

CHIMIOTERAPICE ANTIRETROVIRALE

1. INHIBITORII REVERSTRANSRIPTAZEI

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 adăuga 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. Sunt descrise în continuare antiretroviralele aflate în uz curent.

Cuvinte cheie: agenți antiretrovirali, analogi nucleozidici, inhibitori nonnucleozidici ai reverstranscriptazei, inhibitori ai proteazei.

ABSTRACT

Antiretroviral agents

1. Reversetranscriptase inhibitors

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. The discussion that follows describes the antiretrovirals currently in use.

Key words: antiretroviral agents, nucleoside analogs, nonnucleoside reversetranscriptase inhibitors, protease inhibitors.

Cunoașterea modului de replicare a HIV a permis identificarea diferitelor ținte posibile de acțiune pentru chimioterapicele antivirale. Teoretic, fiecare etapă a replicării virusului oferă oportunități de acțiune (tabelul 1), dar, dintre

tentativele terapeutice s-au impus până acum în practică inhibitorii a două dintre enzimele retrovirale: reverstranscriptaza și proteaza.

Tabelul 1 Stadiile replicării HIV ca ținte potențiale pentru intervenția terapeutică:

Stadiu	Intervenție actuală sau posibilă
Legarea de celula gazdă	Inhibarea legării de receptori sau coreceptori CD4 (CCR5, CXCR4, CCR2) prin anticorpi, receptori modificați sau liganzi modificați
Fuziunea virusului cu celula gazdă	Inhibitori gp 41 (Pentafusid)
Pătrunderea și expunerea RNA	Inhibitori: bicyclami, hipericină
Transcripția RNA în DNA prin intermediul RT*	INRT și INNRT
Degradarea RNA prin RN-aza H	Inhibitori ai RN-azei (N-etilmalemid)
Migrarea DNA-ului viral către nucleu	Țintă sau mecanism de acțiune nedefinit
Integrarea (mediată de Integrază)	Inhibitori ai Integrazei (Zintevir)
Trascripție și translație	Inhibitori ai genelor tat sau rev; inhibitori TAR**; oligonucleotide antisens
Creșterea prin intermediul factorilor celulari	Inhibitori ai TNF sau ale altor citokine (thalidomida, pentoxifilina, rolipram)
Clivajul poliproteinei gag/pol de către Protează	IP
Asamblarea și împachetare	Inhibitori ai prelungirilor de zinc
Înmugurire virală, eliberarea virionului	Interferon sau inductori de interferon

* RT = reverstranscriptază; ** TAR = trans-acting responsive sequence

1. Inhibitorii reverstranscriptazei

Reverstranscriptaza, enzimă caracteristică familiei retrovirusurilor, asigură transcripția RNA-ului în DNA-proviral, care va fi integrat în genomul celulei gazdă.

Deoarece reverstranscriptaza este lipsită de activitatea de corecție a eventualelor erori de transcripție, ea este responsabilă de "infidelitatea" procesului de replicare virală.

Există trei categorii de inhibitori ai reverstranscriptazei: analogii nucleozidici, analogii nucleotidici și inhibitorii

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

nucleozidici.

1.1. Analogii nucleozidici inhibitori ai reverstranscriptazei (INRT)

După ce pătrund intracelular, pentru a fi activi INRT necesită fosforilarea în compuși trifosfați (nu pot fi administrați în stare fosforilată deoarece aceasta nu pătrunde intracelular). Pentru procesul de fosforilare zidovudina și stavudina necesită celule active, în timp ce didanosina, zalcitabina și lamivudina pot acționa în celule aflate în stare de repaus. Ulterior, aceștia

intră în competiție cu bazele nucleozidice (zidovudina și stavudina cu timidina, didanosina cu inosina, zalcitabina și lamivudina cu citidina). După încorporarea lor în DNA-ul proviral împiedică alungirea acestuia, rezultând o formă incompletă și nefuncțională a DNA-ului.

În tabelul 2, sunt prezentați inhibitorii nucleozidici ai reverstranscriptazei care s-au impus în practica terapeutică, iar în tabelul 3, compușii în curs de dezvoltare (în diferite stadii ale experimentării clinice și/sau de laborator).

Tabelul 2 Inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei (INRT)

Nume generic (DCI)	Denumirea comercială	Compania producătoare	Aprobare FDA
Abacavir (ABC)	Ziagen	Glaxo-SmithKline	02/1999
Didanosian (ddI)	Videx	Bristol-Myers Squibb	10/1991
Lamivudina (3TC)	Epivir	Glaxo-SmithKline	11/1995
Stavudina (d4T)	Zerit	Bristol-Myers Squibb	06/1994
Zalcitabina (ddC)	Hivid	Hoffman-La Roche	06/1992
Zidovudina (ZDV)	Retrovir	Glaxo-SmithKline	03/1987
Zidovudina + lamivudina	Combivir	Glaxo-SmithKline	09/1997

Tabelul 3

INRT în curs de dezvoltare

DCI	Denumirea comercială	Compania producătoare	Doza recomandată	Comentarii
DAPD (diaminopurin dioxolan); convertită în forma activă DXG (dioxolanguanină)		Triangle Pharm.	100/300 mgx2/zi	Faza I/II Activ pe HIV și VHB. Activ pe tulpinile rezistente la ZDV. Sinergic cu ZDV, 3TC și NVP.
D-D4FC		Pharmasset	Preclinic	Activ pe HIV și VHB. Nu prezintă rezistență încrucișată cu alte ARV cunoscute.
dOTC (BCH-10652)		BioChemPharm.	300mgx2/zi Faza I/II	Derivat de thiacidină. Activ pe tulpinile rezistente la ZDV și 3TC. Bună pătrundere în LCR.
Emitricitabină (FTC)	Coviracil	Triangle Pharm.	200mg/zi Faza I/II	Analog nucleozidic fluorinat. Activ pe HIV și VHB. Profil de rezistență similar cu 3TC.
Lodenoșina (F-ddA)		USBioscience	Faza II	Analog purinic fluorinat. Rezistență încrucișată redusă cu alți INRT. T50 = 20 ore
Tenofovir (bis-POC PMPA)		GileadPharm	300mg/zi	Inhibitor nucleotidic al RT, activ pe HIV și VHB. Activ pe tulpinile rezistente la ZDV și ddI. Nu este nefrototoxic (spre deosebire de adefovir)
ZDV + 3TC + ABC	Trizivir	Glaxo Wellcome	(300 + 150 + + 300 mg)x2/zi	

1.1.1. Principalii reprezentanți

a) Zidovudina, ZDV (Retrovir[®] - Glaxo-SmithKline).

Sintetizată inițial ca agent anticanceros, ZDV s-a dovedit ulterior activă pe retrovirusurile HIV-1, HIV-2 și HTLV-1.

Este un analog sintetic al timidinei care este monofosforilat de către timidin-kinaza celulară și apoi convertit la difosfat și trifosfat-5-zidovudina (metabolitul activ). Inhibă replicarea HIV la $IC_{50} = 0,003 - 0,013 \mu\text{g/ml}$. Are un efect slab inhibitor asupra DNA - polimerazei α celulare și asupra polimerazei γ mitocondriale. Compușul are o activitate mai mare în celulele activ replicative decât în cele aflate în

stare de repaus deoarece timidin-kinaza se află în cantitate mai mare în celulele în curs de diviziune.

Proprietățile farmacocinetice

După administrarea orală este rapid absorbită din tractul gastro-intestinal și atinge o concentrație serică maximă de 1,8 mg/l la 0,5-1,5 ore de la administrare. Are o biodisponibilitatea de circa 60-65%. Timpul de semiviată plasmatică (T-50) este de 1 oră, iar T-50 intracelular de aproximativ 3 ore. Nivelul de ZDV-5'-trifosfat par să nu le coreleze bine cu nivelurile plasmatice. Legarea de proteinele plasmatice este de 34-38%. Este rapid metabolizată la 5'

glucuronil-ZDV (GZDV), care are un T50 de eliminare de 0,61-1,73 ore. Regăsirea urinară a ZDV și a metabolitului major (GZDV) este de 14% și respectiv de 74%. Difuzează prin bariera hematocerebrală realizând un raport LCR/IC50 de 2,4 (raporturi mai mari de 1 arată că antiretroviralul respectiv are o bună pătrundere în LCR). Traversează placenta și concentrațiile la nou-născut sunt echivalente cu nivelurile

serice materne; este prezentă în laptele matern. Este detectată în spermă realizând un raport spermă/plasmă variind între 1,3-2,9.

Proprietățile farmacocinetice ale zidovudinei sunt prezentate în tabelele 4.1 și 4.2.

Reacțiile adverse sunt în general dependente de doză și sunt prezentate în tabelul 5.

Tabelul 5

Reacții adverse la ZDV

Tip de reacție adversă	Manifestări-frecvență
Toxicitate hematologică	Anemie (Hb<8g/dl)-1% Granulocitopenie (<750 celule/mm ³)-1,8% Macroцитoză
Digestive	Grețuri (50%), vărsături (17%), anorexie (20%)
Hepatită	Hepatomegalie cu steatoză Acidoză lactică cu insuficiență hepatică fulminantă (f. rară)
Miopatie Altele	Mialgii și creșteri ale CPK Cefalee (62%), astenie (53%), ulcerări esofagiene, hipotensiune ortostatică, edem macular, convulsii, encefalopatie Wernicke-like, hiperpigmentația unghiilor, cardiomiopatie

Simptomele inițiale induse de instituirea tratamentului cu ZDV, în special cefaleea, insomnia, astenia și problemele gastro-intestinale au intensitate ușoară și pot fi rezolvate cu tratament simptomatic.

Anemia apare cu frecvență mai mare la bolnavii cu infecție HIV avansată (7%). Nivelurile serice de folat și de vitamină B12 sunt normale sau ușor scăzute, iar numărul reticulocitelor este frecvent scăzut (constituie primul semn al afectării toxice medulare). În cazurile de anemie severă examenul măduvei osoase scade sau absența precursorilor seriei roșii. Nivelurile de eritropoietină sunt frecvent crescute și în unele

cazuri sunt foarte mari (> 500 UI/l), sugerând că hipoplazia eritroidă indusă de ZDV nu este de interferență cu producția de eritropoietină, ci de inhibiția liniei eritroide sau de efectele toxice directe asupra celulelor stem eritroide. Anemia poate fi constatată la 4-6 săptămâni după inițierea terapiei. În cazurile cu anemie severă tratamentul cu ZDV se întrerupe temporar, până când hemoglobina crește (în circa 7-14 zile). Eritropoietina umană recombinantă este eficientă și scade necesitatea transfuziilor de sânge doar la bolnavii fără creștere marcată a nivelurilor eritropoietinei endogene.

Tabelul 4.1

Proprietăți farmacocinetice ale INRT

INRT	Biodisponibilitate	T. max. (ore)	C. max. (mg/l)	C. min. (mg/l)	T50 plasmatic (ore)	T50 intracelular
ZDV (analog al timidinei)	60-65%	0,5-1,5%	1,8	<0,02	0,1-1,7 ore	3 ore
ddI (analog al inozinei)	30-40%	0,5-1,1 ore	1,6	<0,01	0,51,5 ore	8-24 ore
ddC (analog al citidinei)	70-90%	0,5-2 ore	0,02	<0,005	1,2-2 ore	2,6 ore
d4t (analog al timidinei)	>90%	0,5-1,5 ore	0,7-2	0,02	0,7-2,2 ore	3-4 ore
3TC (analog al citidinei)	85%	1 oră	0,6	0,1	3-4 ore	12 ore
ABC (analog de guanină)	77-92%	1,5 ore	3	<0,1	1,5 ore	3,3 ore

INRT = inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei

Tabelul 4.2

Proprietăți farmacocinetice ale INRT

INRT	Fracția nelegată de proteinele plasmatic	Fracția excretată renal nemetabolizată	Concentrația în LCR (mg/l)	Pătrunderea în LCR %	Raport LCR/IC50*
ZDV (analog al timidinei)	65%	14-20%	0,12-0,20	60%	2,4
ddI (analog al inozinei)	95%	60%	0,13-0,20	21%	0,05
ddC (analog al citidinei)	>95%	62-75%	0,003-0,03	20%	0,01
d4t (analog al timidinei)	>95%	40-50%	0,20-0,36	9-38%	0,4
3TC (analog al citidinei)	64-95%	70%	0,17-0,55	15-41%	1,89
ABC (analog de guanină)	50%	1%	0,5	27-33%	1,92

INRT = inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei

*Un raport LCR/IC50 mai mare de 1 arată o bună pătrundere a agentului antiretroviral în LCR

Macrocitoza (creșterea volumului corpuscular cu 25-40U) este frecventă și în mod caracteristic nu este asociată cu anemie. Creșterea VEM poate să apară la 6-8 săptămâni de la începerea terapiei și este mai accentuată după 16-24 de săptămâni.

Neutropenia apare cu frecvență mai mare în boala avansată (37%) și scăderea numărului de neutrofile sub 750 celule/mm³ impune reducerea dozei de ZDV sau întreruperea temporară a tratamentului; în cazul neutropeniei persistente sau recurente ZDV trebuie înlocuită cu un alt INRT.

Folosirea pe termen lung a ZDV poate fi asociată cu toxicitate hepatică, toxicitate musculară și hiperpigmentația unghiilor. Simptome asociate cu tahipnee, acidoză severă cu insuficiență hepato-renală progresivă și evoluție spre deces

apar prin distrucția mitocondriilor hepatice; ZDV trebuie întreruptă cât mai repede după recunoașterea acestui sindrom.

Toxicitatea musculară se manifestă prin mialgii, topirea progresivă a maselor musculare, slăbiciune musculară și creșterea CPK și LDH. Mușchii extremităților inferioare și cei gluteali par să fie afectați preferențial.

Prezentare:

- soluție orală: 10 mg/ml
- capsule: 100 mg
- tablete: 300 mg
- flacoane pentru administrarea intravenoasă: 10 mg/ml

Indicații și doze (vezi tabelul 6)

Indicații și doze de ZDV

Indicație	Regim (va fi folosit numai în combinații ARV)
Infecție HIV la adulți	- 300 mg x 2/zi sau 200 mgx3/zi (600 mg/zi), PO
Infecție HIV la copil	- 0-2 săptămâni: 2 mg/kg, PO, la 6 ore - 2-4 săptămâni: 3 mg/kg, PO, la 6 ore - 4 săptămâni-13: 90-180 mg/m ² , PO, la 6 ore
Profilaxia transmiterii materno-fetale a infecției HIV	- 300 mgx2/zi, PO sau 200 mgx3/zi, PO în trimestrele II și III de sarcină; - în cursul travaliului 2mg/kg, IV timp de 1 oră, apoi 1 mg/kg, IV până la expulzie; - nou-născutul va primi 2 mg/kg la 6 ore, PO, timp de 6 săptămâni
Profilaxia expunerii profesionale	- 200 mgx3/zi, PO sau 300 mgx2/zi, PO, timp de 28 de zile
Purpura trombocitopenică idiopatică-asociată HIV	- 200-400 mgx2-3/zi, PO (600-1200 mg/zi); - în cazul terapiei HAART dozele foarte mari nu sunt necesare
Demența HIV	- 200-400 mgx2-3/zi, PO (600-1200 mg/zi); - în cazul terapiei HAART dozele foarte mari nu sunt necesare
Insuficiența renală sau hepatică severă	Clearance-ul la creatinină <20 ml/min: 300-400 mg/zi; Hemodializă: 300 mg/zi; Insuficiență hepatică severă: 100 mgx3/zi

ZDV se poate administra împreună cu alimentele

b) Didanosina, ddI (Videx[®] - Bristol-Myers Squibb)

Este un analog nucleozidic activ pe HIV-1, HIV-1, SIV și HTLV-1 care își exercită acțiunea antivirală prin intermediul metabolitului 2',3'-dideoxiadenosin-5'-triofosfat. Didanosina pătrunde în celulă prin difuziune pasivă, cu ajutorul unui purtător de nucleobaze. Este inițial fosforilat de către o 5'-nucleotidaza și apoi este convertit la dideoxiadenosin-monofosfat de către o adenilosuccinat-sintetază și o adenilosuccinat-liază. Ulterior este fosforilat la difosfat și apoi la trifosfat, care este nucleul antiviral activ. Compusul trifosfat are un T50 intracelular estimat la 8-40 de ore, fapt care permite administrarea ddI o dată sau de două ori pe zi.

Didanosina este activă pe HIV-1 în limfocite și macrofage, având un IC50 de 0,24-0,6 mg/l în limfocitele T și de 0,002-2,02 mg/l în monocite/macrofage. Pare să fie mai activă în celulele în latență, iar activitatea virală este puțin afectată de prezența nucleozidului endogen.

Proprietățile farmacocinetice

Este foarte labilă în mediu acid, fapt care explică degradarea semnificativă care apare la pH-ul gastric. Preparatele orale au fost formulate cu un tampon antiacid: forma pudră (pachete) conține fosfat citrat, iar tabletele dispersabile (de mestecat) conțin carbonat de calciu și hidroxid de magneziu. Există un preparat pediatric sub formă

de pulbere care nu conține antiacid, care se reconstituie cu apă și se administrează concomitent cu un antiacid.

Biodisponibilitatea didanosinei este variabilă și dependentă de doză. Tabletele dispersabile (de mestecat) au o biodisponibilitate cu 20-25% mai bună, fapt pentru care doza zilnică recomandată este mai mică (de obicei 400 mg/zi pentru bolnavii cu > 60 kg) comparativ cu pudra (500 mg/zi). Biodisponibilitatea ddI scade cu până la 50% când se administrează cu alimente (probabil din cauza creșterii acidității gastrice), motiv pentru care trebuie administrat cu o oră înaintea meselor sau la 2 ore după acestea. Au fost obținute noi formule, mai ușor de acceptat de către bolnavi: tablete de 200 mg cu o masă redusă și capsule enterice care conțin microparticule.

Absorbția orală este în general rapidă, concentrațiile maxime de 5-9 μmoli/l fiind atinse la 0,5-1,13 ore după administrare. Legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 5% și 60% din doza orală este excretată renal nemetabolizată. La bolnavii cu disfuncție renală semnificativă (cl_r < 60 ml/min) se recomandă reducerea dozei. Este îndepărtată prin hemodializă în proporție de 53%, motiv pentru care la bolnavii anurici hemodializați se recomandă administrarea în plus de 1/4 din doza zilnică totală. Concentrația în LCR este de 20-21% din concentrațiile serice concomitente și aceste valori se datorează liposolubilității mai

reduse a ddI comparativ cu a ZDV. A fost găsită în circulația placentară și fetală la concentrații egale cu 20-50% din concentrațiile serice materne, probabil din cauza metabolizării placentare a substanței.

Proprietățile farmacocinetice ale ddI sunt prezentate în tabelele 4.1. și 4.2.

Reacții adverse sunt prezentate în tabelul 7.

Tabelul 7

Reacții adverse la ddI

Tip de reacție adversă	Manifestări/frecvență
Neurologică	Polineuropatie periferică, senzitivă, simetrică, distală (16-20%)
Pancreatică	Pancreatită acută (5-6%). Se poate prezenta cu grade diferite de severitate, de la dureri abdominale ușoare până la boală amenințătoare de viață. Rata deceselor prin pancreatită acută este de 0,35% Alte manifestări: creștere asimptomatică a amilazelor serice (10%) și mai rar a lipazei și trigliceridelor, hiperglicemie.
Digestivă	Diaree (16-28%), grețuri (6%)
Hepatică	Creșteri ale transaminazelor (13%), hepatomegalie cu steatoză, insuficiență hepatică severă (0,2%)
Hematologică	Anemie (Hb<8g/dl)-2% Leucopenie (<2000 celule/mmc)-16% Trombocitopenie (<50.000/mmc)-2%
Altele	Febră (12%), cefalee (7%), erupții cutanate (9%), hiperuricemie (2%), leziuni retiniene depigmentate, insomnie, ulcerații esofagiene, hipoglicemie, cardiomiopatie

Neuropatia periferică determinată de ddI nu poate fi diferențiată de cea indusă de alți INRT (ddC) și este în principal o polineuropatie senzitivă, simetrică și distală, care afectează cel mai frecvent extremitățile inferioare. Simptomele inițiale constau în arsuri, furnicături sau amorțeli până la dureri intense, prezente chiar și în repaus. Frecvența de apariție a neuropatiei la ddI este dependentă de doză, dar este influențată și de prezența unor factori de risc (prezența neuropatiei periferice de alte cauze, tratament concomitent cu alte medicamente potențial neurotoxice). Neuropatia periferică asociată cu ddI se rezolvă în general în câteva săptămâni după întreruperea tratamentului. Unii bolnavi pot să tolereze reintroducerea ddI la doze mai mici. Patogenia neuropatiei periferice pare să fie legată de inhibiția DNA-polimerazei mitocondriale în neuroni de către INRT.

Pancreatita acută este de asemenea un efect toxic dependent de doză și apare la 5% dintre bolnavii care primesc

ddI pentru cel puțin 5 luni. Factorii de risc pentru dezvoltarea pancreatitei acute sunt: antecedente de pancreatită, abuz de alcool sau droguri, hipertrigliceridemie, disfuncție renală. La bolnavii care prezintă acești factori de risc se impune monitorizarea periodică a amilazei, lipazei și trigliceridelor. Dacă amilazele cresc de 1,5-2 ori peste limita superioară a normalului, sau dacă trigliceridele cresc peste 7g/l, administrarea de ddI trebuie oprită.

Didanosina este de aproximativ 100 de ori mai puțin hematotoxică decât zidovudina.

Prezentare:

- tablete (se mestecă!) de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg și 200 mg
- pudră în pachete de 100 mg, 167 mg și 250 mg.
- pudră pediatrică pentru soluție orală: 10 mg/ml
- capsule enterice: 400 mg

Dozele recomandate sunt prezentate în tabelul 8.

Tabelul 8

Dozele de ddI recomandate la adult

Greutate corporală	Tablete	Pudră
≥ 60 kg	200 mg x 2/zi, PO 400 mg/zi PO (priză unică)	250 mg x 2/zi, PO
< 60 kg	125 mg x 2/zi, PO 250 mg/zi, PO (priză unică)	167 mg x 2/zi, PO

Pentru copil se recomandă 90-150 mg/m², la 12 ore.

c) Zalcitabina, dideoxicitidina, ddC (Hivid^R - Hoffman La Roche)

Este analog al citidinei activ pe HIV-1 și HIV-2 în limfocitele sanguine periferice și în monocite/macrofage. ddC este în special activă în monocite/macrofage, cu un IC50 de 0,002 μM (comparativ cu 0,01 μM pentru ddI și 0,2 μM pentru ZDV).

Pătrunde intracelular prin difuziune și mecanism transportor și este apoi trifosforilată de către kinazele celulare; procesul de trifosforilare apare atât în celulele

infectate HIV cât și în cele neinfectate. Zalcitabina este convertită la forma 2'3'-dideozicitidin-5'-trifosfat într-o proporție cuprinsă între 2-40%, în funcție de liniile celulare studiate. Este mai eficient trifosforilată în celulele mononucleare sanguine aflate în repaus. Nu se leagă eficient de DNA-polimeraza α celulară, dar se consideră că neurotoxicitatea ddC poate fi legată de inhibiția DNA-polimerazelor β și γ.

Proprietățile farmacocinetice

Are o biodisponibilitate de 70-90%, iar concentrațiile

plasmatică maxime de 0,02 mg/l sunt atinse după 0,8 ore de la administrarea orală. Administrarea cu alimente scade concentrațiile plasmatică maxime cu 39%, prelungeste timpul de atingere a acestor concentrații și scade AUC (aria de sub curbă) cu 14%. Este rapid eliminată din plasmă (T50 plasmatic de 1,2-2 ore), fapt care impune administrarea la interval de 8 ore. Legarea de proteinele plasmatică este mai mică de 4%, iar concentrațiile în LCR reprezintă 20% din nivelurile plasmatică concomitente. Nu este metabolizată hepatic și 62-75% din doza administrată se elimină neschimbată în urina din 24 de ore.

Proprietățile farmacocinetice ale ddC sunt prezentate în tabelele 4.1. și 4.2.

Reacțiile adverse la ddC sunt prezentate în tabelul 9. Neuropatia periferică este dependentă de doză, dar apare cu o frecvență crescută la cei cu CD4 mic, diabet zaharat, nivel scăzut de vitamină B12, consum de alcool și antecedente de neuropatie periferică simptomatică.

Simptomele neuropatiei periferice la ddC pot să se înrăutățească timp de 5 săptămâni după întreruperea tratamentului, dar apoi se ameliorează lent. Majoritatea pacienților la care simptomele se revolvă pot să tolereze reintroducerea cu atenție a ddC la 1/2 din doză.

Tabelul 9

Reacții adverse la ddC

Tipul de reacție adversă	Manifestări/frecvență
Neurologică	Neuropatia periferică (22-35%) este simetrică, distală și se dezvoltă tipic la 10-18 săptămâni după inițierea terapiei
Digestivă	Ulceratii orale și esofagiene (13%) sunt autolimitate și se rezolvă pe parcursul terapiei. Stomatită aftoasă, disfagie (3%), dureri abdominale (3%), pancreatită (1%)
Hematologică	Anemie (Hb<7,5 g/dl) - 5% Leucopenie (<1500.mmc) - 9% Eozinofilie (>2%) - 2% Trombocitopenie (<50.000/mmc) - 4%
Hepatică	Hepatomegalie cu steatoză severă, creșteri ale transaminazelor (5%)
Altele	(Cefalee (9%), febră, erupții cutanate (8%) autolimitate (eritematoase, papuloveziculoase), mialgii (5%), cardiomiopatie, reacții anafilactoide, scăderea reversibilă a auzului, artalgii.

Prezentare:

- tablete: 0,375 mg și 0,750 mg

Doze:

- adult: 0,75 mg x 3/zi (2,25 mg/zi); dozele mai mari sunt prea toxice
- copil: 0,01 mg/kg la 8 ore

d) Stavudina, d4T (Zerit® - Bristol-Myers Squibb)

Este un analog al timidinei (ca și zidovudina) care trebuie să fie fosforilat la forma activă intracelular, stavudin-trifosfat. Compusul de bază pătrunde intracelular prin difuziune pasivă și este fosforilat de timidin-kinază, timidilat-kinază și pirimidin-disfosfat-kinază. Fosforilarea inițială de către timidin-kinază pare să fie etapa care limitează rata de activare a d4T. Spre deosebire de ZDV, nu se produce o acumulare intracelulară de monofosfat. Formele mono-, di- și trifosfat de d4T sunt prezente în proporție de 1/1/1 și creșterea concentrației extracelulare de d4T determină creșterea proporțională a concentrației intracelulare a formei active.

Stavudina are activitatea antivirală in vitro față de HIV-1 și HIV-2, cu IC50 variind între 0,002-0,9 μg/ml. Ca și ZDV este activă în special în celulele infectate HIV activate.

Proprietățile farmacocinetice

Este bine absorbită din tubul digestiv având o biodisponibilitate mai mare de 90%. AUC sunt identice dacă d4T se administrează pe stomacul gol sau cu o masă bogată

în grăsimi, dar concentrația maximă serică este redusă când se administrează cu alimente. Concentrația plasmatică maximă crește dependent de doză, atingând valori de 0,7-2 mg/l la aproximativ o oră de la administrare. Legarea de proteinele plasmatică este neglijabilă. Circa 40-50% din doză se excretă în urină neschimbată, de aceea este necesară ajustarea dozei la bolnavii cu insuficiență renală ($cl_{cr} < 50$ ml/min.). Deși concentrațiile din LCR variază între 9-39% din concentrațiile serice concomitente, raportul LCR/IC50 este mai mic de 1.

Proprietățile farmacocinetice ale d4T sunt prezentate în tabelele 4.1. și 4.2.

Reacțiile adverse la d4T sunt prezentate în tabelul 10.

Riscul de neuropatie periferică sub tratament cu d4T este dependent de doză, de stadiul infecției HIV și de nivelul CD4. Neuropatia periferică este de obicei reversibilă când se întrerupe tratamentul sau este modificată doza (65% dintre bolnavii au rezoluție completă a simptomelor neurologice în circa 17 zile). La copiii neuropatia periferică este extrem de rară.

Creșterea moderată a transaminazelor este frecventă în terapia cu d4T, dar creșteri semnificative și hepatita clinic manifestă sunt rare. Spre deosebire de ddI, d4T nu este asociată cu un risc crescut de pancreatită sau de hiperamilazemie.

Tabelul II.10

Reacții adverse la d4T

Tipul de reacție adversă	Manifestări/frecvență
Neurologică	Neuropatie periferică (15-20%)
Digestivă	Grețuri, vărsături, dureri abdominale, diaree, pancreatită acută (1%)
Hepatică	Creșterea transaminazelor
Altele	Tulburări de somn, manie, erupții cutanate, sindrom lipodistrofic (63%), cefalee, ulceratii esofagiene

Prezentare:

- soluție orală: 1 mg/ml
- capsule: 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg

Doze:

- adult: greutate > 60 kg: 40 mg x 2/zi (80 mg/zi)
- greutate < 60 kg: 30 mg x 2/zi (60 mg/zi)
- copil: 1 mg/kg, la 12 ore

e) Lamivudina, 3TC (Epivir^R-Glaxo-SmithKline)

Este un analog al citidinei (ca și ddC) activ pe HIV-1, HIV-2 și virusul hepatitei B (VHB). Ca toți analogii nucleozidici trebuie să fie metabolizată până la forma trifosfat pentru a fi un compus antiviral activ. Pătrunde în celulă prin difuziune pasivă și pare să fie fosforilat mai eficient în limfocitele aflate în repaus decât în celulele activate. Studiile de laborator au arătat că lamivudina este activă pe tulpini de HIV-1 și HIV-2 izolate din celulele limfoide la valori ale IC50 de 4-670 nM, iar pe tulpini de HIV-1 izolate din celule mononucleare periferice la IC50 de 2,5-90 nM.

Proprietățile farmacocinetice

După administrare orală biodisponibilitatea este de aproximativ 82%, iar alimentele nu au un efect semnificativ

asupra absorbției. Biodisponibilitatea la copil este inferioară celei de la adult (66%). Concentrații serice maxime de 0,6 mg/l sunt obținute la aproximativ o oră de la administrare, iar T50 plasmatic este de 3-4 ore. După 4 ore circa 40% din metaboliții intracelulari ai 3TC sunt în formă trifosforilat, fapt care poate explica activitatea antiretrovirală importantă a acestui analog nucleozidic; de asemenea T50 intracelular al compusului trifosforilat este de aproximativ 12 ore, comparativ cu 3 ore și 2, 6 ore pentru ZDV și respectiv pentru ddC. Este legată slab de proteinele plasmatică și traversează ușor placenta. Este excretată predominant renal, 70% din doza administrată regăsindu-se sub formă neschimbată în urina din 24 de ore. Concentrațiile serice realizate în LCR reprezintă 15-41% din concentrațiile serice concomitente, iar raportul LCR/IC50 este de 1,89 semnificând o bună pătrundere în LCR.

Proprietățile farmacocinetice ale 3TC sunt prezentate în tabelele 4.1 și 4.2.

Reacțiile adverse ale lamivudinei sunt prezentate în tabelul 11

Tabelul II.11**Reacțiile adverse ale lamivudinei**

Tipul de reacție adversă	Manifestări-frecvență
Digestivă	Grețuri (33%), vărsături (12%), anorexie (10%), dureri abdominale (9%), diaree (18%), pancreatită acută (15%) mai frecventă la copii.
Neuropsihică	Cefalee (35%), neuropatie periferică (12%), insomnie (11%), depresie (9%), fotofobie.
Hematologică	Anemie (3%), leucopenie (7%).
Altele	Erupții cutanate, vasculită, alopecie, febră (10%), catar nazal (20%).

Toate aceste manifestări au o intensitate ușoară-medie, lamivudina fiind considerată ca cel mai bine tolerat analog nucleozidic.

Prezentare:

- soluție pediatrică: 10 mg/ml.
- tablete: 150 mg.

Doze:

- Adult: 150 mgx2/zi (300 mg/zi)
- Copil: 4 mg/kg, la 12 ore.

f) Combivir^R - Glaxo-SmithKline (CBV)

Este o combinație în doză fixă de 300 mg de zidovudină și 150 mg de lamivudină, obținută cu scopul de a reduce numărul zilnic de tablete administrate și de a îmbunătăți aderența la tratamentul antiretroviral.

Proprietățile farmacocinetice (tabel 4.1. și 4.2.) și **reacțiile adverse** sunt similare cu cele ale zidovudinei plus lamivudinei.

Prezentare: tablete conținând 300 mg ZDV plus 150 mg 3TC.

Doze:

- adult: 1 tabletă la 12 ore; se administrează fără restricții alimentare.
- copil: nu trebuie administrat copilului sub 12 ani deoarece este o combinație în doză fixă care nu poate fi ajustată pentru această categorie de bolnavi.

g) Abacavir, ABV (Ziagen^R - Glaxo-SmithKline)

Este un analog carbociclic de guanină cu activitate potentă și selectivă pe HIV-1. Abacavirul este activat intracelular la carbovir-monofosfat prin intermediul unei căi noi de fosforilare, care necesită intervenția adenosin-fosfotransferazei. Carbovir-monofosfat este anabolizat eficient de către enzimele celulare la carbovir-difosfat și apoi la carbovir-trifosfat, care inhibă reverstranscriptaza HIV. IC50 pe tulpinile de HIV-1 izolate din celule mononucleare și din macrofage este de 0,07 - 1 μM.

Asocierea ABV cu zidovudină, nevirapina și amprenavirul are efect sinergic, iar asocierea cu ddI, ddC, d4T și 3TC are efect aditiv.

Proprietățile farmacocinetice ale abacavirului sunt prezentate în tabelele 4.1. și 4.2.

Are o bună biodisponibilitate (77-92%) și realizează concentrații serice maxime de 3mg/l la aproximativ 1,5 ore după administrarea orală. T50 plasmatic este de 1,5 ore, iar T50 intracelular de 3,3 ore. Este metabolizat prin glucuronidare și carboxilare, astfel încât doar 1% din doză se excretă neschimbată prin rinichi. Legarea de proteinele plasmatică este de 50%, iar concentrațiile realizate în LCR reprezintă 27-33% din concentrațiile serice concomitente. Raportul LCR/IC50 este de 1,92, superior altor INRT (cu excepția ZDV).

Reacțiile adverse ale abacavirului sunt prezentate în tabelul 12.

Tabelul 12

Reacții adverse ale abacavirului.

Tip de reacție adversă	Manifestări-frecvență
Sindrom de hipersensibilizare	Febră + grețuri +/- vărsături + astenie +/- erupții cutanate. Incidența medie a acestui sindrom este de 3% (2-5%). Dacă ABV a fost întrerupt din cauza apariției sindromului de hipersensibilizare, el nu trebuie reluat! Reacții letale < 0,05%.
Digestivă	Grețuri (45%), vărsături, diaree.
Neurologică	Cefalee (40%), amețeli, insomnie, parestezii (rar).

Sindromul de hipersensibilizare la ABV apare cu o incidență medie de 3%. Simptomatologia debutează în medie la 11 zile de la începerea tratamentului (1-28 de zile), cu febră, grețuri cu sau fără vărsături, astenie, rash cutanat, artralgi, tuse și dispnee. Erupția cutanată poate fi maculopapulară sau urticariană (dar uneori poate chiar să fie absentă) și se dezvoltă la 1-3 zile după apariția simptomelor constituționale. Prezența febrei este un element cheie în cadrul sindromului. La debut simptomele sunt ușoare, dar dacă administrarea ABV continuă ele cresc în severitate. După întreruperea tratamentului simptomele se ameliorează în 24 de ore și se rezolvă de regulă în câteva zile. La cei la care se reia tratamentul cu ABV, simptomele revin în câteva ore, sunt mult mai severe și impun spitalizarea bolnavului. Temperatura atinge 39-40°C, reapar astenia și erupțiile cutanate, se asociază hipotensiune arterială și tumefacția feței și a gâtului, manifestări amenințătoare de viață care impun măsuri de terapie intensivă. Reacția a apărut chiar la doze reduse de 100 mg ABV, de aceea, dacă tratamentul a fost întrerupt din cauza apariției sindromului de hipersensibilizare, el trebuie reluat. Au fost observate o serie de anomalii de laborator: creșterea transaminazelor hepatice, limfopenie acută tranzitorie, trombocitopenie, creșterea fosfatazei alcaline și a creatininfosfokinazei. Toate aceste anomalii se normalizează în câteva zile după întreruperea ABV.

Prezentare:

- tablete: 300 mg
- suspensie orală: 20 mg/ml.

Doze:

- adult: 300 mgx2/zi
- copil: 8 mg/kg, la 12 ore.

1.1.2. Activitatea antiretrovirală a inhibitorilor nucleozidici ai reverstranscriptazei

Activitatea antiretrovirală a INRT este influențată de captarea celulară, fosforilare, mărirea rezervei intracelulare de trifosfat activ față de substratul natural, de starea activității celulare, de tipul de celule asupra cărora acționează (ZDV și d4T sunt mai active pe limfocitele T, iar ddI, ddC, 3TC și ABV pe celulele sistemului monocito-macrofag).

Utilizați inițial în monoterapie, analogii nucleozidici au determinat o reducere a încărcăturii virale de până la 3 ori (0,5 log₁₀), cu o activitate mai importantă pentru d4T (0,8 log₁₀) și pentru ABV (1,4 - 1,8 log₁₀).

Utilizarea analogilor nucleozidici în asociere dublă sau triplă permite creșterea eficacității antiretrovirale, diminuând în același timp și riscul de apariție al rezistenței. Mai multe

studii clinice au demonstrat superioritatea asocierilor de analogi nucleozidici față de monoterapie la pacienții "naivi" (netratați anterior). În schimb, la cei tratați anterior acest beneficiu clinic nu a existat, sau el a fost minim.

Analogii nucleozidici se împart în următoarele grupe (după substrat, tipul de celule asupra cărora acționează, reacții adverse):

- grupa A: ZDV și d4T,
- grupa B: ddI, ddC și 3TC,
- abacavir (ABV).

Pentru a preveni o acțiune antagonică și o însumare a reacțiilor adverse se recomandă asocierea unui antiretroviral din grupa A cu un reprezentant din grupa B. Sunt contraindicate asocierile între reprezentanți din aceeași grupă (A cu A sau B cu B).

II.1.1.3. Rezistența virală la INRT

Activitatea antiretrovirală relativ modestă a acestor compuși folosiți în monoterapie este determinată de eficacitatea lor tranzitorie prin selecționarea de tulpini virale purtătoare de mutații la nivelul genei reverstranscriptazei și devenite rezistente la analogii nucleozidici. Este descrisă "rezistența celulară", care apare în timpul terapiei de lungă durată cu ZDV și d4T. Ea este determinată de scăderea nivelului de substanță activă fosforilată și se datorează diminuării activității timidin-kinazei.

Secvențierea genei reverstranscriptazei a permis identificarea la nivel biomolecular a diferitelor mutații selecționate de fiecare analog nucleozidic. Consecința acestor rezistențe genotipice poate fi dezvoltarea unei rezistențe fenotipice, care să conducă la o creștere a concentrațiilor inhibitorii (IC₅₀) și la pierderea efectului antiviral. O singură mutație nu conduce la rezistență fenotipică, fiind necesare de obicei mai multe mutații.

1.1.4. Interacțiunile medicamentoase ale INRT

Interacțiunile medicamentoase ale INRT sunt prezentate în tabelul 13.

1.2. Inhibitorii nucleotidici ai reverstranscriptazei

Inhibitorii nucleotidici ai reverstranscriptazei sunt reprezentați de adefovir dipivoxil și tenofovir. Ambii nu au primit încă aprobarea FDA pentru uzul clinic.

Tabelul 13

Interacțiuni medicamentoase ale INRT

ZDV	Amfotericina B, atovaquona, cotrimoxazol, dapsona, flucitozina, ganciclovir, interferon α , citostatice. Claritomicina Fluconazol Methadona Nelfinavir Probenecid Ribavirina Rifampicina/rifabutina	- \uparrow riscul toxicității medulare - \downarrow nivelul de ZDV - \uparrow nivelul de ZDV și \downarrow nivelul de fluconazol - \uparrow nivelul de ZDV - \downarrow nivelul de ZDV - \uparrow nivelul de ZDV - \downarrow nivelul de ZDV - se evită asocierea - \downarrow nivelul de ZDV 0	+ +/- + + ++ + ++ ++
ddI	Alcool, 3TC, pentamidină, ddC, azatioprina Cisplatina, dapsona, HIN, metronidazol, nitrofurantină, d4T, ddC, vincristina Fluorochinolone, etambutol, tetraciline Medicamente care au nevoie de pH mic pentru absorbție: dapsona, indinavir, itraconazol, ketoconazol, pirimetamina, rifampicina, trimetopim Ganciclovir Ranitidina	- \uparrow riscul de pancreatită - \uparrow riscul de neuropatie periferică - \downarrow absorbția acestor droguri - \downarrow absorbția acestor droguri - \uparrow nivelul de ddI - \uparrow absorbția de ddI	+ + + Se administrează la 2 ore după ddI ++ Se administrează la 2 ore după ddI
ddC	Ac. valproic, alcool, 3TC, pentamidina (IV), ddI, d4T, azatioprina Crisplatina, HIN, metronidazol, nitrofurantoina, ddI, d4T, dapsona, pentamidina, fenitoina, ribavirina, vincristina	- \uparrow riscul de pancreatină - \uparrow riscul de neuropatie periferică	+ +
d4T	Dapsona, HIN, ddI, ddC, etambutol, alcool, vincristina, ZDV	- \uparrow riscul de neuropatie periferică - \downarrow efectul antiretroviral (antagonism)	+/- +/-
3TC	Cotrimoxazol	- \uparrow nivelul de 3TC; se întrerupe 3TC în timpul tratamentului cu doze mari de cotrimoxazol	+/-
ABV	ND		

ND = nu există date

a) **Adefovir dipivoxil** este prodrogul oral al adefovirului (PMEA), un analog nucleotidic (nucleozid monofosfat) activ pe retrovirusuri, herpesvirusuri (herpes simplex și citomegalovirus) și hepadnavirus (virusul hepatitei B). Este un nucleozid aciclic fosfonat care scurt-circuitează prima treaptă de fosforilare necesară pentru activarea ZDV, ddI, d4T și 3TC. Activitatea antivirală a acestor analogi nefosforilați poate fi afectată de afinitatea lor redusă pentru nucleozid-kinazele celulare. Adefovirul diferă de analogii "clasici" prin aceea că este mai puțin dependent de enzimele intracelulare pentru activare.

Adefovir dipivoxil este un ester lipofilic al adefovirului cu biodisponibilitate orală îmbunătățită. După administrarea orală și absorbție, adefovir dipivoxil este clivat de către o carboxiesterază nespecifică în adefovir. Odată pătruns în celule, adefovirul este metabolizat de către adenilat-ciclază la adefovir monofosfat și apoi de către difosfat-kinază la adefovir

difosfat (substanță activă). Efectul antiretroviral al adefovirului este rezultatul interacțiunii selective a metabolitului difosfat cu DNA - polimeraza virală. Din cauza asemănării structurale cu deoxiadenintrifosfatul, acționează ca un inhibitor competitiv și ca un substrat alternativ în timpul reacției DNA - polimerazei virale, determinând o întrerupere a lanțului DNA.

Proprietăți farmacocinetice. Are o biodisponibilitate de aproximativ 30%, ameliorată după administrarea cu alimente (41%). Este foarte puțin legat de proteinele plasmatiche și circa 98% din doza administrată se regăsește neschimbată în urina din 24 de ore. T₅₀ intracelular este de aproximativ 7 ore, fapt care permite administrarea într-o singură priză pe zi.

Reacțiile adverse ale adefovirului sunt prezentate în tabelul 14.

Tabelul 14

Tip de reacție adversă	Manifestări-frecvență
Digestivă	Grețuri (1%), vărsături, diaree. Reversibile
Renală	Disfuncție tubulară renală proximală (32%). Definită de prezența a cel puțin 3 din următoarele elemente: <ul style="list-style-type: none"> ● creatinina serică $\geq 0,5$ mg/dl față de nivelul de bază, ● fosfatul seric ≤ 2 mg/dl, ● bicarbonatul seric < 17 mEq/l ● proteinurie, ● glicozurie Apare tipic după 24 săptămâni de terapie. Reversibilă.
Deficit de carnitină	Reducerea cu 42-62% a nivelului seric de carnitină. Clinic asimptomatică. Reversibilă. Necesită o suplimentare cu 500 mg carnitină/zi.
Hepatică	Creșterea transaminazelor hepatice (5%). Definită ca $> 5xN$. Clinic asimptomatică. Reversibilă.
Altele	Creșterea creatininfosfokinazei (2%). Definită ca $> 4xN$. Clinic asimptomatică. Reversibilă.

Utilizat în monoterapie la doze de 120-250 mg/zi, adefovirul a determinat o reducere a încărcăturii virale cu 0,4 log. 10. Din cauza toxicității sale nu a primit aprobarea FDA pentru uzul clinic, iar în prezent se utilizează numai în tratamentul hepatitei cronice cu VHB.

b) **Tenofovir** (bis - POC PMPA) este un inhibitor nucleotidic al reverstranscriptazei activ pe HIV și pe VHB. Se administrează în doză de 300 mg/zi și pare lipsit de nefrotoxicitate.

1.3. Inhibitorii non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT)

Acest grup reunește agenți cu structuri chimice foarte diferite, dar care au în comun capacitatea de a inhiba specific

reverstranscriptaza virusului HIV-1 prin legarea necompetitivă de situsul catalitic al enzimei.

Pentru a fi activi nu necesită fosforilare intracelulară. Au o puternică activitate antiretrovirală, dar utilizați în monoterapie determină apariția mutantelor rezistente în 2-4 săptămâni de tratament. De aceea se recomandă introducerea INNRT în scheme de tratament inițiale și puternice, la pacienții "naivi", care să determine o supresie marcată a încărcăturii virale (se previne sau se întârzie astfel apariția rezistenței la INNRT).

1.3.1. Principalii reprezentanți

În tabelul 15 sunt prezentați INNRT aflați în uz terapeutic, iar în tabelul 16 INNRT aflați în diverse faze ale experimentării clinice sau preclinice.

Tabelul 15

INNRT aflați în uz terapeutic

DCI	Denumirea comercială	Compania producătoare	Aprobare FDA
Delavirdina	Rescriptor	Agouron Pharm.	04/1997
Efavirez	Stocrin Sustiva	Merck DuPont Pharm.	09/1998
Nevirapina	Viramune	Boehringer Ingelheim	06/1996

Tabelul 16

INNRT în studiu

DCI	Denumirea comercială	Companie producătoare	Doza	Comentarii
(+)- Calanolid A		Sarawak, Medi Chem.	Faza I	Activ pe tulpinile cu mutații de rezistență la Y 181C și K103N.
AG 1549 (s-1153)	Capravirina	Agouron Pharm.	700 - 2100 mgx2/zi Faza II	Activ pe tulpinile cu mutații de rezistență la 100I, 103N, 106A și 188C.
DMP 961		DuPontMerck		T50 lung. Activ pe tulpinile cu mutații de rezistență la 103N
DMP 963		DuPontMerck		T50 lung. Activ pe tulpinile cu mutații de rezistență la 103N
Emivirina (MKC-442)	Coactinon	Triangle	500-750 mg x 2/zi Faza II	Rezistență încrucișată cu alți INNRT
SJ-3366		Samjin Pharm.	Faza I	Inhibă RT și atașamentul HIV la celulele imune. Barieră genetică mică, index terapeutic mare. Activ și pe HIV-2.
UC 781		Uniroyal Chemical		Poate restaura sensibilitatea la ZDV a tulpinilor de HIV-1, ZDV - rezistente.

a) Nevirapina, NVP (Viramune[®] - Boehringer Ingelheim)

Inhibă replicarea HIV-1 prin legarea directă de reverstranscriptază la nivelul unui buzunăraș situat în imediata vecinătate a situsului catalitic al enzimei. Odată legată determină modificări conformaționale care conduc la inactivarea enzimei, împiedicând astfel polimerizarea RNA-ului viral în DNA. Are o mare specificitate pentru

reverstranscriptaza-HIV-1 și nu interferă cu DNA-polimerazele umane. Pătrunde liber în celule și este activat în diferite linii celulare (limfocite T și macrofage). Se poate lega de reverstranscriptaza virionilor extracelulari, scăzând astfel infectivitatea virusului. NVP este un inhibitor puternic al HIV-1, având IC50 de 10-100nM.

Proprietățile farmacocinetice ale nevirapinei sunt prezentate în tabelele 17.1. și 17.2.

Tabelul 17.1

Proprietăți farmacocinetice ale INNRT

INNRT	Biodisponibilitate	T. max. (ore)	C. max. (mg/l)	C. min. (mg/l)	T50 plasmatic (ore)	T50 intracelular
NVP	> 90%	5 ore	6,7	2,9	25-30 ore	-
DLV	> 70%	2 ore	16	3-8	5,8-6 ore	-
EFV	66%	2-3,5 ore	4	1,8	40-55 ore	-

INNRT = inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei

Tabelul 17.2

Proprietăți farmacocinetice ale INNRT

INNRT	Fracția nelegată de proteinele plasmatic	Fracția excretată renal nemetabolizată	Concentrația în LCR (mg/l)	Pătrunderea în LCR %	Raport LCR/IC50*
NVP	40%	< 5%	6,7	45%	67
DLV	< 2%	< 5%	0,06-0,14	0,4%	0,91
EFV	< 1%	< 1%	0,006-0,59	0,7%	2

INNRT = inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei.

* Un raport LCR/IC50 mai mare de 1 arată o bună pătrundere a agentului antiretroviral în LCR.

Are o biodisponibilitate de peste 90%, nemodificată de administrarea de alimente sau antiacide. Determină concentrații serice maxime de 6,7 mg/l, la 5 ore de la administrare. Legarea de proteinele plasmatic este de aproximativ 60% și are un T50 de 25-30 ore, care permite administrarea într-o singură priză pe zi. Concentrația în LCR reprezintă 45% din nivelul seric concomitent, iar raportul LCR/IC50 este > 60. Traversează rapid placenta și se găsește în laptele matern.

Este metabolizat la nivelul citocromului P450 (în special

de către izoenzima CYP3A), astfel încât < 5% din doza administrată este excretată neschimbată în urina din 24 ore. Este un inductor al enzimelor citocromului P450 și această autoinducție a propriului metabolism determină o creștere de 1,5 - 2 ori a clearanceului la 2-4 săptămâni de administrare, precum și o scădere a T50 de la aproximativ 45 ore la 25-30 ore.

Reacțiile adverse ale nevirapinei sunt prezentate în tabelul 18.

Tabelul 18

Reacții adverse la NVP

Tip de reacție adversă	Manifestare-frecvență
Cutanată	Erupții cutanate (37%), uneori severe impunând oprirea tratamentului (6,7%). Sindrom Stevens Johnson (0,3%).
Digestivă	Grețuri, vărsături, diaree.
Hepatică	Creșterea transaminazelor și a gamaglutamiltranspeptidazei. Hepatita postmedicamentoasă (1%).
Altele	Febră, cefalee, somnolență, astenie.

Erupțiile cutanate constituie cea mai frecventă reacție adversă atribuită terapiei cu NVP (37%). Rashul este în general ușor și autolimitat, riscul de erupții fiind mai mare în primele 6 săptămâni de tratament. La 6,7% dintre pacienții tratați cu NVP a fost necesară întreruperea tratamentului din cauza erupțiilor severe (gradul 3 și 4). Incidența sindromului Stevens-Johnson a fost de 0,3%. Analizele retrospective au arătat că administrarea a 200 mg/zi timp de 2 săptămâni, urmată de 200mg x2/zi este mai puțin frecventă asociată cu dezvoltarea erupțiilor cutanate. În general rashurile ușoare sau medii nu necesită întreruperea tratamentului, dar

creșterea dozei poate fi amânată. Apariția rashului generalizat însoțit de manifestări sistemice și de afectarea mucoaselor impune întreruperea permanentă a tratamentului cu NVP.

Prezentare:

- suspensie orală: 10 mg/l.
- tablete: 200 mg.

Doze:

- adult: 400 mg/zi (priză unică sau 200 mgx2/zi). Se începe cu 1/2 din doză timp de 2 săptămâni și apoi se crește la 400 mg/zi.

- Copil: 120-200 mg/m².

b) Delavirdina, DLV (Rescriptor[®] - Agouron Pharm.)

Este un derivat de piperazină, care are o moleculă mai mare decât a nevirapinei. Din cauza mărimii, DLV se extinde dincolo de locul obișnuit de legare al INNRT și îl proiectează în solvent; această legare caracteristică nu afectează substanțial mecanismul de inhibiție al reverstranscriptazei. IC50 variază între 0,005-0,69 μM. Nu se utilizează în țările din Comunitatea Europeană; nu este înregistrat în România.

Proprietățile farmacocinetice

Are o biodisponibilitate > 70%, care scade în cazul administrării cu alimente bogate în grăsimi. Concentrații

serice maxime de 16 mg/l sunt atinse la aproximativ 2 ore după administrare. T50 este de 5,8-6 ore, iar legarea de proteinele plasmatică depășește 98%. Pătrunderea în LCR este redusă; raportul LCR/IC50 este mai mic de 1 (0,91). Este metabolizat la nivelul citocromului P450 (izoenzima CYP3A), calea metabolică fiind saturabilă. Excreția renală sub formă nemetabolizată reprezintă < 5% din doza administrată. Delavirdina inhibă activitatea izoenzimei CYP3A, inhibându-și astfel propriu metabolism.

Proprietățile farmacocinetice ale DLV sunt prezentate în tabelele 17.1. și 17.2.

Reacțiile adverse la delavirdină sunt prezentate în tabelul 19.

Tabelul 19

Reacțiile adverse la DLV.

Tip de reacție adversă	Manifestări-frecvență
Cutanată	Erupții cutanate (18-36%), care uneori pot fi severe necesitând întreruperea terapiei (5-10%). Sindrom Stevens-Johnson (0,4%).
Hepatică	Creșterea transaminazelor hepatice, hepatită (rar). Reversibilă.
Hematologică	Neutropenie (rar). Reversibilă în câteva zile după întreruperea DLV.

Rashul apare la 1 - 3 săptămâni după inițierea delavirdinei și adesea se rezolvă în ciuda continuării tratamentului. Erupecia cutanată poate fi eritematoasă, maculopapuloasă și adesea pruriginoasă; afectează mai ales partea superioară a corpului și rădăcina brațelor și scade în intensitate la nivelul feței, feței, trunchiului și membrilor inferioare. În 5 - 10% din cazuri erupția poate fi mai severă impunând întreruperea tratamentului. Sindromul Stevens-Johnson apare rar (0,4%).

Prezentare:

- tablete: 200 mg

Doze:

- adult: 400 mg la 8 ore (1200 mg/zi).

c) Efavirenz, EFV (StocrinR - Merck Sharp & Dohme). Este primul reprezentant al unei clase de INNRT, cea a dihidro-benzoxazinei. Inhibă tulpinile de HIV-1 cu IC90 care variază între 0,003 și 0,009 μM.

Proprietățile farmacocinetice ale efaviranzului sunt prezentate în tabelele 17.1 și 17.2.

Are o biodisponibilitate de aproximativ 66% care nu este afectată de administrarea de alimente. Concentrațiile plasmatiche maxime de 4 mg/l sunt atinse după 2 - 3,5 ore de la administrarea orală. T50 după doze repetate este de 40 - 55 ore, fapt care permite administrarea într-o singură priză zilnică. Legarea de proteinele plasmatiche este de aproximativ 99%. Pătrunderea în LCR reprezintă mai puțin de 0,5% din concentrațiile serice concomitent, dar raportul LCR/IC 50 este 2, sugerând că EFV realizează concentrații eficiente terapeutice.

Este metabolizat hepatic la nivelul citocromului P450 (lent metabolizat de către izoenzima CYP3A4 și rapid metabolizat de către izoenzima CYP2B6). Pare să inhibe izoenzimele 2C9, 2C19 și 3A4.

Reacțiile adverse ale efaviranzului sunt prezentate în tabelul 20.

Tabelul 20

Reacții adverse la EFV.

Tip de reacție adversă	Manifestare-frecvență
Efect asupra SNC	Stare confuzională, tulburări de gândire, afectarea capacității de concentrare, depersonalizare, visuri anormale, amețeli, cefalee, tulburări de vedere, anxietate. Apar la peste 52% dintre bolnavi, dar nu sunt suficient de severe pentru a întrerupe terapia doar în 2-5% din cazuri.
Cutanată	Erupții cutanate morbiliforme (15-27%); pot fi mai severe necesitând întreruperea tratamentului în 1-2% din cazuri. Sindromul Stevens-Johnson apare rar.
Hepatică	Creșterea transaminazelor hepatice la niveluri > 5xN (2-3%).
Metabolică	Hiperlipidemie cu creșterea colesterolului seric (inclusiv creșterea HDL).
Efect teratogen	Dovedit în studiile pe animale. Este contraindicat la femeia gravidă.
Digestivă	Grețuri, diaree, dureri abdominale.
Altele	Simptome ale tractului respirator superior, sinuzite.

Efectele adverse asupra SNC apar de obicei după prima doză de EFV și durează câteva ore. Ele se rezolvă după câteva zile-săptămâni de tratament, dar uneori pot persista ca simptome ușoare pentru perioade lungi de timp. Pentru reducerea nivelului de percepție al acestor reacții adverse se

recomandă administrarea EFV seara, la culcare.

Erupecțiile cutanate maculopapuloase apar în timpul celei de a doua săptămâni de tratament și se rezolvă de obicei în 4 săptămâni, în condițiile continuării terapiei. În 1-2% din cazuri rashul poate să fie mai sever, impunând întreruperea

tratamentului. Sindromul Stevens-Johnson apare rar.

Prezentare:

- capsule: 50 mg, 100 mg, 200 mg.

Doze:

- adult: 600 mg/zi, în priză unică, seara la culcare.

- copil: 15 mg/kg/zi, în priză unică, seara la culcare.

În tabelul 21 sunt prezentate dozele de EFV și de inhibitori de protează (IP) recomandate atunci când aceste antiretrovirale se folosesc în asocieri.

Tabelul 21 Doze de EFV și de IP utilizate în cazul asocierii acestor antiretrovirale.

Combinatii și doze

EFV: 600 mg/zi + IDV: 1000 mg la 8 ore
 EFV: 600 mg/zi + RTV: 500-600 mg la 12 ore
 EFV: 600 mg/zi + NFV: 750 mg la 8 ore sau 1250 mg la 12 ore
 EFV: 600 mg/zi + APV: 1200 mg la 8 ore
 EFV + SQV = CONTRAINDICAT!
 EFV: 600 mg/zi + SQV: 400 mg la 12 ore + RTV: 400 mg la 12 ore
 EFV: 600 mg/zi + APV: 1200 mg la 12 ore + RTV: 200 mg la 12 ore
 EFV: 600 mg/zi + APV: 1200 mg la 12 ore + NFV: 1200 mg la 12 ore
 EFV + IDV + RTV = în studiu

II.1.3.2. Rezistența virală la INNRT

Rezistența se dezvoltă rapid, în câteva săptămâni de monoterapie, fiind indusă de o mutație punctiformă la nivelul genei reverstranscriptazei, care conduce la niveluri mari de rezistență și adesea la rezistență încrucișată cu alți INNRT.

II.1.3.3. Interacțiuni medicamentoase ale INNRT

Interacțiunile medicamentoase ale INNRT sunt prezentate în tabelul 22.

Tabelul 22**Interacțiuni medicamentoase ale INNRT**

INNRT	Alte medicamente	Contraindicat	M: management, A: agent alternativ
NVP	IDV		M: se crește doza de IDV la 1000 mg la 8 ore
	SQV	DA	M: nu se administrează SQV ca unic IP
	EFV		M: se crește doza de EFV la 800 mg/zi; Asocierea folosită în studii de farmacocinetică!
	Carbamazepină		M: se monitorizează eficacitatea INNRT și a Carbamazepinei. A: Ac. valproic, amitriptilină
	Ciclosporină		M: se monitorizează eficacitatea ciclosporinei și toxicitatea NVP
	Dexametazonă		M: se monitorizează eficacitate INNRT
	Intraconazol		M: se monitorizează toxicitatea itraconazolului și a NVP A: fluconazol
	Ketoconazol	DA	A: fluconazol
	Metadonă		M: se monitorizează eficacitatea metadonei
	Anticoncepționale orale (ACO)		M: se alege metode alternative anticoncepționale
	Fenobarbital		M: se monitorizează eficacitatea INNRT A: ac. valproic sau amitriptilină
	Fenitoină		M: se monitorizează eficacitatea NVP A: ac. valproic, amitriptilină
	Rifampicină	DA	A: rifabutină (100% din doză) sau EFV
DLV	ddI		M: se administrează DLV cu 1 oră înainte sau după ddI
	IDV		M: se scade doza de IDV la 600 mg la 8 ore
	Alfentanil		M: se monitorizează toxicitatea alfentanilului
	Alprazolam	DA	A: temazepam/lorazepam
	Amiodaronă		M: se monitorizează toxicitatea amiodaronei
	Antiacide		M: se administrează DLV cu 1 oră înainte sau după antiacide

DLV	Astemizol	DA	A: cetirizină/acrivastină
	Atorvastatin		A: pravastatin
	Carbamazepină		M: se monitorizează eficacitatea INNRT și a Carbamazepinei. A: ac. valproic, amitriptilină
	Cirevastatin		A: pravastatin
	Ciclosporină		M: se monitorizează toxicitatea ciclosporinei și a DLV
	Cisaprid	DA	A: domperidon
	Claritromicină		M: se monitorizează toxicitatea claritromicinei și a DLV; maximum 1 g claritromicină/zi
	Clindamicină		M: se monitorizează toxicitatea clindamicinei
	Clonazepam		M: se monitorizează toxicitatea clonazepamului
	Ciclofosamidă		M: se monitorizează eficacitatea ciclofosamidei
	Daunorubicină		M: se monitorizează toxicitatea daunorubicinei
	Dexametazonă		M: se monitorizează eficacitatea DLV
	Diazepam	DA	A: temazepam/lorazepam
	Dihidroergotamină	DA	A: paracetamol
	Diltiazem		M: se monitorizează toxicitatea diltiazemului
	Doxorubicină		M: se monitorizează toxicitatea doxorubicinei
	Ergotamină	DA	A: paracetamol
	Eritromicină		M: se monitorizează toxicitatea eritromicinei și a DLV
	Felodipină		M: se monitorizează toxicitatea felodipinei
	Fluvastatin		A: pravastatin
	Itraconazol		M: monitorizează toxicitatea itraconazolului și a DLV
	Ketoconazol		M: se monitorizează toxicitatea ketoconazolului și a DLV A: fluconazol
	Lidocaină		M: se monitorizează toxicitatea lidocainei
	Lovastatin		A: pravastatin
	Metadonă		M: se monitorizează toxicitatea metadonei
	Metronidazol		M: se monitorizează toxicitatea metronidazolului
	Midazolam	DA	A: temazepam/lorazepam
	Nifedipină		M: se monitorizează toxicitatea nifedipinei
	Omeprazol		M: se monitorizează eficacitatea DLV
	Paclitaxel		M: se monitorizează toxicitatea paclitaxelului
	Fenobarbital		M: se monitorizează eficacitatea DLV A: ac. valproic, amitriptilină
	Fenitoin		M: se monitorizează eficacitatea DLV A: ac. valproic, amitriptilină
Propafenonă		M: se monitorizează toxicitatea propafenonei	
Rifabutin	DA	A: NVP sau EFV	
Rifampicină	DA	A: alt INNRT	
Simvastatin		A: pravastatin	
Terfenadină	DA	A: cetirizină/acrivastină	
Triazolam	DA	A: temazepam/lorazepam	
Verapamil		M: se monitorizează toxicitatea verapamilului	
Vinblastină, vincristină		M: se monitorizează toxicitatea citostaticelor	
Warfarină		M: se monitorizează toxicitatea warfarinei	
EFV	SQV	DA	M: nu se administrează SQV ca unic IP
	NVP		M: se crește doza de EFV la 800 mg/zi. Acosiere utilizată în studii de farmacocinetică!
	IDV		M: se crește doza de IDV la 1000 mg la 8 ore
	Astemizol	DA	A: cetirizină/acrivastină

EFV	Carbamazepină		M: se monitorizează eficacitatea EFV și a Carbamazepinei A: ac. valproic, amitriptilină
	Cisaprid	DA	A: domperidon
	Claritromicină		M: se monitorizează toxicitatea claritromicinei A: azitromicină
	Dihidroergotamină	DA	A: paracetamol
	Ergotamină	DA	A: paracetamol
	Metadonă		M: se monitorizează eficacitatea metadonei
	Midazolam	DA	A: temazepam/lorazepam
	Rifabutină		M: se crește doza de rifabutină la 600 mg
	Rifampicină		M: se crește doza de EFV la 800 mg/zi
	Terfenadină	DA	A: cetirizină/acrivastină
	Triazolam	DA	A: temazepam/lorazepam
	Warfarină		M: se monitorizează eficacitatea warfarinei.

BIBLIOGRAFIE

1. J.G. Bartlett: *The Johns Hopkins 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. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2000. Ed. Médecine-Sciences Flammarion

4. R. Dolin, H. Masur, M.S. Saag: *AIDS Therapy*, 1999
5. *Medscape HIV-AIDS Annual Update 2000, Northwestern University Medical School Comprehensive AIDS Center*