

Ciklus razmnožavanja HIV-a i mjesta djelovanja antiretrovirusnih lijekova

Završnik, Davorka; Bečić, Fahir; Murić, Lejla; Muratović, Samija; Medić-Šarić, Marica

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2005, 61, 49 - 66**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:101565>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom](#).

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Ciklus razmnožavanja HIV-a i mjesta djelovanja antiretrovirusnih lijekova

Davorka Završnik¹, Fahir Bečić², Lejla Murić¹, Samija Muratović¹, Marica Medić-Šarić³

¹ Katedra za farmaceutsku kemiju, Farmaceutski fakultet Sarajevo, Čekaluša 90, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina ² Katedra za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet Sarajevo, Čekaluša 90, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina ³ Zavod za farmaceutsku kemiju, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Ante Kovačića 1, 10000 Zagreb

UVOD

Sindrom stečenog deficita imunosti (AIDS/SIDA) stanje je koje karakterizira oštećenje funkcije stanične imunosti uzrokovano HIV-om, zbog čega ti bolesnici oboljevaju od oportunističkih bolesti i novonastalih tumora. AIDS je prvi puta otkriven 1981. godine među homoseksualcima u SAD-u. Klinički znakovi ove bolesti označeni su kao sindrom stečenog deficita imunosti. Prva epidemiološka istraživanja AIDS-a upućivala su na uzročnu povezanost bolesti s nepoznatim infektivnim agensom, koji se širi putem krvi ili spolnim putem. 1983. godine je otkriven novi retrovirus označen kao HIV, uzročnik AIDS-a (1).

Tijekom bolesti uzrokovane HIV-om (HIV-bolest) javljaju se različiti klinički simptomi, koji započinju s akutnim sindromom nakon čega slijedi asimptomatsko razdoblje. U neliječenih ljudi nakon desetak godina razvija se kasna faza bolesti nazvana AIDS.

Svjetska zdravstvena organizacija krajem 2004. procjenjuje da je oko 40 milijuna ljudi u svijetu zaraženo ovim virusom. Najveći broj zaraženih nalazi se u Africi 12,9 milijuna, zatim Aziji 4,2 milijuna, Latinskoj Americi 1,2 milijuna te zapadnoj Europi 474. 000. Zdravstveno odgojne mjere i mjere prevencije infekcije putem krvi, stabilizirale su morbiditet od AIDS-a. Prvi put od 1996. godine izražena je regresija broja oboljelih u ekonomsko razvijenim zemljama (2, 3).

Mnogobrojna otkrića, u temeljnim znanostima i kliničkim istraživanjima, dramatično su promijenila gledište bolesnika, liječnika i istraživača. Informacije o građi i životnom ciklusu ovoga virusa omogućile su i otkriće potencijalnih lijekova u borbi s ovom bolesti. Danas se na ovu bolest ne gleda kao na progresivnu i stopostotno smrtonosnu

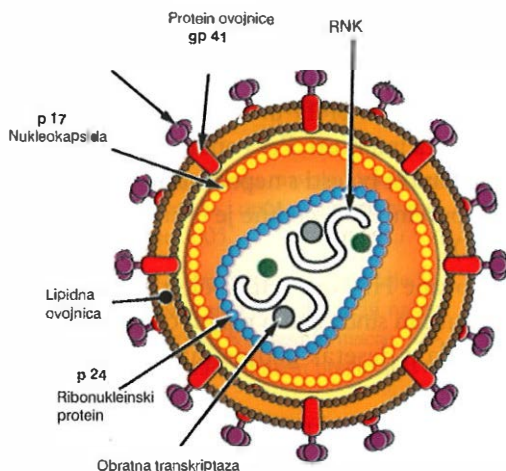


infektivnu bolest, nego se promatra kao bolest čije se napredovanje može ne samo spriječiti, nego i znatno popraviti oštećeni imunološki sustav. Primjenom odgovarajuće antiretrovirusne terapije može se, ne samo popraviti oštećeni imunološki sustav, nego i spriječiti pojava bolesti (4).

HIV – ŽIVOTNI CIKLUS

HIV je retrovirus, pripadnik obitelji *Retroviridae*. Neki retrovirusi, (HTLV-1, HTLV-2, otkriveni potkraj 70-tih godina u Americi) uzrokuju leukemiju stanica T, dok druga skupina (HIV-1, HIV-2) oštećuje imunološki sustav, najčešće pomoćne limfocite T. Retrovirusi sadrže kao svoj genetički materijal RNK jednolančanu spiralnu uzvojnica, za razliku od nekih drugih organizama koji sadrže dvospiralnu DNK. Kada HIV inficira ljudsku stanicu, njegova RNK se transformira u DNK, da bi virus za svoje daljnje razmnožavanje mogao koristiti genetski materijal stanice domaćina.

Virusna čestica sadrži centralnu jezgru, građenu od proteinske ovojnice, koja potiče od ovojnice stanica domaćina u kojima se virus umnožavao, a u unutrašnjosti se nalaze RNK i enzimi neophodni za replikaciju. Iz vanjske ovojnice virusa proviruju glikoproteini, a građeni su iz dva dijela: vanjski dio strži iz ovojnice (gp 120), dok je unutarnji dio izdanka (gp 41) utisnut u ovojnicu, koji imaju funkciju receptora virusa (slika 1) (5).



Slika 1. Građa virusa ljudske imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1)

Vezivanje i ulazak virusa u humanu stanicu

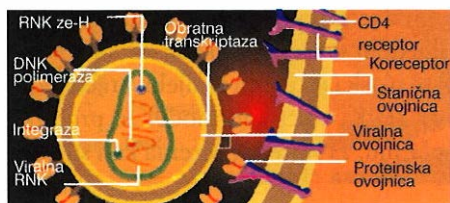
Ulaskom u organizam čovjeka HIV napada određene stanice, stanice imunog sustava limfocite, makrofage i monocite kao i stanice koje na svojoj površini nemaju CD4+ receptore, a to su većinom stanice koštane srži, limfnih čvorova, krvi, mozga, kože i probavnog sustava. Infekcija HIV-om uzrokuje tvorbu sincicija, te latentnu ili perzis-

tentnu infekciju. Ishod infekcije ovisi, s jedne strane o osobinama određenog soja virusa, a s druge o vrsti primljive stanice.

Umnožavanje HIV-a odigrava se u nekoliko faza (6). Proteini koji proviruju s površine virusa vezuju se za dvije vrste receptora: CD4 i koreceptor koji se nalaze na površini CD4 stanica. HIV se adsorbira na stanicu zahvaljujući međudjelovanju glikoproteina virusne ovojnice (gp120) i specifičnih CD4 receptora na površini primljive stanice. On je u obliku tri mala balona koja imaju sposobnost da se otvaraju i otkrivaju regije koje se mogu adsorbirati na odgovarajuće koreceptore, na površini CD4 stanične membrane. Receptori su poznati kao CCR5 i CXCR4.

Stanični receptori koji se spajaju s glikoproteinima virusne ovojnice HIV-a, određuju virusnu specifičnost i primljivost stanice domaćina za infekciju. Nakon adsorpcije, virusni unutarmembranski receptor (gp 41) uzrokuje stapanje virusne čestice sa staničnom površinom. Potom slijedi unošenje virusne nukleokapside i genoma u citoplazmu napadnute stanice.

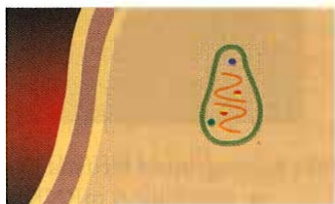
Jezgra virusa se oslobađa u citoplazmu, dok membrana i proteini ovojnice ostaju vani, tj. na površini stanice. Enzimi domaćina razgrađuju u citoplazmi sastojke jezgre, prvenstveno proteine, a oslobađa se virusna RNK i virusni enzimi (obratna ili reverzna transkriptaza (RT), DNK-polimeraza i integraza) (7). Vezivanje i ulazak HIV-a u stanicu domaćina, prikazano je slikama 2, 3, 4 i 5.



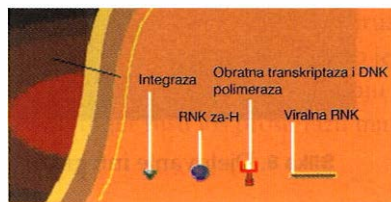
Slika 2. Adsorpcija virusa na receptore stanice domaćina



Slika 3. Ulazak virusa u stanicu



Slika 4. Oslobođena jezgra virusa u T-limfocitu

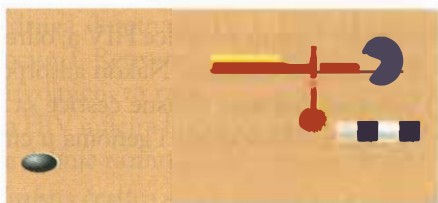


Slika 5. Virusna RNK i enzimi

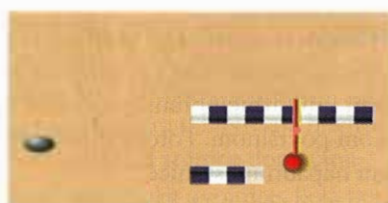
Obratna transkripcija

Cilj virusa je, iskoristiti genetski materijal stanice domaćina u svoje svrhe. U svezi s time virus svoj genetski kod (RNK), mora prilagoditi genetskom kodu stanice domaćina. Tako dolazi do prevođenja virusne RNK u DNK molekulu. Za to je odgovoran en-

zim obratna transkriptaza (RT). U sljedećoj fazi umnožavanja, virusnu RNK razgrađuje ribonukleaza-H (jedna od komponenata obratne transkriptaze). Prethodno nastali lanac DNK udvostručuje se i tvori dvolančani lanac DNK. To je prijelazni oblik virusnog genoma (provirus) koji predstavlja prijepis izvorne virusne RNK. RT virusnu RNK prepisuje u odgovarajući DNK lanac, dok se istovremeno stari lanac virusne RNK uništava. Isto tako, RT se ponaša i kao DNK polimeraza, jer producira drugi lanac DNK komplementaran inicijalnom lancu koji je već stvoren. Rezultat je dvospiralna DNK replika originalne RNK (slike 6 i 7).



Slika 6: Djelovanje obratne transkriptaze



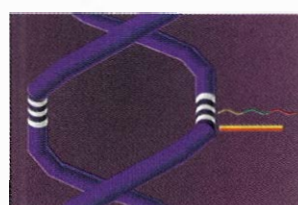
Slika 7: Nastajanje virusne DNK

DNK integracija

Novonastala, sada DNK virusa, ulazi potom u jezgru stanice domaćina kroz njegove pore. U jezgri stanice provirusne DNK, slijedom složenih reakcija kataliziranih integrazom, ugrađuje se u staničnu DNK. Nakon ulaska integrira se djelovanjem enzima integraze u DNK domaćina. Ovakva, nova DNK, služi kao model za produkciju mRNK koja prenosi njene instrukcije u citoplazmu, za sintezu proteina koji su potrebni virusu (slike 8 i 9) (8, 9).

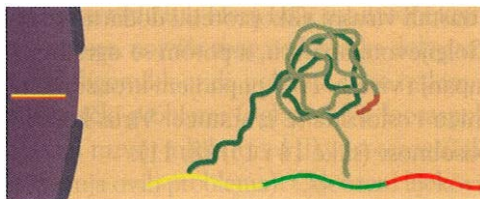


Slika 8. Djelovanje integraze

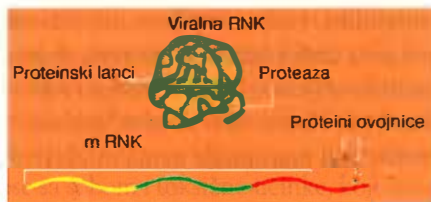


Slika 9. Integrirana virusna DNK se prepisuje u mRNK i virusnu RNK

Naime, mRNK izvedena iz virusne DNK koristi mehanizme domaćina da bi proizvela virusne proteine (proteine jezgre, omotača, enzime kao i proteine odgovorne za mehanizam replikacije) u citoplazmi stanice domaćina (slike 10 i 11).



Slika 10. Sinteza proteina virusa

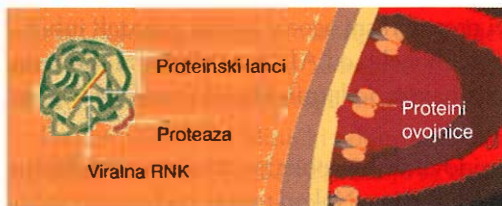


Slika 11. Sintetizirani sastojci budućeg virusa

Proteini jezgre su proizvedeni kao jedinstvene multiproteinske molekule koje će se kasnije pocijepati u procesu maturacije (10).

Otkidanje pupoljaka

Multiproteinske molekule su grupirane i strukturirane s virusnom RNK na mjestima s unutarnje strane stanične membrane domaćina, nakon čega se otkidaju u vidu virusnih pupoljaka, koristeći dijelove stanične membrane domaćina za izgradnju vlastite (slike 12 i 13).



Slika 12. Grupiranje proteina i virusne RNK



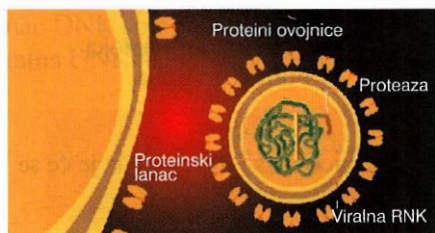
Slika 13. Otkidanje pupoljaka

Na taj način je inficirana stanica postala tvornica za proizvodnju novih virusa. U svakoj inficiranoj stanici može nastati više od 100.000 virusnih čestica, a samo je njih 1 do 10% infektivno. Na staničnoj membrani novonastali nezreli virusi otkidaju se sa stanice i ulaze u krvotok. Kao takvi oni nisu infektivni jer nisu još prošli fazu maturacije tj. sazrijevanja (5, 8).

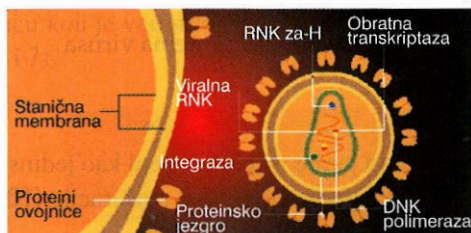
Sazrijevanje virusa

Enzim proteaza, u jezgri virusa, cijepa multiproteinske molekule na individualne proteine. Od multiproteinskih molekula, pocijepanih proteazom, nastaju funkcionalni proteini koji izgrađuju jezgru virusa, i enzimi obratna transkriptaza i integraza. Oni se strukturiraju, te zajedno s RNK predstavljaju novi zreli virus koji je sposoban inficirati novu stanicu. U konačnoj fazi umnožavanja, virusna kapsida pupa kroz staničnu membranu, pri čemu se sjedinjuje s postojećim staničnim proteinima, virusnim gliko-

proteinima. Naime, tijekom umnožavanja nastali virusni glikoproteini dodatno se obrađuju u endoplazmatskom retikulumu i Golgijevom aparatu, a potom se ugrađuju u staničnu stijenku i time određuju mjesto pupanja virusa. HIV pupanjem kroz staničnu membranu istodobno dobiva lipidnu ovojniju i oslobađa se iz stanice. Virus koji nije prošao fazu maturacije nema infektivnu sposobnost (slike 14 i 15) (8, 11).



Slika 14. Nezreli virus



Slika 15. Zreli virus

ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI

Razdoblje antiretrovirusne kemoterapije započinje prije jednog desetljeća, pronalaskom lijeka suramina koji je omogućio zaštitu humanih T-limfocita od infekcije HIV-om. Ovom otkriću ubrzo je uslijedila uspješna izolacija HIV-a. Suramin, kao i polioksometalat HPL 23, su ujedno bili i prvi protivirusni agensi koji su pokazali inhibiciju *in vivo*, na ograničenom broju pacijenata oboljelih od AIDS-a. Međutim, suramin se prestao koristiti u tretmanu HIV infekcija nakon dodatnih kliničkih studija koje su pokazale njegovu preveliku toksičnost.

U međuvremenu, azidotimidin (AZT, zidovudin) je pokazao značajnu inhibiciju HIV-a, u mnogo manjim koncentracijama od suramina. Nakon toga je podvrgnut placebo-kontroliranom ispitivanju kojim se dokazala njegova djelotvornost u padu mortaliteta i preživljavanja pacijenata s AIDS-om, kako kod odraslih tako i kod djece (12).

Nedugo nakon otkrića AZT, sintetizirani su i drugi slični nukleozidi koji su također pokazali dobru inhibiciju HIV-a. Početni uspjeh, postignut s 2',3'-dideoksinukleotidima u tretmanu HIV infekcija, u *in vitro* kao i *in vivo* uvjetima, uzrok je potrazi za drugim HIV inhibitorima, različitih mehanizama djelovanja. Neki su pokazali ciljano djelovanje na obratnu transkriptazu, drugi na enzim integrazu ili na slične viralne procese. Početna očekivanja da će lijek za AIDS biti brzo pronađen, smanjivala su se iz više razloga. Niti jedan od već odobrenih ili budućih formalno odobrenih antiretrovirusnih preparata nije mogao iskorijeniti infekciju. Iako utječu na supresiju replikacije, u dosadašnjoj uporabi ne preveniraju eventualni porast rezistencije virusa na njih. Idealno, odgovarajući antiretrovirusni lijek(ovi), ili njihova kombinacija moraju djelovati prije nego što postane očito da se virus replicira, a doze trebaju biti takve da replikaciju virusa potpuno isključe te da se izbjegne rezistencija (13).

Virus se replicira u neobično visokim srazmjerima, i to vjerojatno vodi genetskim varijacijama, pojavi kvazi-vrsta, i akumulaciji mutacija, kao što su one koje daju rezistenciju čak i prije započetog tretmana antiretrovirusnim lijekovima (14).

U nizu različitih klasa HIV inhibitora koji su intenzivno studirani, neki su prihvaćeni sa skepsom, najviše zbog nedostatka dokaza njihove *in vivo* učinkovitosti. Drugi pak, kao što su oligonukleotidi, pokazali su se teškim za podjelu u željene terapijske doze. Farmakokinetički problemi (slaba oralna bioraspoloživost, oslobađanje iz krvnih žila) su sprječavali razvoj inhibitora HIV proteaze (iako nedavna otkrića ukazuju na mogućnost rješavanja ovih problema). Odobreni lijekovi nose sa sobom i toksične učinke, koji ograničavaju njihovu uporabu u dozama koje zahtijeva supresija replikacije virusa. Pojava rezistencije, primijećena prvo kod AZT, sad se ispituje već kod svakog HIV inhibitora koji bi se trebao dozvoliti u praksi ili je već dozvoljen za kliničku uporabu (15). Prema tome, izbor je učinkovitih lijekova malen, a djelovanje je kemoterapeutika kratkotrajno, ponajčešće zbog rezistencije virusa. Zbog toga, najnoviji standardni tretman kod HIV-om inficiranih pacijenata obuhvaća kombiniranu terapiju s nekoliko raznovrsnih antiretrovirusnih lijekova, najmanje tri poznata pod nazivom HAART (highly active antiretroviral therapy) (16). Kombinacijom tri lijeka nema razvoja rezistencije jer se takvom terapijom obično postiže manje od 50 kopija HIV RNK u plazmi.

Naime, svi lijekovi kojima je dozvoljena klinička uporaba, za tretman HIV infekcije, djeluju na različite načine u prevenciji stvaranja novih virusa te nijedan ne ubija virus u potpunosti. Novi antiretrovirusni lijekovi mogu spriječiti umnožavanje virusa, pojavu bolesti i znatno smanjiti pojavu oportunističkih infekcija i smrtnost. Učinkovitost te terapije ovisi o više čimbenika, simptomima, broju CD4 limfocita, razini virusa u krvi i bolesnikovu općem stanju. Cilj je liječenja smanjiti razinu virusa u krvi. Poželjno je postići manji broj od 50 kopija virusnih RNK po mililitru krvi. To se može postići samo kombiniranom terapijom (8).

Danas postoji niz klinički odobrenih antivirusnih lijekova koji se mogu svrstati u nekoliko skupina (17–22). Razlikuju se tri osnovne skupine:

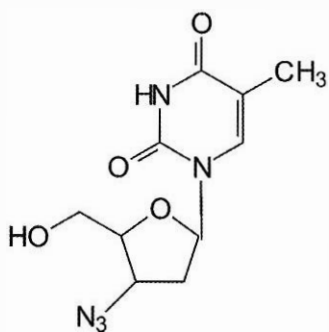
- analozi nukleozida (inhibitori obratne transkriptaze) koji onemogućuju procese translacije,
- nenukleozidni analozi, također inhibitori obratne transkriptaze,
- inhibitori proteaze, koji onemogućuju tvorbu virusnih proteina.

Osim ove tri osnovne skupine treba još spomenuti inhibitore adsorpcije (23) (danas se još ne koriste u rutinskoj praksi) i inhibitore fuzije (24) koji se također rijeđe primjenjuju.

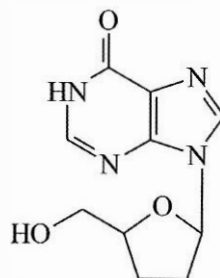
1. Nukleozidni inhibitori obratne transkriptaze (NRTIs)

Mehanizam djelovanja se zasniva na ugradnji u lanac nedovršene virusne DNK, te tako sprječavaju potpunu sintezu DNK. Djeluju kao kompetitivni antagonisti HIV obratne transkriptaze. Ovi spojevi, za ispoljavanje svoga učinka, moraju se fosforilirati uz odgovarajući enzim nukleozid transferazu i kao takvi inhibiraju aktivnost obratne transferaze koja pretvara virusnu RNK u DNK lanac. Kao rezultat ove pretvorbe, stvara se dvospiralna DNK uzvojnica.

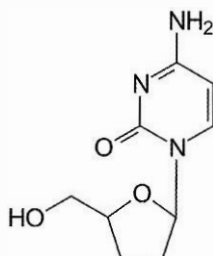
Kemijski su to derivati 2', 3'-dideoksinukleozida. U ovu skupinu lijekova spadaju zidovudin, didanozin, zalcitabin, stavudin, lamivudin, abakavir, emtricitabin i tenofovir diisoproksil fumarat.



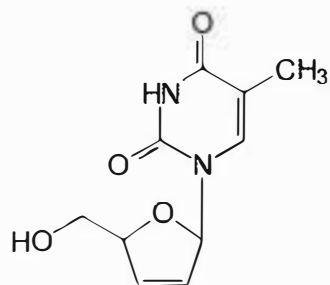
Zidovudin



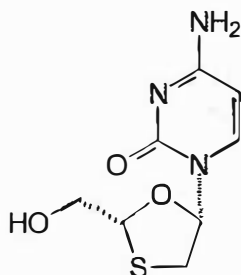
Didanozin



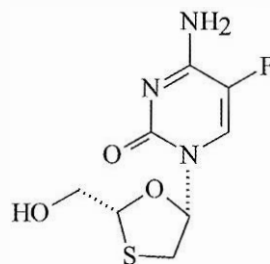
Zalcitabin



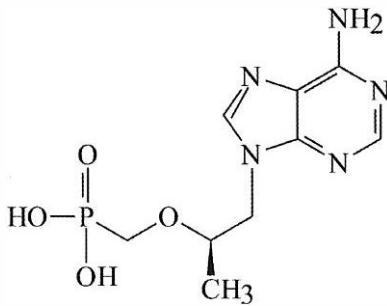
Stavudin



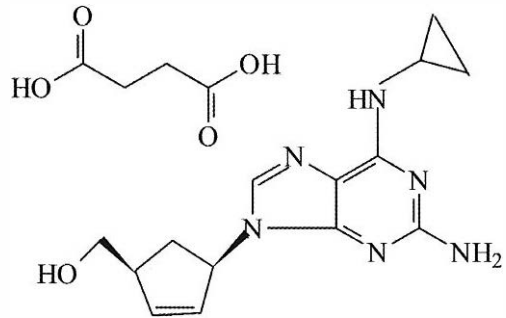
Lamivudin



Emtricitabin



Tenofovir



Abakavir

Doziranje i osnovne nuspojave nukleozidnih antiretrovirusnih lijekova prikazane su u tablici 1.

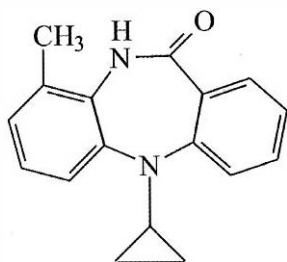
Tablica 1. Doziranje i nuspojave nukleozidnih inhibitora obratne transkriptaze.

Lijek (generički naziv, zaštićeno ime, farmaceutski oblik lijeka)	Doze za odrasle	Nuspojave
Zidovudin (ZDV, AZT) prije azidotimidin Retrovir kapsule: 250 mg sirup: 10 mg/ml	300 mg svakih 12 sati	granulocitopenija, anemija, mučnina, glavobolja, konfuzija, miozitis, anoreksija, hepatitis, konvulzije, diskoloracija noktiju, laktična acidoza
Didanozin (ddI) dideoksiinozin Videx tablete: 25, 50, 100, 150 i 200 mg	bolesnici lakši od 60 kg: 125 mg svakih 12 sati bolesnici teži od 60 kg: 200 mg svakih 12 sati	pankreatitis, periferna neuropatija, periferna atrofija retine (kod djece), mučnina, proljevi, konfuzija, konvulzije, laktična acidoza
Zalcitabin (ddC) dideoksicitidin Hivid tablete: 0,375 mg i 0,750 mg sirup: 0,1 mg/ml	bolesnici lakši od 45 kg: 0,375 mg svakih 8 sati bolesnici teži od 45 kg: 0,750 mg svakih 12 sati	periferna neuropatija, pankreatitis, mučnina, povraćanje, proljev, glavobolja, laktična acidoza
Stavudin (d4T) Zerit kapsule: 15, 20, 30, 40 mg sirup: 1 mg/ml	bolesnici lakši od 60 kg: 30 mg svakih 12 sati bolesnici teži od 60 kg: 40 mg svakih 12 sati	periferna neuropatija, pankreatitis, mučnina, povraćanje, proljev, glavobolja, laktična acidoza, lipoatrofija

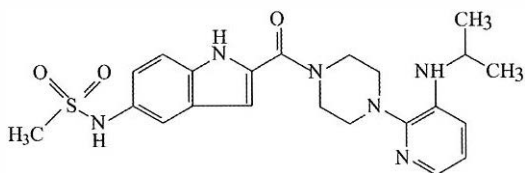
Lijek (generički naziv, zaštićeno ime, farmaceutski oblik lijeka)	Doze za odrasle	Nuspojave
Lamivudin (3TC) Epivir tablete: 150 mg sirup: 10 mg/ml	150 mg svakih 12 sati	osip, glavobolja, nesanica, vrućica, nesanica, malaksalost, proljev, bol u trbuhu, laktična acidoza
Abakavir (ABC) Ziagen tablete: 300 mg	300 mg svakih 12 sati	preosjetljivost (2 - 5% kod ponovne primjene reakcija preosjetljivosti opasna pod život), vrućica, mučnina, glavobolja, slabost, morbiliformni osip
Emtricitabin (FTC) Emtriva kapsule: 200 mg	200 mg jednom dnevno	glavobolja, mučnina, osip kože, diskoloracija kože, laktična acidoza
Tenofovir diisoproksil fumarat Viread tablete: 300 mg	300 mg jednom dnevno	ozbiljni poremećaji jetre, slezene i gušterače, simptomi se mogu očitovati u vidu bola u trbuhu, poremećaja apetita, dijareje, općim osjećajem nelagode, pospanosti, slabosti i povraćanja

2. Nenukleozidni inhibitori obratne transkriptaze (NNRTIs)

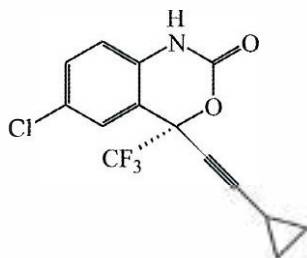
Ova skupina lijekova se veže na obratnu transkriptazu i onemogućava njezinu aktivnost. Poznato je oko 30 strukturno različitih kemijskih spojeva, a danas su najčešće u uporabi derivati anilinoifenilacetamida, gdje spadaju nevirapin, delavirdin i efavirenz.



Nevirapin



Delavirdin



Efavirenz

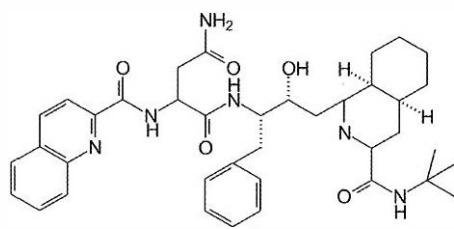
Doziranje i osnovne nuspojave nenukleozidnih antiretrovirusnih lijekova prikazane su u tablici 2.

Tablica 2. Doziranje i nuspojave nenukleozidnih inhibitora obratne transkriptaze.

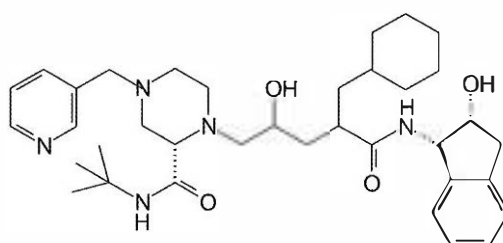
Lijek (generički naziv, zaštitno ime, farmaceutski oblik lijeka)	Doze za odrasle	Nuspojave
Nevirapin (NVP) <i>Viramun</i> tablete: 200 mg	200 mg svaka 24 sata kroz 14 dana, zatim 200 mg svakih 12 sati	osip (37% bolesnika), glavobolja, hepatotoksičnost
Delavirdin (DLV) <i>Rescriptor</i> tablete: 100 mg	400 mg svakih 8 sati	blaži osip (19% bolesnika), glavobolja
Efavirenz (EFV) <i>Sustiva, Stocrin</i> kapsule: 50, 100, 200 mg	600 mg svakih 24 sata	neodređeni psihički poremećaji (nesanica, vrtoglavica, nemir, razdražljivost, zaboravnost, otežana koncentracija, noćne more i dr.), osip

3. Inhibitori proteaze (PI)

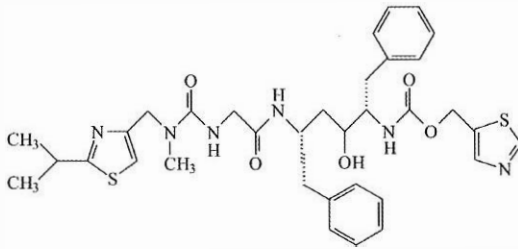
Djeluju tako da se vežu za proteazu i blokiraju proces sazrijevanja virusa, uslijed čega virus nema infektivnu sposobnost. Kemijski, to su spojevi polipeptidnog tipa, gdje je peptidna veza zamijenjena hidroksietilenskom. U ovu skupinu lijekova spadaju sakvinavir, indinavir i nelfinavir, fosamprenavir, atazanavir.



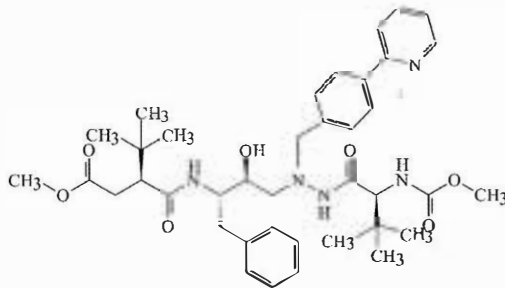
Sakvinavir



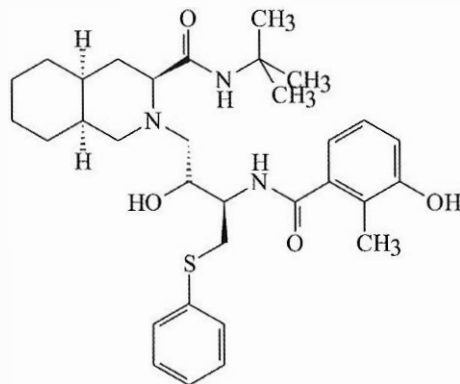
Indinavir



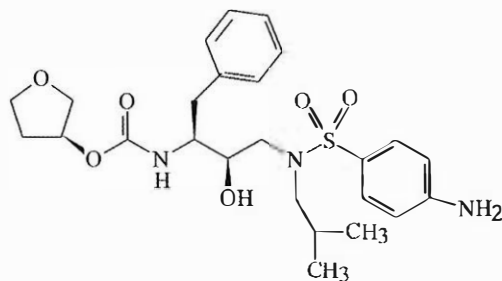
Ritonavir



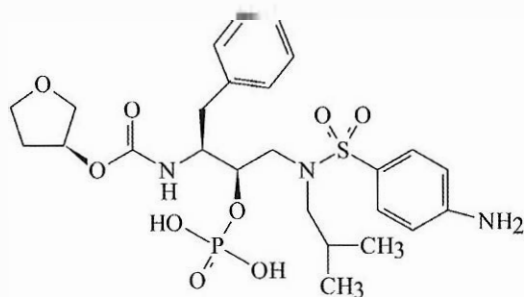
Atazanavir



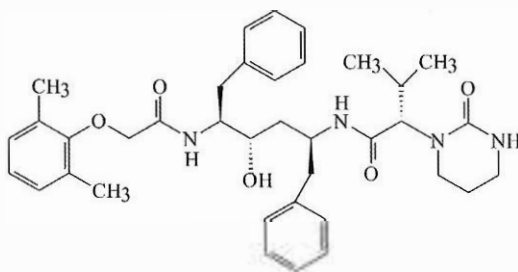
Nelfinavir



Amprenavir



Fosamprenavir



Lopinavir

Doziranje i osnovne nuspojave inhibitora proteaze prikazane su u tablici 3.

Tablica 3. Doziranje i nuspojave inhibitora proteaze.

Lijek (generički naziv, zaštićeno ime, farmaceutski oblik lijeka)	Doze za odrasle	Nuspojave
Sakvinavir (SQV) Invirase (SQV-HGC) kapsule: 200 mg	400 mg svakih 12 sati s retanovirom 1200 mg svakih 12 sati	mučnina, proljev, nelagoda u trbuhu, glavobolja, preraspodjela masnoga tkiva uz poremećaj lipida (lipohipertrofija, hiperlipidemija).
Fortovase (SQV-SGC) kapsule: 200 mg		
Ritonavir (RTV) Norvir Kapsule: 100 mg Sirup: 600 mg/7,5 ml	600 mg svakih 12 sati	mučnina, povraćanje, proljev, parastezija, hepatitis, preraspodjela masnog tkiva uz poremećaj lipida.
Indinavir (IDV) Crixivan Kapsule: 200 i 400 mg	800 mg svakih 12 sati	nefrolitijaza, hiperbilirubinemija, mučnina, bol u trbuhu, preraspodjela masnoga tkiva uz poremećaj lipida.

Lijek (generički naziv, zaštićeno ime, farmaceutski oblik lijeka)	Doze za odrasle	Nuspojave
Nelfinavir (NFV) Viracept tablete: 250 mg prah za oralnu suspenziju: 200 mg/5 ml	750 mg svakih 12 sati	proljevi, preraspodjela masnoga tkiva uz poremećaj lipida.
Amprenavir (APV) Agenerase kapsule: 150 mg	1200 mg svakih 12 sati	mučnina, povraćanje, proljev, osip, glavobolja, oralna parestezija, preraspodjela masnoga tkiva uz poremećaj lipida.
Lopinavir + Ritonavir Kaletra kapsule: 133,3 mg lopinavira i 33,3 mg ritonavira otopina: 80 mg lopinavira i 20 mg ritonavira/ml	400 mg lopinavira i 100 mg ritonavira svakih 12 sati	mučnina, povraćanje, proljev, astenija, povišenje transaminaza, hiperglikemija, preraspodjela masnoga tkiva uz poremećaj lipida.
Fosamprenavir calcium (prodrug amprenavira) Lexiva tablete: 700 mg (ekvivalentno 600 mg amprenavira)	1,400 mg dva puta dnevno bez ritonavira ili 1,400 mg jednom dnevno i 200 mg ritonavira ili 700 mg fosamprenavira dva puta dnevno i 100 mg ritonavira dva puta dnevno	mučnina, povraćanje, proljev, peroralna parestezija, glavobolja, osip; rijetko se javlja nakupljanje masnoća, hiperlipidemija, spontano krvarenje kod hemofilicara, hiperglikemija, napad diabetes mellitusa
Atazanavir Reyataz kapsule: 100, 150 i 200 mg	400 mg (2 kapsule) jedan puta dnevno Ako se kombinira s efavirenzom, preporuča se 300 mg atazanavira i 100 mg ritonavira i 600 mg efavirenza	mučnina, povraćanje, proljev, glavobolja, groznica, bol u trbuhu, bol u leđima, depresija, insomnija, periferni neurološki simptomi, reverzibilna hiperbilirubinemija; rijetko hiperglikemija, dijabetes melitus. Slučajevi mliječne acidoze su ponekad fatalni, naročito ako se atazanavir kombinira s nukleozidnim analogima

HGC hard gel capsule

SGC soft gel capsule

4. Inhibitori fuzije

Djeluju tako da se vezuju na aktivne regije gp120 i gp 41 receptore virusa, te sprječavaju njihovu interakciju s receptorima T-limfocita, koji su važni za reakciju fuzije. Ovdje spadaju spojevi tipa triterpena i biciklama. Najpoznatiji je enfuvirtide (24).

Enfuvirtide je linearni sintetski peptid od 36 aminokiselina s acetiliranim terminalnim dušikom (N) i karboksamidom na terminalnom ugljikovom (C) atomu. Sastavljen je od prirodnih L-aminokiselinskih ostataka: N-acetil-L-tirozil-L-treonil-L-seril-L-leucil-L-izoleucil-L-histidil-L-seril-L-izoleucil-L-alfa-glutamil-L-alfa-glutamil-L-seril-L-glutaminil-L-asparaginil-L-glutamil-L-lizil-L-asparaginil-L-alfa-glutamil-L-glutaminil-L-alfa-glutamil-L-leucil-L-leucil-L-alfa-glutamil-L-leucil-L-alfa-aspartil-L-lizil-L-triptofil-L-alanil-L-seril-L-leucil-L-triptofil-L-asparaginil-L-triptofil-L-fenilalaninamid.

Doziranje i osnovne nuspojave inhibitora fuzije prikazane su u tablici 4.

Tablica 4. Doziranje i nuspojave inhibitora fuzije.

Lijek (generički naziv, zaštićeno ime, farmaceutski oblik lijeka)	Doze za odrasle	Nuspojave
Enfuvirtide Fuzeon™, T-20 subkutane injekcije od 180 mg enfuvirtide	90 mg (1 ml) subkutano dva puta dnevno Za djecu od 6 do 16 godina, preporučena doza je 2 mg/kg dva puta dnevno	nelagoda, induracija, eritem, čvorići i cistitisi, pruritis i ehimoza, apscesi i celulitis, osip, mučnina, povraćanje, proljev, rigor, hipotenzija, rijetko se javlja anoreksija, anksioznost, konjuktivitis, kašalj, infekcija <i>Herpes simplex-om</i> .
Pentafuzid		

Niti jedan preparat ne može infekciju u potpunosti iskorijeniti, ali može djelovati na neku od faza replikacije virusa i zaustaviti je. Kod svih spojeva u monoterapiji brzo se razvija rezistencija. Međutim kombinirana terapija danas je dugoročno uspješna.

Stoga standardni tretman, kod pacijenata zaraženih HIV-om, obuhvaća kombiniranu terapiju, koja uključuje najmanje tri lijeka.

INDIKACIJE ZA ANTIRETROVIRUSNU TERAPIJU

Stručnjaci danas imaju različita mišljenja o početku antiretrovirusne terapije kod pacijenata zaraženih HIV-om.

Većina ih se slaže da bi osobe zaražene HIV-om kod kojih su izraženi simptomi kao što su gljivične infekcije usne šupljine, kronične dijareje, vrućica, gubitak težine, oportunističke infekcije ili demencija, trebale započeti antiviralno liječenje čak i ako simptomi nisu jako izraženi. Kod osoba kod kojih se simptomi ne javljaju, postoji niz nejasnoća. Većina preporuka za ovu grupu osoba zaraženih HIV-om, temelji se na indikatorima kliničke progresije, kao što su broj CD4-stanica ili razina virusa u krvi.

Department of Health and Human Services i International AIDS Society preporučuju terapiju kod svih pacijenata koji imaju broj CD4-stanica manji od 350 stanica/ μ L krvi ili razinu virusa u krvi veću od 10 000 do 20 000, bez obzira na broj CD4 stanica (24).

PREPORUKE ZA ANTIRETROVIRUSNU TERAPIJU

Prema preporuci *Department of Health and Human Services* i *International AIDS Society* poželjna je primjena sljedećih kombinacija:

1. Režim temeljen na NNRTI:
 - a) **efavirenz** + (zidovudin ili tenofovir) + (lamivudin ili emtricitabin)
2. Režim temeljen na inhibitorima proteaze (PI):
 - a) **lopinavir/ritonavir** + zidovudin + (lamivudin ili emtricitabin)
3. Alternativni režim temeljen na NNRTI
 - a) **efavirenz** + (didanozin ili abakavir ili stavudin) + (lamivudin ili emtricitabin)
 - b) **nevirapin** + (lamivudin ili emtricitabin) + (zidovudin ili stavudin ili didanozin ili abakavir ili tenofovir)
4. Alternativni režim temeljen na inhibitorima proteaze:
 - a) **atazanavir** + (lamivudin ili emtricitabin) + (zidovudin ili stavudin ili abakavir ili didanozin) ili (tenofovir + ritonavir 100mg)
 - b) **fosamprenavir** + (lamivudin ili emtricitabin) + (zidovudin ili stavudin ili abakavir ili tenofovir ili didanozin)
 - c) **fosamprenavir / ritonavir** + (lamivudin ili zalcitabin) + (zidovudin ili stavudin ili abakavir ili tenofovir ili didanozin)
 - d) **indinavir / ritonavir** + (lamivudin ili emtricitabin) + (zidovudin ili stavudin ili abakavir ili tenofovir ili didanozin)
 - e) **lopinavir / ritonavir** + (lamivudin ili emtricitabin) + (stavudin ili abakavir ili tenofovir ili didanozin)
 - f) **nelfinavir** + (lamivudin ili emtricitabin) + (zidovudin ili stavudin ili abakavir ili tenofovir ili didanozin)
 - g) **sakvinavir / ritonavir** + (lamivudin ili emtricitabin) + (zidovudin ili stavudin ili abakavir ili tenofovir ili didanozin)
5. Režim temeljen na 3 NRTI:
 - a) **abakavir + zidovudin + lamivudin** – samo ako se ne mogu primjeniti preferirani ili alternativni režimi bazirani na NNRTI odnosno PI.

Dakle, pri inicijalnom tretmanu može se primjeniti jedna od tri kombinacije temeljene na različitim lijekovima: režim temeljen na NNRTI (1 NNRTI + 2 NRTI), režim

temeljen na PI (1–2 PI + 2NRTI) i trojni NRTI režim. Prvi režim se najčešće propisuje. Prednosti su što se uzima manje tableta, čuvaju PI za kasniju primjenu, a ujedno odgađaju i neželjeni učinci povezani s PI, kao što su metaboličke komplikacije. Nedostatak je lako razvijanje rezistencije, unakrsna rezistencija između različitih nukleozidnih analoga, osipi na koži, interakcije.

Režim baziran na PI izaziva značajnu virusnu supresiju, poboljšava stanje imunološkog sustava i više od ostalih klasa produžava životni vijek pacijenta.

Trojni NRTI-režim, zbog slabijeg antivirusnog odgovora, indiciran je samo ukoliko nije moguća primjena preferirane ili alternativne terapije bazirane na NNRTI, odnosno PI (25).

Sažetak

AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) je dugotrajna infekcija koja započinje ulaskom HIV-a (Human Immunodeficiency Virus) u krv. Tijekom neliječene infekcije dolazi do postupnog slabljenja imunološkog sustava, što posljedično dovodi do smrti, zbog raznovrsnih popratnih infekcija i malignoma. Pokazalo se da prikladna DNK terapija može spriječiti umnažanje HIV-a, pojavu bolesti i znatno smanjiti smrtnost. U kliničkim je pokusima kombinirana terapija pokazala vrlo dobar učinak na kliničke i laboratorijske parametre. Poznavanje osobina, posebice mehanizama djelovanja lijekova koji se koriste u antiretrovirusnoj terapiji značajno olakšava pristupe liječenju AIDS-a.

HIV infection and therapy

by D. Završnik, F. Bečić, L. Murić, S. Muratović and
M. Medić-Šarić

S u m m a r y

AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) is a long-term infection which starts with entry of human immunodeficiency virus (HIV) in blood circulation, and during untreated infection comes to gradual and irretrievable reducing of immunological system, which leads to the death, caused by different kinds of additional infections and malignant tumours. It is shown that appropriate therapy could prevent multiplication of HIV viruses, appearance of disease and considerable reduced mortality. In clinical experiments combined therapy have shown good efficiency on clinical or laboratory parameters. Knowing characteristics, mechanisms of action of anti-HIV medicines make a therapy of AIDS easier.

Literatura – References

1. M. Popovic, M. G. Sarngadharan, E. Read, R. C. Gallo. *Science* **224** (1984) 497–500.
2. I. Gjenero-Margan, *Praxis Veterinaria* **48** (2000) 123–129.
3. P. L. Fleming, J. W. Ward, R. S. Janssen, K. M. De Cock, R. O. Valdiserri, H. D. Gayle, J. L. Jones, J. S. Lehman, M. L. Lindegren, A. K. Nakashima, J. M. Posid, P. S. Sullivan, P. A. Sweeney, P. M. Wortley, E. M. Seiler, H. V. Jaffe, Guidelines for National Human Immunodeficiency Virus Case Surveillance, Including Monitoring for Human Immunodeficiency Virus and Acquired Immunodeficiency Syndrome. **48** (1999) 1–28.
4. J. Begovac, *Praxis Veterinaria* **48** (2000) 129–150.
5. www.roche-hiv.com (pregled proveden 02.03.2004.)
6. www.pbs.org (pregled proveden 06.03.2004.)
7. R. A. Katz, A. M. Skalka. *Ann. Rev. Biochem.* **63** (1994) 133–173.
8. V. Presečki, G. Mlinarić-Galinović, V. Punda-Polić, A. Lukić, *Retroviridae, U: Virologija, Medicinska naklada Zagreb*, 2002, 259–269.
9. www.hivatis.org (pregled proveden 12.03.2004.)
10. www.geocities.com (pregled proveden 17.03.2004.)
11. www.lutton.kenyon.edu (pregled proveden 17.03.2004.)
12. L. Huang, Y. Kashiwada, L. M. Cosentino, S. Fan, C. Chen, A. T. McPhail, T. Fujioka, K. Mihashi, K. Lee. *J. Med. Chem.* **37** (1994) 3947–3955.
13. E. De Clercq. *J. Med. Chem.* **38** (1995) 2492–2510.
14. E. De Clercq. *Il Farmaco* **56** (2001) 3–12.
15. J. R. DeBellis, F. Romanelli, E. Jill. *A Practical Approach Hospital Pharmacy.* **34** (1999) 1184–1194.
16. *Wilson's and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry.* Lippincott Williams & Wilkins 1998, 334–341.
17. J. A. Tavel, K. D. Miller, H. Masur. *Clin. Infect. Dis.* **28** (1999) 643–676.
18. R. J. De Bellis, F. Romanelli, J. E. Dischler. *Hospital Pharmacy* **34** (1999) 1186–1194.
19. M. Witvrouw, E. De Clercq, Sulfated Polysaccharides Extracted from Sea Algae as Potent Antiviral Drugs. *Gen. Pharm.* **29** (1997) 497–511.
20. www.fda.gov (pregled proveden 20.03.2004.)
21. www.aidsinfo.nih.gov (pregled proveden 20.03.2004.)
22. www.chem2.sis.nlm.gov (pregled proveden 21.03.2004.)
23. J. G. Sodroski, HIV-1 Entry Inhibitors in the Side Pocket. *Cell* **99** (1999) 243–246.
24. Department of Health and Human Services, Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-infection Adults and Adolescents. February 5, 2001.
25. www.aidsinfo.nih.gov (pregled proveden 18.08.2004.)

Primljeno 8. XI. 2004