

Novinky v léčbě HIV infekce

Marcela Krečmerová

Ústav organické chemie a biochemie Akademie věd České republiky, v. v. i.

Třicet let poté, co byl AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) identifikován jako nový klinický syndrom s nejasnou vyhlídkou na možnost léčby, nabízí farmaceutický průmysl celkem 31 samostatných nebo kombinovaných preparátů s různými mechanismy účinku. Vývoj nových látek proti HIV však nadále pokračuje, jako důsledek schopnosti viru vytvářet rezistenci na stávající léčbu a významné nežádoucí účinky antiretrovirotik. Od roku 1996 je standardním léčebným postupem kombinovaná léčba HAART (highly active antiretroviral therapy) nebo nověji cART (combination antiretroviral therapy). Intenzivní výzkum je též věnován možnostem preventivního účinku mikrobicidů s obsahem tenofoviru.

Klíčová slova: HIV, AIDS, HAART, tenofovir, reverzní transkriptáza, HIV proteináza, mikrobicidy.

News in the treatment of HIV

Thirty years after identification of AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) as a new clinical syndrome with uncertain prospects of the treatment, the current pharmaceutical industry offers 31 single or combined medicinal drugs with different mechanisms of action. Development of the new anti-HIV compounds is still being continued, with respect to the ability of the virus to make resistance towards the current treatment and significant side effects of antiretrovirals. Since 1996, the standard therapy is HAART (highly active antiretroviral therapy) or more recently, cART (combination antiretroviral therapy). Intensive investigation is also carried out in the field of preventive effects of microbicides containing tenofovir.

Key words: HIV, AIDS, cART, HAART, tenofovir, reverse transcriptase, HIV protease, microbicides.

Prakt. lékař. 2012; 8(1): 18–21

Syndrom získaného imunodeficitu – AIDS – byl poprvé v odborné literatuře popsán v roce 1981. U mladých, dosud zdravých mužů byl diagnostikován Kaposiho sarkom a v téže době referuje Gottlieb u příslušníků mužské homosexuální menšiny na specifický typ pneumonie, pneumocystitis carinii pneumonia (PCP), která je v normální populaci relativně vzácná, ale může se objevit jako následek těžké imunosuprese (1). O dva roky později, v roce 1983, byl objeven původce této choroby, virus HIV. HIV je retrovirus, který infikuje především T-lymfocyty, ale i další buňky exprimující protein CD4, což vede právě k poškození buněčné imunity a zvyšujícímu se riziku infekcí a malignit.

Panika okolo nové smrtelné nemoci vyvolala horečnou aktivitu v hledání látek schopných množení viru zastavit. Pro farmaceutické společnosti se v 80. letech stalo řešení problému spojeného s AIDS otázkou absolutní priority. Prvním schváleným léčivem se stal roku 1987 3'-azido-2', 3'-dideoxythymidin (**zidovudin**, AZT), následován řadou dalších nukleosidových derivátů převážně z řad 2', 3'-dideoxynukleosidů (2). O tom, jaké nesmírné úsilí i prostředky byly vynakládány na nalezení účinného léku svědčí i fakt, že k licencování AZT pro klinické použití došlo pouhé dva roky poté, co byly poprvé popsány jeho účinky *in vitro* (1985). Z dnešního pohledu, kdy vývoj nového léku trvá 10–15 let, se už tato skutečnost zdá být nepředstavitelná.

Mechanismy účinku anti-HIV preparátů

Antiretrovirotika zasahují do funkce klíčových enzymů HIV (reverzní transkriptázy, integrázy, proteinázy) nebo brání vstupu viru do buňky. Podle mechanismu účinku a chemické struktury se antiretrovirotika dělí do několika skupin: inhibitory reverzní transkriptázy nukleosidové (NRTI) a nenuklosidové (NNRTI), inhibitory proteinázy (PI), inhibitory integrázy, inhibitory fúze a inhibitory vstupu. Detailní přehled všech dostupných léčivých přípravků uvádí níže uvedená tabulka (3).

Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI)

Do této skupiny patří AZT a další nukleosidové deriváty, řadíme sem i nukleotidový inhibitor NtRTI – **tenofovir**. Nukleosidy jsou v hostitelské buňce anabolicky fosforylovány na příslušné 5'-trifosfáty (u tenofoviru se fosforyluje fosfonomethylová skupina na fosfonodifosfát, tj. analog trifosfátu), které jsou vlastními aktivními agens inhibujícími kompetitivně HIV reverzní transkriptázu. Tento enzym potřebuje HIV k vytvoření DNA kopie své RNA. Výsledkem tohoto procesu (reverzní transkripce) je dvojvláknová virová DNA, která je následně integrována do genetického materiálu infikované buňky.

Nenuklosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) byly vyvíjeny paralelně s jejich nukleosidovými protějšky. Jsou to látky

různorodých chemických struktur zpravidla heterocyklického charakteru (např. látky na bázi diarylpyrimidinu, benzoxazinonu, pyridinylpiperazinu).

Inhibitory proteinázy (PI). HIV-proteináza je enzym štěpící na specifických místech polyproteinové řetězce prvotně vzniklé translační virové RNA. Tyto dlouhé sekvence obsahují několik individuálních proteinů (enzymů), jako RT, proteinázu a integrázu, které se musí nejprve odštěpit, aby se staly funkčními pro finální tvorbu nových virionů. Jakékoli změny v aktivním centru HIV proteinázy nebo jeho inhibice tak brání viru v replikaci a infikování hostitelské buňky.

Inhibitory HIV integrázy inhibují enzym, (HIV integrázu), který zajišťuje integraci dvouvláknové virové DNA do genomu hostitelské buňky (lidských lymfocytů) (4).

Inhibitory fúze znemožňují průnik viru do T-lymfocytů. Jediným schváleným léčivem je zatím **enfuvirtid** (Fuzeon). Tento lék neexistuje v perorální podobě a vzhledem k vedlejším účinkům se používá téměř výhradně jako tzv. „salvage therapy“ u pacientů, u kterých selhává ostatní farmakologická léčba.

Inhibitory vstupu jsou antagonisté koreceptoru CCR5, blokují tento chemokínový receptor, čímž zabráňují množení CCR5-tropního viru. Zatím jediným zástupcem pro klinickou praxi je **maraviroc**, který je podáván u multirezistentních variant HIV-infekcí (5).

Tabulka 1. Přehled schválených antiretrovirálních léčiv. V současné době je na trhu 31 produktů k léčbě HIV

Komerční název	Generický název	Výrobce	Rok schválení (FDA)	Dostupnost v ČR ⁸
Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy				
Retrovir	Zidovudin, azidothymidin AZT, ZDV	GlaxoSmithKline	1987	Ano
Videx	Didanosin, dideoxyinosin, ddl	BristolMeyers-Squibb	1991	Ne
Hivid*	Zalcitabin, dideoxycytidin, ddC	Hoffmann-La Roche	1992	Ne
Zerit	Stavudin, d4T	BristolMeyers-Squibb	1994	Ne
Epivir	Lamivudin, 3TC	GlaxoSmithKline	1995	Ano
Combivir**	Lamivudin – Zidovudin	GlaxoSmithKline	1997	Ano
Ziagen	Abacavir sulfát, ABC	GlaxoSmithKline	1998	Ano
Videx EC	Didanosin: enterosolventní tobolky, ddl EC	BristolMeyers-Squibb	2000	Ne
Trizivir***	Abacavir – Zidovudin – Lamivudin	GlaxoSmithKline	2000	Ano
Viread	Tenofovir disoproxil fumarát, TDF	Gilead Sciences	2001	Ano
Emtriva	Emtricitabin, FTC	Gilead Sciences	2003	Ano
Epzicom** (USA), Kivexa** (EU)	Abacavir – Lamivudin	GlaxoSmithKline	2004	Ano
Truvada**	Tenofovir disoproxil fumarát – Emtricitabin	Gilead Sciences	2004	Ano
Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy				
Viramune	Nevirapin, NVP	Boehringer Ingelheim	1996	Ano
Rescriptor	Delavirdin, DLV	Pfizer	1997	Ne
Sustiva (USA), Stocrin (EU)	Efavirenz, EFV	BristolMeyers-Squibb	1998	Ano
Intelence	Etravirin, ETV	Tibotec Therapeutics	2008	Ano
Inhibitory HIV proteázy				
Invirase	Saquinavir mesylát, SQV	Hoffmann-La Roche	1995	Ne
Norvir	Ritonavir, RTV	Abbott Laboratories	1996	Ano
Crixivan	Indinavir, IDV	Merck	1996	Ne
Viracept	Nelfinavir mesylát, NFV	Agouron Pharmaceuticals	1997	Ne
Fortovase*	Saquinavir	Hoffmann-La Roche	1997	Ne
Agenerase	Amprenavir, APV	GlaxoSmithKline	1999	Ne
Kaletra**	Lopinavir – Ritonavir, LPV/r	Abbott Laboratories	2000	Ano
Reyataz	Atazanavir sulfát, ATV	BristolMeyers-Squibb	2003	Ano
Lexiva (USA), Telzir (EU)	Fosamprenavir kalcium, FOS-APV	GlaxoSmithKline	2003	Ano
Aptivus	Tipranavir, TPV	Boehringer Ingelheim	2005	Ne
Prezista	Darunavir, DRV	Tibotec, Inc.	2006	Ano
Inhibitory fúze				
Fuzeon	Enfuvirtid, T-20, ENF	Hoffmann-La Roche a Trimeris	2003	Ano
Inhibitory vstupu				
Selzentry (USA), Celsentri (EU)	Maraviroc, MVC	Pfizer	2007	Ano
Inhibitory HIV integrázy				
Isentress	Raltegravir, RAL	Merck & Co., Inc.	2007	Ano
Multifunkční kombinace (FDC- fixed-dose combination)				
Atripla***	Efavirenz – Emtricitabin – Tenofovir disoproxil fumarát	BristolMeyers-Squibb a Gilead Sciences	2006	Ne

⁸Prodej zastaven v roce 2006 v důsledku snížené poptávky; ** Kombinace dvou preparátů; *** Kombinace tří preparátů

Kombinovaná antiretrovirová
terapie – cART, dříve HAART

cART znamená léčbu HIV současnou kombinací tří nebo více léčivých přípravků, nejčastěji dvěma nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI) a proteázového inhibitoru (PI), dvěma nukleosidovými (NRTI) a jednoho nenukleosidového inhibitoru (NNRTI) či podobnými

kombinacemi. Tato terapie významně změnila prognózu HIV infikovaných osob. Vede u většiny pacientů k významnému snížení viremie v plazmě (HIV RNA pod detekovatelnou hladinou) (6). Pokles proliferace HIV se projeví významným zlepšením imunologického profilu (vzestup počtu CD4 + lymfocytů) a tím i snížením oportunních infekcí a nádorů. Eradikace infekce

ale nedosáhne. Terapii zahajujeme u pacientů v symptomatickém období či při akutní HIV infekci nebo u těhotných žen, event. v případě postexpoziční profylaxe. Volba kombinace vychází z individuální situace u konkrétního pacienta a vždy musí být současně respektována možnost interakce s jinými léky. Téměř všechny léky, které jsou schopny blokovat replikaci viru,

zároveň výrazně zasahují do metabolismu hostitelské buňky a často navozují i nežádoucí změny nejen aktuálního rázu, ale mohou mít i významný vliv na rozvoj závažných metabolických a antropometrických změn. Zásadním faktorem pro úspěšnost farmakoterapie HIV infekce je vysoký stupeň adherence pacienta k léčbě. Zásadní význam má jednoduché dávkování a co nejnižší počet tablet během dne. Ke zlepšení adherence významně přispěla i kombinace více účinných látek v jedné tabletě (např. Combivir, Kaletra, Truvada, Atripla, Kivexa), čímž lze snadno zabránit chybám v dodržování léčebných dávek, které byly předtím jednou z hlavních příčin selhávání léčby a vytváření rezistence. Jako první z těchto tzv. FDC tablet (**fixed-dose combination**) byl v roce 1997 zaveden CombivirTM, obsahující dvě nukleosidová antiretrovirotika – AZT a lamivudin. Brzy začaly následovat další FDC léčivé přípravky včetně léků Truvada a Atripla firmy Gilead Sciences obsahující jako jednu ze složek **tenofovir disoproxil fumarát** (TDF), antiretrovirotikum vyvinuté v ČR profesorem Antonínem Holým. Atripla – kombinace NRTI **tenofoviru disoproxil fumarátu a emtricitabinu** a NNRTI **efavirenzu** – představuje kompletní léčebný režim pro dospělé pacienty starší 18 let; v USA byl v posledních letech nasazován jako lék první volby téměř u 80 % dosud neléčených pacientů (7). V Evropě se tento lék používá také, ale s řadou omezení; v ČR je registrován (SÚKL), ale zatím se nepoužívá (8). Doporučené postupy léčby vydává v Evropě European AIDS Clinical Society (EACS) jako tzv. EACS Guidelines, což jsou přesně vymezená pravidla pro léčbu nejrozličnějších typů pacientů, a to podle stadia pokročilosti HIV infekce, věku, pohlaví, kombinace HIV s dalšími infekcemi, dávkování a kombinace s jinými léčivy a vymezení kontraindikací (9). EACS Guidelines vycházejí v pravidelných aktualizacích v souladu s novými poznatky výzkumu a klinické praxe.

Nežádoucí účinky antiretrovirotik a nebezpečí vzniku rezistence

Navzdory ohromnému pokroku ve zlepšování tolerability antiretrovirálních preparátů zůstává zvládání nežádoucích účinků stále velkou výzvou. Mezi tyto nežádoucí účinky patří nefrotoxicita (typicky u acyklických nukleosidfosfonátů – **tenofovir**), laktátová acidóza, zvýšení hladiny cukru a plazmatických lipidů, změněná distribuce tělesného tuku a inzulinová rezistence. Řešením je obvykle přerušení léčby, přechod na jiné léčivo, úprava dávkování a podpůrné prostředky (např. statiny pro úpravu hladiny cholesterolu). Tyto komplikace

se týkají jak jednosložkových léčiv, tak i FDC preparátů. Např. při léčbě Atriplou jsou pacienti někdy nuceni přejít na jinou formu léčby z důvodu toxicity na CNS, která je připisována jedné z jejích složek – **efavirenzu** (10).

Velmi závažným důvodem selhávání léčby je vytváření rezistence – schopnost HIV replikovat se i v přítomnosti antiretrovirové terapie (11). Rezistence je způsobena mutacemi viru, přičemž k vytvoření rezistence někdy stačí i pouze jediná mutace. To se stává hlavně u NNRTI, kde navíc může dojít i k tzv. křížové rezistenci, tzn., že mutace HIV je rezistentní nejen na jeden určitý NNRTI, ale může se stát rezistentní proti celé třídě. Na druhé straně, k vytvoření rezistence na celou třídu inhibitorů proteinázy, je vždy zapotřebí více mutací. Proto se často doporučuje, aby pacienti začali užívat kombinaci léků zahrnující některý z PI, protože pro HIV je mnohem těžší stát se vůči nim rezistentní.

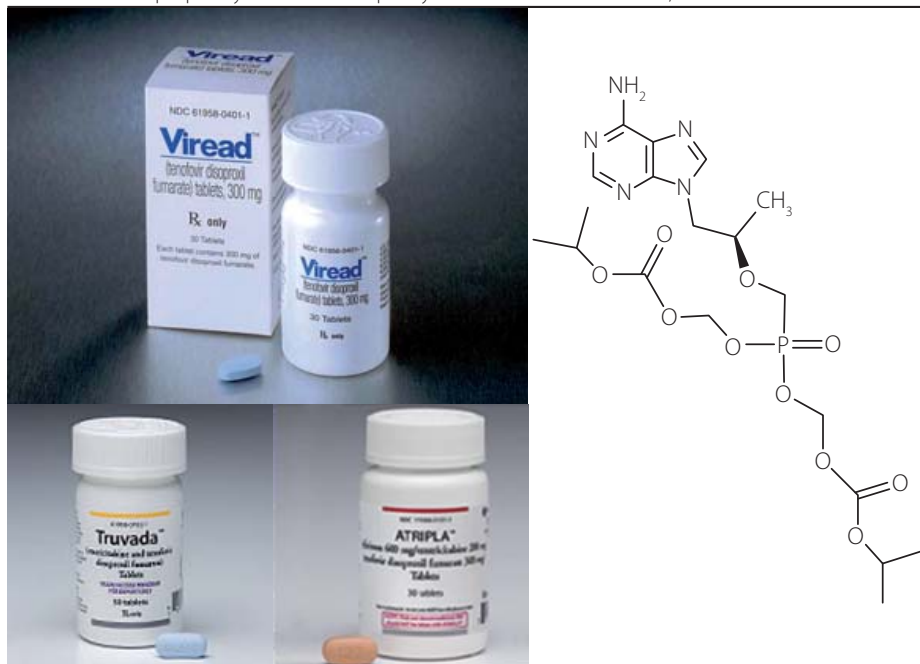
Antiretrovirální mikrobicidní gely

Navzdory obrovskému pokroku ve vývoji antiretrovirálních léčiv v posledních 25 letech zůstává stále velkou výzvou otázka prevence. Podle současných odhadů žije ve světě asi 40 milionů lidí nakažených HIV, přičemž nejkritičtější situace je v chudých rozvojových zemích, zejména v Subsaharské Africe a nejvíce postižené jsou ženy.

Velká pozornost je proto věnována vývoji antiretrovirálních mikrobicidních preparátů ja-

ko prostředků prevence. Těchto pokusů byla v posledním desetiletí učiněna nepřehledná řada, bohužel všechny dosavadní testy s mikrobicidními gely v prevenci nákazy HIV vždy zklamaly. První slibné výsledky byly oznámeny v červenci 2010 na XVIII. mezinárodní konferenci o AIDS ve Vídni, kde byly prezentovány výsledky klinických zkoušek vaginálního gelu s obsahem tenofoviru (studie CAPRISA 004). Studie se účastnilo 900 HIV negativních sexuálně aktivních žen mezi 18 a 45 lety, jejichž úkolem bylo aplikovat vaginální gel 12 hodin před a 12 hodin po pohlavním styku, přičemž polovina žen užívala gel s tenofovirem a polovina placebo (12). Studie ukázala, že aplikace gelu s tenofovirem snížila riziko infekce o 39 %. Účinnost mikrobicidu stoupala úměrně s tím, jakou měrou ženy dodržovaly požadavky programu: v počátečním období studie bylo snížení rizika nákazy vyšší – ženy užívaly gel s větší pravidelností, postupem času byl gel u většiny žen užíván nepravidelně a snížení rizika nákazy již nebylo tak markantní. Na studii CAPRISA 004 navázala studie VOICE (Vaginal and Oral Interventions to Control the Epidemic) zahrnující celkem 5 000 žen nejen z JAR, ale i ze tří dalších jihoafrických zemí a její účastnice při ní užívají paralelně vaginální gel s tenofovirem a antiretrovirotikum Truvada v tabletách (13). Kompletní výsledky studie budou známy koncem roku 2012. Již nyní je však zřejmé, že k potvrzení či vyvrácení preventivního účinku tenofoviru bude třeba ještě dalších studií s větším počtem žen a z více zeměpisných oblastí.

Obrázek 1. Tenofovir disoproxil – struktura a jeho farmaceutická kompozice. Tenofovir je v současnosti nejprodávánějším léčivem proti HIV. Látku syntetizoval český chemik profesor Antonín Holý. Lék Viread a kombinované preparáty Truvada a Atripla vyrábí firma Gilead Sciences, Inc.



Literatura

1. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. N Engl J Med 1981; 305: 1425–1431.
2. Broder S. Clinical application of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine (AZT) and related dideoxynucleosides. Med Res Rev 1990; 10(4): 419–439.
3. Broder S. The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV/AIDS pandemic. Antiviral Res 2010; 85(1): 1–18.
4. McColl DJ, Chen X. Strand transfer inhibitors of HIV-1 integrase: Bringing IN a new era of antiretroviral therapy. Antiviral Res 2010; 85(1): 101–118.
5. Tilton JC, Doms RW. Entry inhibitors in the treatment of HIV-infection. Antiviral Res 2010; 85(1): 91–100.
6. Sterne JA, Hernan MA, Lederberger B, Tilling K, Weber R, Sendi P, Rickenbach M, Robins JM, Egger M. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. Lancet 2005; 366(9483) 378–384.
7. Hughes B. Tapping into combination pills for HIV. Nat. Rev. Drug Discov. 2009; 8(6): 439–440.
8. Přípravky s aktivním výskytem na českém trhu SÚKL. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léčiv. 2010 © SÚKL. Poslední aktualizace 1. 2. 2012. Dostupné z: <http://www.sukl.cz>.
9. EACS guidelines. Version 6, October 2011. Dostupné z <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/>.
10. a) Carter M. A fifth of patients discontinue Atripla within a year, CNS side-effects the main reason. <http://www.aidsmap.com/page/2080240/>. b) Zheng J, et al. Discontinuation of tenofovir, emtricitabine and efavirenz as a single tablet regimen in HIV-1 infected individuals naïve to antiretroviral therapy. 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Abstract H2-783, Chicago, 2011.
11. Menéndez-Arias L. Molecular basis of human immunodeficiency virus drug resistance: An update. Antiviral Res 2010; 85(1): 210–231.
12. Microbicide Research. 2011 © CAPRISA. Poslední aktualizace 20. 1. 2012. Dostupné z: <http://www.caprisa.org/SitePages/About-Founding.aspx>.
13. CAPRISA statement on VOICE trial. 2012 © SANAC Women's sector. Poslední aktualizace 31. 1. 2012. Dostupné z <http://sanacws.org.za/en/announcements/view/caprisa-statement-on-voice-trial>.

Článek přijat redakcí 21. 12. 2011

Článek přijat k publikaci 16. 1. 2012

RNDr. Marcela Krečmerová, Ph.D.

Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v. v. i.
Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6
marcela@uochb.cas.cz
