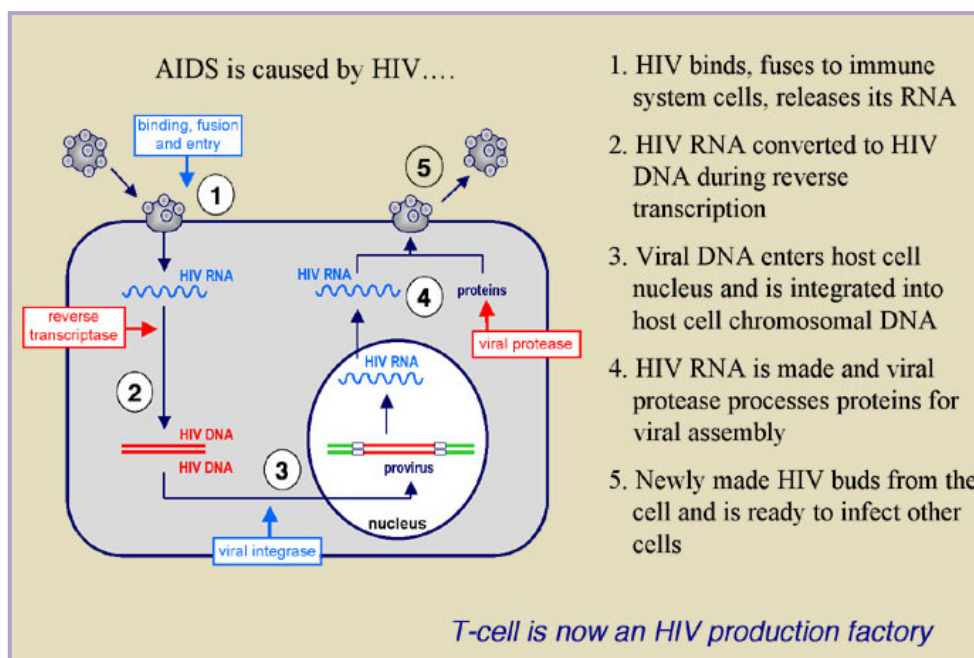


Антиретровирусное лечение ВИЧ

Лечение ВИЧ значительно продвинулось. Когда данное заболевание было обнаружено в начале 1980 годов, у больных СПИДом не было особого выбора. И несмотря на то, что лекарства от СПИД пока что не существует, современная терапия способна сдерживать вирус от репликации, что сокращает болезненность и смертность, давая возможность пациенту жить более долгую и здоровую жизнь.

Современные лекарства не излечивают от ВИЧ инфекции или СПИД. Они могут подавлять вирус, даже до невыявляемого уровня, но не способны полностью устранить ВИЧ заболевание. Таким образом, инфицированные пациенты должны принимать антиретровирусные лекарства.

Антиретровирусные лекарства, также известные как противовирусные лекарства, против ВИЧ это медикаменты, которые пресекают репликацию ретровирусов⁽¹⁾. ВИЧ это ретровирус, названные так, потому что генетический материал вируса состоит из рибонуклеиновой кислоты; генетический материал человека состоит из ДНК. Схема ниже иллюстрирует простой жизненный цикл ВИЧ:



Виды антиретровирусных лекарств для ВИЧ

Противовирусные лекарства могут разделены на 3 основные группы⁽³⁾:

(1) Ингибиторы обратной транскриптазы (ИОТ)

Обратная транскриптаза ингибитора принадлежит на очень важный уровень жизненного цикла ВИЧ, называемый обратной транскриптазой. На этом уровне вирусный РНК преобразовывается в ДНК, что является решающим для репликации вируса. Фермент известный как обратная транскриптаза, необходим для данного уровня. Существует два основных вида ингибитора обратной транскриптазы:

- **Нуклеозид/ нуклеотид ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) –**
Они похожи на строящиеся блоки ДНК, за исключением того, что они имеют изъян. В процессе конвертации РНК в ДНК, вирус использует поврежденные блоки, что ведет к прекращению процесса и законченная ДНК ВИЧ не может быть образована и вирус не может быть реплицирован.
В 1987, Retrovir®, или AZT (зидовудин) стал первый одобренным антиретровирусным лекарством. Интересно, что изначально, AZT использовалось как лекарство от рака, однако не прошло тесты, что было связано с серьезными побочными эффектами. Сегодня существует 13 НИОТ, одобренных Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (США). Эти лекарства действуют по похожему принципу.

Торговое название	Препарат	Производитель
◦ Ретровир	азидотимидин (AZT); зидовудин (ZDV)	GlaxoSmithKline
◦ Видекс	диданозин (ddI)	Bristol Myers-Squibb
◦ Видекс ЕС	enteric coated didanosine (ddI EC)	Bristol Myers-Squibb
◦ Хивид	зальцитабин ; дидоокситидин (ddC)	Hoffmann-La Roche
◦ Зерит	ставудин (d4T)	Bristol Myers-Squibb
◦ Эпивир	ламивудин (3TC)	GlaxoSmithKline
◦ Комбивир	зидовудин+ламивудин	GlaxoSmithKline
◦ Зиаген	абакавир , ABC	GlaxoSmithKline
◦ Тризивир	зидовудин+ламивудин+абакавир	GlaxoSmithKline
◦ Вирид	тенофовир (TDF)	Gilead
◦ Эмтрива	эмтрицитабин (FTC)	Gilead Sciences
◦ Эпзиком	абакавир+ламивудин	GlaxoSmithKline
◦ Трувада	тенофовир+эмтрицитабин	Gilead Sciences, Inc.

- **Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) –**
Они привязывают к ферменту обратную транскриптазу и препятствуют вирусу при конвертации РНК в ДНК.
Viramune®, одобренный в 1996, стал первым ННИОТ. На сегодняшний день существует 3 ННИОТ лекарства, одобренных УКПП.

Таблица 2. Одобренные УКПП ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ⁽⁴⁾		
Торговое название	Препарат	Производитель
◦ Рескриптор	делавирдин, DLV	Pfizer
◦ Сустива	эфавиренз, EFV	Bristol Myers-Squibb
◦ Вирамун	невирапин, NVP	Boehringer Ingelheim

(2) Ингибиторы протеазы (ИП)

Кроме обратной транскриптазы, ВИЧ также использует протеазы, другой фермент, для образования вирусных частиц⁽⁵⁾. Ингибиторы протеина нарушают активность протеазы. Первый ингибитор протеазы, Invirase, был одобрен в 1995. Сегодня насчитывается 11 ингибиторов протеазы, одобренных УКПП для лечения ВИЧ.

Таблица 3. Современные ингибиторы протеазы, одобренные УКПП ⁽⁴⁾		
Торговое название	Препарат	Производитель
◦ Агенераза	ампренавир, APV	GlaxoSmithKline
◦ Аптивус	типранавир, TPV	Boehringer Ingelheim
◦ Криксиван	индинавир, IDV,	Merck
◦ Фортоваза	Саквинавир-МЖК (прекращен в 2006 г.)	Hoffmann-La Roche
◦ Инвираз	саквинавир-INV, SQV	Hoffmann-La Roche
◦ Калетра	лопинавир/ритонавир, LPV/RTV	Abbott Laboratories
◦ Лексива/Тельзир	фосампренавир, FOS-APV	GlaxoSmithKline
◦ Норвир	ритонавир, RTV	Abbott Laboratories
◦ Презиста	дарунавир	Tibotec, Inc.
◦ Реатаз	атазанавир, ATV	Bristol-Myers Squibb
◦ Вирасепт	нелфинавир, NFV	Agouron Pharmaceuticals

(3) Ингибиторы проникновения⁽⁶⁾

ВИЧ заражает клетки человеческого организма, будучи в состоянии вторгаться и проникать в клетки. Вирусный протеин, GP41, необходим для проникновения вируса в клетки. Ингибиторы проникновения действуют, связывая GP41 и предотвращая вирус от синтеза с мембраной клетки и проникновения внутрь клетки. Fuzeon®, одобренный УКПП в 2003, сегодня является единственным ингибитором проникновения.

Таблица 4. Современные ингибиторы проникновения, одобренные УКПП ⁽⁴⁾		
Торговое название	Препарат	Производитель
◦ Fuzeon	enfuvirtide, T-20	Hoffmann-La Roche & Trimeris

Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ)

К сожалению, антиретровирусные препараты ограничены в своих возможностях. Когда ВИЧ реплицируется (создает новые копии себя) он часто совершает ошибки, таким образом, создавая различные версии и деформации, в результате чего ВИЧ может стать стойким к антиретровирусным медикаментам.

Было обнаружено, что антиретровирусные лекарства более эффективны на протяжении долго срока, если принимать одновременно несколько видов. Комбинация, при которой развивается сопротивление, также широко различаются.

Понятие высокоактивной антиретровирусной терапии подразумевает стратегию при которой комбинация из трех или более антиретровирусных лекарств используется для лечения. Комбинация включает как минимум лекарства из двух классов антиретровирусных медикаментов⁽³⁾. При правильном использовании, комбинация лекарств была эффективна для лечения ВИЧ, подавляя вирус и сокращая степень оппортунистических инфекций.

Следует отметить, что использование ВААРТ значительно сократило смертельные случаи ВИЧ/СПИД, увеличивая продолжительность жизни от 4 до 12 лет⁽⁷⁾. Однако, этот метод не способен полностью подавить вирус и передача ВИЧ продолжает быть возможной. Строгое соблюдение и следование определенному ВААРТ режиму, является наиболее эффективным способом контролирования уровня ВИЧ.

Побочные эффекты терапии АРТ

Большинство людей, принимающих антиретровирусные лекарства, испытывают побочные эффекты; от мягких случаев, таких как усталость и головные боли, до более тяжелых и фатальных случаев, таких как повреждение печени^(8,9). Назначение лекарств таких как АРТ обычно имеет предупреждение «черного ящика»^(10,11), иногда называемое предупреждением черного этикетки, которая показывает, что лекарство несет за собой серьезный риск побочных эффектов и даже опасность для жизни. Конечно же, испытываемые пациентом побочные эффекты могут очень различаться между собой, и зависят от того, как тело поглощает, усваивает и распределяет лекарство. Больше количество лекарства может привести к более сильным побочным эффектам.

Новые подходы лечения

Новые антиретровирусные лекарства также нацелены на различные стадии жизненного цикла ВИЧ:

А. Ингибиторы слияния

Этот род АРТ предотвращает проникновение ВИЧ в клетки. Проникновение в клетку облегчается молекулами на поверхности целевой клетки, известными как

корцепторы. Один такой корцептор, CCR5⁽¹²⁾, был обнаружен как очень важный для ВИЧ инфицирования. Как только ВИЧ распознает CCR5, он связывается с клеткой посредством корцептора. Затем он объединяется с мембраной клетки для проникновения в клетку.

Существует ряд новых экспериментальных лекарств для лечения ВИЧ, разработанных вмешательства в процесс интеракции между ВИЧ и CCR5, включая:

Экспериментальные лекарства	Производитель
◦ PRO140	Progenics
◦ Vicriviroc	Schering Plough
◦ Aplaviroc	GlaxoSmithKline
◦ Maraviroc	Pfizer

Хотя CCR5 является основным корцептором, через который ВИЧ инфицирует клетки, существуют и другие корцепторы. Также существуют и другие экспериментальные лекарства, нацеленные на взаимодействие между другим корцептор, CXCR4⁽¹³⁾, и ВИЧ:

Экспериментальные лекарства	Производитель
◦ AMD-070	Genzyme Corporation
◦ TNX-355	Tanox Biosystem
◦ BMS-488043	Bristol-Myers Squibb

В. Интеграз ингибитор⁽¹⁴⁾

Этот тип антиретровирусных лекарств нацелен на ВИЧ фермент известный как интеграз. Вовремя жизненного цикла ВИЧ, после того как обратная транскриптаза фермента конверсировала отдельный вирус РНК в двойной ДНК, ДНК входит, или интегрирует, в ДНК зараженной клетки, то есть человеческой клетки CD4. Этот процесс происходит при помощи фермента интеграз. Он делает возможным для инфицированных клеток создавать новые копии ВИЧ. Через связь с интеграз, интеграз ингибиторы предотвращают интегрирование генетического материала ВИЧ в целевую клетку, таким образом предотвращая вирусную репликацию.

На данный момент интеграз ингибиторы не получили одобрения государства, однако два из них проходят тестирование:

Экспериментальные лекарства	Производитель
◦ MK-0518	Merck
◦ GS-9137	Gilead

С. Ингибитор созревания⁽⁹⁾

Созревание это последняя стадия жизненного цикла ВИЧ, на которой вирус «вырастает», становясь инфекционным. Ингибитор созревания должен

предотвратить ВИЧ от полного образования и созревания, от формирования защитного внешнего покрова, или от проникновения в клетки. Задерживание данного этапа является совершенно новым методом для прекращения или задержания ВИЧ репликации.

На данный момент ингибиторы созревания пока что не были одобрены УКПП. Только один ингибитор созревания находится в стадии испытания:

Экспериментальные лекарства	Производитель
◦ PA-457	Panacos

PA-457 или Bevirimat как он был назван производителем лекарств Panacos⁽¹⁵⁾. Bevirimat блокирует ВИЧ созревание задерживая финальную стадию обработки ВИЧ протеина. Полученные частицы вируса являются структурно поврежденными и не могут распространять инфекцию по телу.

Ссылки

- (1) http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/HIVandItsTreatment_cbrochure_en.pdf
- (2) http://dbb.urmc.rochester.edu/labs/smith/research_3.htm
- (3) <http://www.niaid.nih.gov/factsheets/treat-hiv.htm>
- (4) <http://www.fda.gov/oashi/aids/virals.html>
- (5) http://en.wikipedia.org/wiki/Protease_inhibitor_%28pharmacology%29
- (6) http://www.hivandhepatitis.com/hiv_and_aids/hiv_treat.html
- (7) <http://en.wikipedia.org/wiki/HIV#Treatment>
- (8) <http://www.aidsetc.org/aidsetc?page=et-03-00-03>
- (9) <http://www.aidsetc.org/aidsetc?page=et-03-00-03>
- (10) <http://hab.hrsa.gov/tools/HIVpocketguide/PktGDrugTables.htm>
- (11) Montessori et al. CMAJ, January 2004; 170(2) : 229 – 238
- (12) <http://en.wikipedia.org/wiki/CCR5>
- (13) http://www.hivandhepatitis.com/recent/experimental_drugs/docs/cxcr4.html
- (14) http://en.wikipedia.org/wiki/Antiretroviral_drug
- (15) http://www.panacos.com/product_4.htm