. Biodisponibilitatea absolută a produsului nu a fost determinată.

Concentrații maxime de 9,6 $\mu\text{g/ml}$ sunt atinse la aproximativ 4 ore după administrarea timp de 3 - 4 săptămâni a unei doze de 400 - 100 mg. Pentru a crește biodisponibilitatea și pentru a minimaliza variabilitatea farmacocinetică, Kaletra trebuie să se administrează cu alimente. Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 98 - 99%. Lopinavir se leagă de albumină și de acid glicoproteina α -1. Lopinavir este metabolizat la nivelul citocromului P450 hepatic. Au fost identificați cel puțin 13 metaboliți oxidativi ai lopinavirului. Mai puțin de 3% din doza administrată se excretă urinar, sub formă neschimbată. T50 este de 5 - 6 ore.

Reacții adverse

Principalele reacții adverse semnalate în cursul tratamentului cu Kaletra sunt: pancreatita (chiar cazuri letale), alte tulburări gastrointestinale (anorexie, constipație, diaree, flatulență etc.) hiperglicemie, hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie, risc crescut de sângerare la hemofiliici, sindrom lipodistrofic, artralgii și mialgii, reacții adverse la nivelul SNC (cefalee, astenie, agitație, anxietate, ginecomastie, litiază renală, toxicitate hematologică (anemie, leucopenie, trombocitopenie). Se administrează cu atenție la bolnavii cu funcție hepatică afectată, deoarece concentrațiile de lopinavir pot să fie crescute.

Este contraindicată asocierea Kaletrei cu următoarele medicamente: antiaritmice (flecainida, propafenona), antihistaminice (astemizol, terfenadină), rifampicină, derivați ergot, agenți ai motilității gastrointestinale (cisaprid), lovastatina și simvastatina, midazolam și triazolam. Asocierea cu INNRT (EFV sau NVP) determină o reducere a concentrației de lopinavir, motiv pentru care doza indicată este de 533/133 mg x 2/zi.

Soluția orală de Kaletra conține 42,4% alcool, fapt care impune atenție în cazul utilizării la copii.

Prezentare:

- capsule: 133,3 mg lopinavir/33,3 mg ritonavir
- soluție orală: 80 mg lopinavir/20 mg ritonavir/ml

Doze:

- adult: 400/100 mg, de două ori pe zi (533/133 mg, de două ori pe zi în cazul asocierii cu EFV sau NVP)
- copil: 230/57,5 mg/m², de două ori/zi (300/75 mg/m² de două ori/zi, când se asociază cu EFV sau NVP).

2.2. Activitatea antivirală a inhibitorilor de protează

Eficiența terapeutică a IP a fost demonstrată de numeroasele studii clinice efectuate până în prezent, dar mai ales de reducerea semnificativă a mortalității după 1997 la bolnavii cu SIDA, la care s-a introdus terapie HAART (în combinații diverse incluzând oricare dintre IP enumerați mai sus).

Eficacitatea unui IP este funcție de potența sa antivirală;

totuși, o potență substanțială în vitro nu se suprapune cu eficacitatea clinică. Din cauza biodisponibilității limitate, a metabolismului rapid și a legării importante de proteinele plasmatice, activitatea antivirală în vivo este de multe ori limitată. În prezența serului uman, activitatea tuturor IP este semnificativ redusă, iar IC95 (concentrația de IP necesară pentru inhibiția a 95% din tulpinile de HIV) crește (tabel II.14). Legarea de proteinele plasmatice limitează astfel activitatea antivirală a tuturor IP în grade diferite, cu valori mai mari pentru NFV, SQV și RTV (care au și cea mai mare legare de albumine și de acid glicoproteina- α). Aceste valori pot fi chiar subestimate deoarece ele sunt determinate în prezența a doar 50% ser uman.

Fiind inhibitori reversibili ai proteazei virale, eficacitatea acestor chimioterapice este invers proporțională cu concentrații minime serice. În acest context eficacitatea în vivo poate fi apreciată mai corect utilizând raportul Cmin/IC95. (tabelul II.15). Pentru majoritatea IP concentrația minimă în ser depășește IC95.

2.3. Rezistența virală la inhibitorii de protează

Activitatea IP este influențată de gradul de legare de proteinele plasmatice, de variabilitatea sistemului enzimatic citocrom P450, de interacțiunile medicamentoase și de dezvoltarea rezistenței virale. Rezistența apare prin mutații la nivelul genei pol care codifică proteaza virală. Aceste mutații sunt de 2 tipuri: mutații esențiale ("cheie"), care apar la nivelul situsului activ al enzimei și mutații accesorii (mutații compensatorii care permit enzimei să rămână funcțională în prezența mutațiilor "cheie").

2.4. Interacțiuni medicamentoase ale inhibitorilor de protează

IP sunt metabolizați la nivel hepatic de către citocromul P450 (în principal de izoenzima CYP3A4) și sunt capabili să inhibe mai mult sau mai puțin intens diferitele izoenzime ale acestuia (CYP 3A4, 2C9, 2D6 etc.). Din acest motiv IP pot modifica metabolismul altor agenți farmacologici și expun la numeroase interacțiuni medicamentoase.

3. Alte antiretrovirale în curs de investigare

În tabelul II.16 sunt prezentate alte antiretrovirale aflate în diferite stadii ale experimentării clinice sau paraclinice.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. J.G. Bartlett: The Johns Hopkins Hospital 2000-2001 Guide to Medical Care of Patients with HIV Infection; Ninth Edition.
2. J.G. Bartlett, J.E. Gallant: 2000-2001 Medical Management of HIV Infection.
3. J-F. Delfraissy: Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH VIII Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2000. Ed. Medecine-Sciences Flammarion.

Tabel II.15 Relația dintre C min. și IC95 corectat

IP	Doză	Cmin. (nM)	IC95 corectat (nM)	Cmin./IC95 corectat
APV	1200mgx2/zi	553	644	0,9
IDV	800 mgx3/zi	251	68	3,7
NFV	750 mfx3/zi	1760	999	1,8
NFV	1250 mgx2/zi	1232	999	1,2
RTV	600mgx2/zi	5132	2100	2,4
SQV-SGC	1200mgx3/zi	164	416	0,4

4. R. Dolin, H. Masur, M.S. Saag: AIDS Therapy, 1999.

5. Medscape HI V/AIDS Annual Update 2000; Northwestern University Medical School Comprehensive AIDS Center.

6. R. C. Ogden, C. W. Flexner: Protease Inhibitors in AIDS Therapy, 2001.

Tabelul II.16 Alte antiretrovirale în curs de investigare

Nume	Mod de acțiune	Comentarii
Aco-HSA	Inhibitor de legare/fuziune	Blochează pătrunderii virusului mediată de gp120.
AMD2763	Inhibitor de fuziune/legare	Antagonist bicyclam de CXCR4.
AMD3100	Inhibitor de fuziune/legare	Antagonist bicyclam de CXCR4. Necesită perfuzie IV continuă.
AOP-RANTES	Inhibitor de fuziune/legare	Antagonist de CCR5.
BBNH	Inhibitor de RNA-ză	-
C-34	Inhibitor de legare/fuziune	-
Dextran-sulfat	Inhibitor de legare/fuziune	Blochează pătrunderea HIV mediată de gp120
FP21399	Inhibitor de legare/fuziune	-
Zintevir	Inhibitor de legare/fuziune	Blochează pătrunderea HIV mediată de gp120
HGTV43	Drog antisens	Faza I
IQN&D-peptide	Inhibitori ai legării/fuziunii	Ținta este gp41
L-708,906	Inhibitor de integrază	Fază preclinică
L-731,988	Inhibitor de integrază	Fază preclinică
Met-SDF-1β	Inhibitor de legare/fuziune	Antagonist CCR5.
MS8209	Inhibitor de fuziune	Derivat de amfotericină B
PRO 140	Inhibitor de legare/fuziune	Anticorp monoclonal anti-CCR5
SCH-C	Inhibitor de legare/fuziune	Risc de conversie către tulpini sinecjuim-inductoare.
SDF-1α	Inhibitor de legare/fuziune	Chemokină care este ligantul natural al CXCR4
Siamycin I	Inhibitor de legare/fuziune	-
Suc-HSA	Inhibitor de legare/fuziune	Blochează pătrunderea virusului mediată de gp120
T-1249	Inhibitor de legare/fuziune	Peptid cu 39 aminoacizi. Blochează pătrunderea virusului mediată de gp41. Activ pe tulpinile rezistente la T-20. Se administrează subcutanat.
T-20	Inhibitor de legare/fuziune	Peptid cu 36 de aminoacizi. Blochează pătrunderea virusului mediată de gp41. Se administrează subcutanat în doză de 50-100mgx2/zi. Este bine tolerat.
TAK	Inhibitor de legare/fuziune	Antagonist de CCR5.
Triciribină	Reglator al sintezei de proteine	Necesită fosforilare intracelulară pentru a fi activ.