

NOVINKY V ANTIRETROVIROVÉ TERAPII HIV/AIDS INFEKCE

doc. MUDr. Marie Staňková, CSc.

AIDS centrum FN Na Bulovce, III. klinika infekčních a tropických nemocí 1. LF UK, Praha

Infekce virem lidské imunodeficiency (HIV) zůstává nevléčitelným onemocněním, virus dosud nelze eradikovat z organismu. Kombinovaná antiretrovirová terapie (cART) však dokáže účinně omezit replikaci HIV, zpomalit progresi imunodeficiency, a HIV infikovaným pacientům tak zajistit významné prodloužení délky života a zvýšení jeho kvality. Antiretrovirová terapie u HIV + gravidních žen významně snižuje riziko vertikálního přenosu infekce. Vývoj nových antiretrovirových léků je závratný a rychlost, s jakou FDA (US Food and Drug Administration) schvaluje nová léčiva pro klinické použití je nebývalá. Vývoj pokračuje nejen v již existujících skupinách, ale zahrnuje i antiretrovirové léky nové třídy, jako jsou inhibitory vstupu, inhibitory integrázy a maturace, které demonstrují především vysokou virologickou účinnost u multirezistentních pacientů. Zvýšený důraz je kladen na adherenci pacienta k léčbě. I přes obrovské terapeutické úspěchy nebyla dosud nalezena žádná specificky působící látka, která by vedla k eliminaci HIV z infikovaného organismu.

Klíčová slova: HIV infekce, nukleosidové a nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy, proteázové inhibitory, inhibitory vstupu a fúze, inhibitory integrázy a maturace, adherence.

NOVELTIES IN ANTIRETROVIRAL THERAPY OF HIV/AIDS INFECTION

HIV infection remains an incurable disease because of the impossibility to eradicate the HIV from the organism. However, the combination antiretroviral therapy (cART) is able to efficiently limit HIV replication and slow down progression of immunodeficiency and thus prolong and improve the quality of HIV+ patients' lives. In HIV+ pregnant women, the antiretroviral therapy substantially reduces the risk of vertical transmission of infection. The development of new antiretroviral drugs is breathtaking and the speed with which the US Food and Drug Administration approves new drugs for clinical use is unprecedented. The development continues, extending not only the existing antiretroviral drug families but also yielding new drug families such as entry inhibitors, integrase and maturation inhibitors that proved highly effective in multidrug resistant patients. Optimal treatment benefits require strict adherence to antiretroviral therapy. Despite the impressive therapeutic advances, we still are not able to eliminate HIV from the body.

Key words: HIV infection, nucleoside and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, entry and fusion inhibitors, integrase and maturation inhibitors, adherence.

Interní Med. 2008; 10(11): 498–501

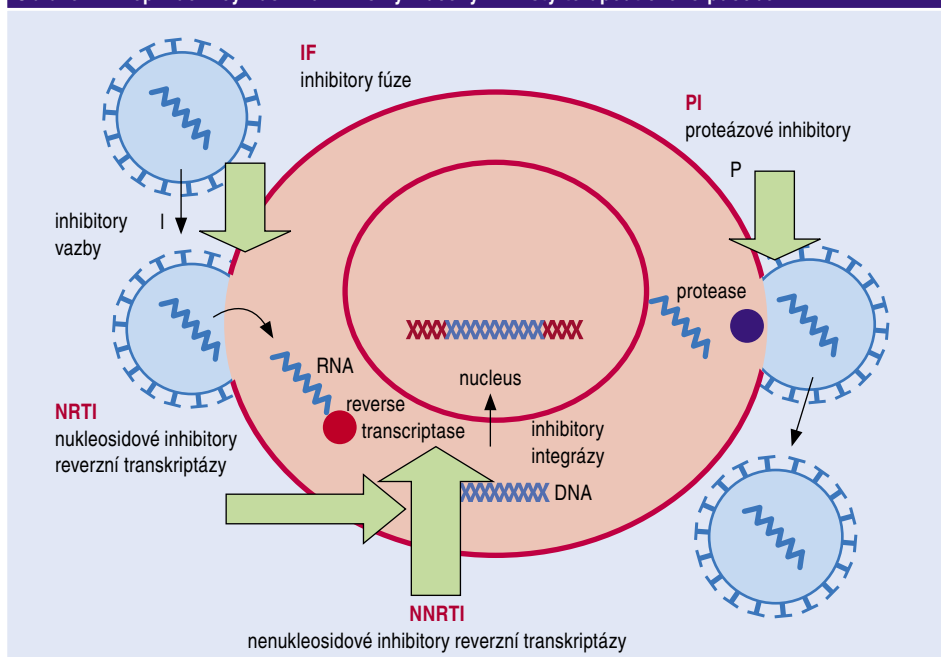
Úvod

Antiretrovirová terapie (ART) významně změnila klinický průběh infekce HIV – onemocnění dříve jednoznačně fatální se stalo onemocněním chronickým. V letech 1981–1986 umírala většina HIV infikovaných pacientů do dvou let na oportunní infekce. Dobré klinické výsledky a etické důvody vedly v r. 1987 k předčasnému ukončení klinických studií a první antiretrovirový lék *zidovudin* byl uvolněn pro léčbu HIV infekce. Efekt monoterapie tímto nukleosidovým inhibitorem reverzní transkriptázy (NRTI) byl ale limitován, úmrtí mladých lidí bohužel i nadále přibývalo. Velkým úspěchem podání *zidovudinu* bylo významné snížení neonatálního přenosu HIV infekce (z 25,5% na necelých 8%) (2). Preventivní programy se *zidovudinem* u gravidních HIV pozitivních žen byly zavedeny již v roce 1994 ve všech zemích s vyspělým zdravotnictvím. Díky obrovskému pokroku v oblastech základního výzkumu došlo postupně k většímu porozumění kinetiky replikace HIV, a tím i k identifikování míst, kde lze zasáhnout účinnou terapií (obrázek 1) – inhibicí enzymu reverzní transkriptázy (RT), virových proteáz či integrázy a zabráněním vstupu viru do buňky. Na základě těchto poznatků se podařilo podstatně rozšířit terapeutické spektrum o nové protiretrovirové léky.

Vedle nukleosidových (NRTI) a nenukleosidových (NNRTI) inhibitorů reverzní transkriptázy vstoupily na terapeutickou scénu v roce 1995 proteázové inhibitory (PI). Dalším důležitým výsledkem výzkumu bylo zji-

tění, že účinnost těchto léků lze monitorovat pomocí virové nálože RNA HIV (z angl. Viral Load – VL) v krvi pacienta. Následné klinické studie jasně prokázaly, že kombinace antiretrovirotik je daleko účinnější

Obrázek 1. Replikační cyklus viru HIV s vyznačenými místy terapeutického působení



a úspěšnější než monoterapie (11). Od roku 1996 je standardním léčebným postupem trojkombinační léčba HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy). V indikovaných případech (polyrezistence, selhání terapie, záchranná terapie) jsou používány i více-kombinační režimy (MEGAHAART). Vedle dalšího vývoje léků již ve známých skupinách se uvažuje o zintenzivnění HAART pomocí imunoterapie (např. interleukin-2, interferon- α , faktor stimulující kolonie granulocytů, aj.) či některých onkologických léků (např. cytostatikum hydroxyurea). V současné době je často používáno označení cART (Combina-tive Antiretroviral Therapy). Terapeutickým cílem by měla být dlouhodobá kontinuální inhibice replikace HIV v cílových CD4+T lymfocytech. Pokles virémie snižuje destrukční vliv na CD4+ buňky a následně vede k jejich kvantitativní i kvalitativní obnově. Tím se postupně zvyšuje imunologická kompetence HIV-pozitivních osob a snižuje pravděpodobnost výskytu oportunních infekcí. Správně zvolená léčba vede v poměrně krátké době (přibližně do 3 měsíců) k významnému poklesu VL a zvýšení absolutních i relativních počtů periferních CD4+ lymfocytů. Každá skupina antiretrovirových léků má ale i celou řadu vedlejších nežádoucích účinků (tabulky 1, 2, 3). Téměř všechny látky, které jsou schopny blokovat replikaci viru, zároveň významně zasahují do metabolismu hostitelské buňky a ART často navozuje i nežádoucí změny nejen akutního rázu, ale může mít i významný vliv na rozvoj závažných metabolických a antropometrických změn (8). Zásadním faktorem podílejícím se na úspěšnosti farmakoterapie HIV infekce je vysoký stupeň adherence pacienta. Pacient, který

je přesvědčen o účinnosti léčebného postupu a který užívá léky přesně podle návodu, sám si léčbu nevy-sazuje či nepřerušuje, si zajistí maximální účinnost terapie a oddálení vzniku rezistence. Vyžadovaná adherence pro úspěšnou léčbu by neměla poklesnout pod 95 % – což v praxi znamená vynechání 1 dávky léku maximálně 1x za 3 týdny. Kontrolu adherence můžeme provést monitorací hladin antiretrovirotik v séru nebo v moči (9).

Léčivé přípravky používané při antiretrovirové terapii

Antiretrovirová léčiva můžeme rozdělit v současnosti do 4 skupin:

1. Nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy – NRTI
2. Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy – NNRTI
3. Proteázové inhibitory – PI
4. Inhibitory fúze – FI

Nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy – NRTI (tabulka 1)

NRTI jsou významnou součástí většiny terapeutických režimů, zasahují do replikace HIV inhibicí enzymu reverzní transkriptázy (RT), kterou blokují přeměnu virové RNA ve funkční molekulu DNA. Prvním antiretrovirovým lékem zavedeným do terapeutické praxe byl tymidinový analog zidovudin (1987) a v průběhu devadesátých let byly vyvinuty další. V roce 2001 bylo schváleno klinické použití nukleotidového inhibi-

toru RT – *tenofoviru* (Viread). Objevitelem účinné látky je český vědec prof. RNDr. Holý, DrSc. z Akademie věd ČR. V r. 2003 schvaluje FDA další lék *emtricitabin* (Emtriva), který také pochází z „dílny“ prof. Holého. NRTI působí i kompetitivně, mohou se vzájemně kombinovat, eliminují se hlavně renální exkrecí, takže interakce s jinými léčivy nejsou časté. Z nežádoucích účinků stojí v popředí jejich mitochondriální toxicita, častá je anémie, hepatotoxicita, nefrotoxicita, laktátová acidóza/steatóza, gastrointestinální obtíže, pankreatitida, exantémy a v průběhu let se mohou objevit i významné metabolické změny – zejména u NRTI tymidinového typu. Velmi nepříjemným zjištěním byl průkaz vysokého stupně zkřížené rezistence v této skupině, proto se v současnosti nedoporučuje kombinace pouze 3 NRTI.

Ve vývoji je řada nových komponent (13), nejvíce poznatků je zatím o *elvucitabinu* a *amdoxoviru*. *Elvucitabin* (L-Fd4c) má i signifikantní účinek vůči viru hepatitidy B (HBV). V časném klinickém zkoušení byla limitující suprese kostní dřene. Plánuje se jeho použití především u pacientů terapeuticky naivních, ale není vyloučené i zařazení *elvucitabinu* do léčebného programu pacientů se zkušeností s ART. Pravděpodobné bude i využití léku u koincidence infekcí HIV a HBV (podobně jako v současnosti u lamivudinu či adefoviru). *Amdoxovir* (DAPD) je nový dioxalane purinový analog, který je aktivní vůči HIV i HBV. Jeho vývoj není ještě zcela jasný, stejně jako u AVX 754, který sice projevuje antivirovou aktivitu, ale teprve budoucnost a vyhodnocení zkoušek ukáže, jaké bude jeho místo.

Tabulka 1. Nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy – NRTI

Generikum Zkratka Název speciality	Hlavní nežádoucí účinky	Poznámka
Abacavir ABC ZIAGEN	hypersenzitivní reakce až v 5 % (zvýšené riziko u nosičů alely HLA-B*5701)	opakované nasazení léčby po alergických projevech může ohrozit život!
Didanosin ddl VIDEX EC	pankreatitida (6 %) periferní neuropatie průjem, nauzea cefalea	bez potravního omezení
Emtricitabin FTC EMTRIVA	průjem, nauzea cefalea hyperpigmentace dlaní, plosek a nehtů	bez potravního omezení
Lamivudin 3TC EPIVIR	cefalea únava	bez potravního omezení
Stavudin d4T ZERIT	periferní neuropatie pankreatitida nauzea, zvracení, průjem elevace aminotransferáz	vyšší riziko lipodystrofie
Tenofovir TDF VIREAD	nauzea, průjem, zvracení renální insuficience	interakce s ddl a atazanavirem, kontroly renálních funkcí
Zidovudin (azidothymidin) ZDV, AZT RETROVIR	anémie, neutropenie myopatie xerostomie	

Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy – NNRTI (tabulka 2)

NNRTI se váží přímo k RT v blízkosti nukleosidu. Mají tedy jiný způsob účinku, který umožňuje kombinaci s NRTI a snižuje pravděpodobnost rozvoje rezistence. Kombinace s NRTI vede k vysoké supresi replikace viru, proto je doporučována jako první volba u HIV terapeuticky naivních pacientů. Mezi NNRTI vzniká často zkřížená rezistence. Jsou metabolizovány v játrech, takže je třeba při jejich použití myslet na interakci s jinými léky, které jsou metabolizovány přes cytochrom P450. NNRTI nepůsobí na HIV-2. Z vedlejších účinků stojí v popředí exantémy, psychické změny, hepatopatie a při dlouhodobějším podávání zasahují i do metabolismu hostitelského organismu. Ve vývoji je opět celá řada nových komponent. Velmi slibný se zatím na podkladě dat z in vitro i in vivo studií jeví *etravirine* (TMC 125). Data prokazují vysokou aktivitu vůči divokému typu HIV-1 a NNRTI rezistentním variantám viru. Lék má i dobrý a bezpečný počáteční profil, nepříjemným nežádoucím účinkem je častý výskyt exantému. Bude pravděpodobně významnou složkou v záchranné

Tabulka 2. Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy – NNRTI

Generikum Zkratka Název speciality	Hlavní nežádoucí účinky	Poznámka
Efavirenz EFV STOCRIN	vertigo, „živé sny“, nespavost, zmatenost exantém	podávat těsně před spánkem, většinou příznaky do 1 měsíce vymizí kontraindikován u gravidních žen, neúčinný u HIV-2 a HIV-1 subtyp O
Nevirapin NVP VIRAMUNE	exantém až u 37 % hepatitida, jaterní selhání – častěji u žen a při chronických hepatopatiích	nasazení podle počtu CD4 neúčinný u HIV-2 a HIV-1 subtyp O

Tabulka 3. Inhibitory proteáz – PI

Generikum Zkratka Název speciality	Hlavní nežádoucí účinky	Poznámka
Atazanavir ATV REYATAZ	nepřímá hyperbilirubinémie změny na EKG	neovlivňuje hladiny lipidů neužívat s inhibitory protonové pumpy
Fosamprenavir FPV Telzir	exantém průjemy	bez potravního omezení
Nelfinavir NFV VIRACEPT	časté průjemy – až u 20 % osob	užívat s jídlem
Indinavir IDV CRIVAN	nefrolitiáza krystalurie intersticiální nefritida abnormity nehtů, suchá kůže, alopecie hyperbilirubinémie	přívod tekutin nejméně 1,5l denně pravidelné kontroly moči při kombinaci s EFV či NVP je nutné zvýšit dávky
Lopinavir/ritonavir LPV/r KALETRA	průjem abnormální hladiny lipidů, zvýšení aminotransferáz	při kombinaci s EFV či NVP je nutné zvýšit dávky
Saquinavir SQV INVIRASE	nauzea, bolesti břicha, průjem cefalea	
Tipranavir TPV APTIVUS	nauzea, zvracení exantémy (ženy) hepatitida, lipémie	užívat s jídlem, obsahuje sulfonamid – pozor u alergiků!

terapii (5). TMC 278 je dalším novým NNRTI, zatím probíhají studie. Předpokládá se dobrá účinnost na rezistentní varianty viru.

Proteázové inhibitory – PI (tabulka 3)

PI blokují kompletaci a maturaci nové virové částice. Vzniklý nekompletní virus je neinfekční. První proteázové inhibitory byly uvedeny do běžného klinického použití v roce 1996 a již o rok později klinici zaznamenávají významný pokles mortality v důsledku podstatného zpomalení rozvoje onemocnění a tím i výskytu smrtelných oportunních infekcí. V současné době jsou některé PI zařazovány i do terapeutických režimů první volby (např. *lopinavir/r* – Kaletra). PI jsou blokátory izoformy CYP3A4 cytochromu P450, takže mají vysoký potenciál pro interakce s jinými léky, které jsou metabolizovány obdobnou cestou. Účinnost PI je zvyšována kombinací s nízkými dávkami *ritonaviru* (booster efekt). Vedlejší nežádoucí účinky jsou četné (tabulka 3), zvýšenou pozornost při jejich podávání je třeba věnovat především hemofilikům, u kterých mohou zvýšit výskyt krvácivých projevů. Všechny PI významně zasahují do metabolismu hostitelské buňky

a jejich dlouhodobé užívání může vést k nejrůznějším metabolickým a antropometrickým změnám. Je velmi pravděpodobné, že v důsledku vysoké hladiny lipémie se může zvýšit i riziko nežádoucích kardiovaskulárních změn (7). Mezi nové proteázové inhibitory tzv. **PI II. generace** je řazen *tipranavir* (Aptivus), v kombinaci s *ritonavirem* je doporučován u pacientů, kteří mají již dlouhodobou zkušenost s HAART nebo u nichž je zjištěna multirezistence k PI. Bohužel v současnosti je jeho úhrada pojišťovnami nedostatečná, takže jeho podávání je u nás omezené. Nepříznivým vedlejším účinkem je kožní rash, nedoporučuje se u pacientů s koinfekcí hepatitid. *Darunavir* (Prezista, TMC 114) je rovněž indikován v kombinaci s *ritonavirem* u pacientů, jejichž HIV infekce již neodpovídá na léčbu jinými antiretrovirovými léky pro multirezistenci, je také řazen mezi léčiva „záchranné terapie“. Výsledky studií in vitro potvrdily relativně vysokou odolnost ke vzniku rezistence. Z vedlejších účinků jsou popisovány průjem, bolesti břicha, nauzea, laboratorně zvýšení jaterních enzymů, amylázy a zvýšení lipidů. *Brecanavir* (GW 640385) je ve fázi zkoušení. V časných studiích in vitro byla prokázána 10–100x vyšší účinnost než

u PI první generace. Byl signifikantně účinný proti kmenům HIV, které jsou multirezistentní k ostatním PI. Bude proto také určen především k terapii pacientů se selháním HAART. Podává se 2x denně s *ritonavirem* (300 mg/100 mg). Nepříjemným vedlejším účinkem jsou dyspeptické obtíže a únava, laboratorně bylo zaznamenáno zvýšení kreatininkinázy a jaterních enzymů, hypertriglyceridémie. Vzhledem k vysoké účinnosti probíhají další studie, které by měly objasnit eventuelní použití *brecanaviru* v iniciační terapii či jeho použití u pacientů PI naivních. Zkouší se kombinace se 2 NRTI (např. *didanosin*, *lamivudin*, *zidovudin*, *stavudin*, *emtricitabin*). Ve vývoji je opět celá řada dalších komponent.

Inhibitory fúze – FI

Enfuvirtid – Fuzeon, peptid T-20, je zatím jediným zástupcem nové skupiny chemoterapeutik, která svoji vazbou na virový glykoprotein gp 41 zabrání fúzi virové RNA do cílové hostitelské buňky. Je jediným antiretrovirovým léčivem, které vyžaduje podkožní aplikaci vzhledem ke své nestabilitě v gastrointestinálním traktu. Velmi nepříjemným nežádoucím účinkem jsou bolestivé infiltráty v místě aplikace při chybně provedeném podání. Mohou se objevit i zánehy horních cest dýchacích, event. i pneumonie. Je zařazen do kategorie záchranných léků, podává se pouze pacientům s významnou multirezistencí, kde nelze sestavit účinný terapeutický program z běžných antiretrovirotik.

Inhibitory vstupu

Vstup HIV-1 do cílové buňky je první fází replikačního cyklu viru. Vývoj inhibitorů vstupu představuje novou skupinu chemicky odlišných komponent, jejichž cílem jsou proteiny a receptory buněk hostitele (6). Většina kmenů HIV-1 používá ke vstupu do buňky koreceptor CCR5. Jde o vícestupňový proces, který zahrnuje interakci virového obalového proteinu se specifickým receptorem hostitelské buňky. Důležitou úlohu zde hraje zřejmě i genotyp HIV. *Aplaviroc*, *maraviroc* a *vicriviroc* jsou nízkomolekulární inhibitory CCR5, které jsou vysoce účinné in vitro proti širokému počtu kmenů HIV-1 všech dosud známých subtypů. Nejsou účinné proti virům, které využívají receptor CXCR4 pro vstup do CD4+ T buněk. In vitro nebyl popsán antagonismus s ostatními antiretrovirovými léky, in vitro zjištěná synergie s *enfuvirtidem* by jistě významně rozšířila možnost záchranné terapie. *Maraviroc* by v nejbližší době měl být zařazen do současného terapeutického spektra. *Vicriviroc* byl v některých případech spojován s výskytem lymfomu. Klinické studie nyní pokračují s použitím nižších dávek. *CCR5 inhibitory „mikrobicidy“* jsou určeny jako účinné agens pro prevenci HIV transmise na úrovni vaginální nebo rektální sliznice. Měly by být

aplikovány lokálně. Prozatímni výsledky studií jsou zatím slibné. Vývoj dalších inhibitorů vstupu HIV do hostitelské buňky je v počátcích, vyžádá si ještě řadu náročných studií.

Integrázové inhibitory

Integráza je enzym, který integruje dvouvláknovou virovou DNA do DNA hostitelského chromozomu. *Raltegravir* (Isentress) (3) je prvním lékem této skupiny, který byl uveden do klinické praxe a velmi pravděpodobně bude záhy dostupný i pro naše AIDS centra. Na základě klinických studií byla potvrzena vysoká aktivita proti HIV u multirezistentních pacientů. Neočekává se ani zkřížená rezistence s ostatními antiretrovirovými třídami. Je určen pro „záchrannou léčbu“. Významné nežádoucí účinky zatím nebyly zaznamenány, ojediněle jsou uvedeny bolesti hlavy, nauzea a průjem. Do „záchranné terapie“ bude zařazen i druhý integrázový inhibitor GS-9137 (JTK-303), u kterého byla potvrzena dobrá snášenlivost a synergie s ostatními antiretrovirovými léky.

Inhibitory maturace

Bevirimat (PA – 457) je první v této nové třídě antiretrovirových léků. Zkouší se u naivních pacientů i u pacientů s dlouhou léčebnou zkušeností. Tento lék zasahuje do průběhu tvorby gag proteinu inhibicí konverze kapsidového prekurzoru (p25) na zralý kapsidový protein (p24). Výsledkem je defektní jádrová kondenzace a uvolnění neinfekčních virových partikulí z HIV-1 infikovaných buněk a tím zablokování šíření infekce do nových hostitelských buněk. Vzhledem k novému mechanismu účinku se očekává, že tento lék bude účinný i proti multirezistentním variantám viru (5).

Terapeutické antiretrovirové programy

Dle výsledků mnoha studií byla ve světě vytvořena celá řada doporučených postupů pro antiretrovirovou léčbu HIV infekce: nejvíce jsou používány terapeutické postupy dle WHO či evropská a americká doporučení (1, 4). V ČR jsou platné doporučené postupy vytvořené „Terapeutickou skupinou Národní komise pro řešení problematiky HIV/AIDS v ČR“, které vycházejí nejen z výše uvedených doporučení, ale i z vlastních zkušeností vedoucích lékařů AIDS center v ČR (10). Otázka zahájení antiretrovirové léčby u symptomatických HIV+ pacientů je stále diskutována. Je lépe zahájit časně, kdy pacient nemá žádné problémy, a v průběhu terapie se dříve setkat s nežádoucími účinky a postupným nárůstem rezistence, či vyčkat a riskovat vysokou replikací viru? Zahájení ART je indikováno vždy:

a) při HIV symptomatickém onemocnění, včetně akutního retrovirového syndromu,

- b) při významném zhoršení imunologických parametrů (pokles CD4+ lymfocytů pod 350 bb/mm³) nebo při vzestupu virové nálože (RNA HIV nad 100 000/ml plazmy),
- c) u HIV+ gravidních žen od 14. týdne gravidity a u jejich novorozenců po dobu 6 týdnů (v případě přítomnosti DNA HIV v krvi novorozence se pokračuje v ART a v profylaxi pneumocystové pneumonie, u ostatních se terapie ukončuje a dítě se sleduje do 18 měsíců) a
- d) při postexpoziciční profylaxi (jestliže HIV- negativní osoba byla vystavena významné expozici infekčního biologického materiálu od HIV+ osoby).

Volba kombinace antiretrovirových léků vychází z individuální situace u konkrétního pacienta a vždy musí být současně brána v úvahu možná interakce s jinými léky. V současnosti máme k dispozici 25 léčivých přípravků, které umožňují několik tisíc teoretických trojkombinací, ale samozřejmě ne všechny jsou prakticky použitelné.

Za optimální režim je dnes považována kombinace 3 aktivních léků, obvykle 2 NRTI + 1 NNRTI nebo 2 NRTI + PI. Pro vysoký stupeň adherence nemocných má zásadní význam jednoduché dávkování, pokud možno nejvýše 2x denně, a co nejnižší počet tablet během dne. U řady antiretrovirových léků se podařilo zvýšit množství účinných látek v 1 tbl. (např. *lamivudin* 300 mg, *efavirenz* 600 mg, *stavudin* 40 mg apod.) a prodloužení biologického poločasu, což umožnilo podávání léků v jediné denní dávce (např. *tenofovir*, *efavirenz*, *emtricitabin*). Ke zlepšení adherence významně přispěla i kombinace více účinných látek v jedné tabletě (*abacavir + lamivudin + zidovudin* = Trizivir, *zidovudin + lamivudin* = Combivir, *lopinavir + ritonavir* = Kaletra, *emtricitabin + tenofovir* = Truvada, *abacavir + lamivudin* = Kivexa, *emtricitabin + tenofovir + efavirenz* = Atripla).

Pokud je u daného nemocného prokázána opakovaně VL > 400/ml, je nutno myslet na virologické selhání terapie. Nově sestavený terapeutický režim musí pak samozřejmě respektovat případné mutace vyřazující z léčebného použití jednotlivá léčiva a někdy i celé skupiny léků. Při zjištění toxicity je nutná výměna léčiva za lék pokud možno stejné skupiny, ale bez obdobných vedlejších účinků. Častý výskyt průjmů (hlavně po PI) je nutno řešit úpravou dietního režimu, je doporučována dieta s vlákninami a event. *loperamid*. Při podávání statinů v kombinaci s potencionálními PI může dojít ke zvýšení hladiny statinů, a je tedy nutné klinické i laboratorní sledování zaměřené na možnost rozvoje rhabdomyolýzy, event. může hrozit až renální insuficience. Při hypercholesterolemii lze použít jen *pravastatin* a *atorvastatin*. Je nutné kontrolovat i užívání jiných léků, které mohou ovlivnit vstřebávání antiretrovirotik (antacida, inhibitory proto-

nové pumpy apod.) a tím se podílet na poddávkování. Podobně mohou působit i některé přírodní extrakty (třezalka).

Cíle současné antiretrovirové terapie

Virologickým cílem antiretrovirové terapie je maximální redukce virové nálože po co možná nejdelší dobu, což v důsledku vede k zastavení či alespoň zpomalení progresu onemocnění a pomáhá zabránit nebo alespoň oddálit rozvoj rezistence.

Cílem imunologickým je kvalitativní a kvantitativní rekonstituce imunitního profilu pacienta, čímž se daří oddálit výskyt oportunních infekcí, které byly a dodnes jsou při selhání terapie jednou z hlavních příčin morbidit a mortality HIV/AIDS pacientů (12). Významným **klinickým cílem** ART je plnohodnotné prodloužení kvalitního života nemocného. Je třeba zavčas rádně zhodnotit, kdy ART přestává být pro pacienta prospěšná, a stává se naopak zatěžující. Pak je vhodné ART ukončit a přejít pouze na profylaktické režimy k zabránění vzniku oportunních infekcí. **Cílem epidemiologickým** je redukce a prevence další HIV transmise. Základní profylaktický režim, který vede k významnému omezení vertikálního přenosu HIV pomocí zidovudinu, patří k největším úspěchům antiretrovirové terapie.

Závěr

Je třeba si uvědomit, že HAART má i své vážné nedostatky a stále častěji se setkáváme a budeme se setkávat s nejrůznějšími problémy, které jsou spojené s dlouhodobým podáváním antiretrovirotik. Bude se zvyšovat výskyt závažných nežádoucích účinků ART, bude narůstat rezistence HIV k jednotlivým antiretrovirotikům i k celým skupinám a pravděpodobně se u některých pacientů nepodaří dosáhnout účinné hladiny antiretrovirotika. Velkým problémem je i bude vysoká cena této léčby. **Základním a nejpodstatnějším úskalím HAART – i přes stále zařazování nových, stále účinnějších léčebných přípravků – zůstává především nemožnost kompletní eliminace viru z organismu. Kauzální lék na HIV infekci neexistuje, HIV infekci dovedeme sice léčit, ale ne vyléčit.** Výchozí a preventivní programy by měly být i nadále prioritou.

Literatura u autorky

a na www.solen.cz

doc. MUDr. Marie Staňková, CSc.

AIDS centrum FN Na Bulovce, III. klinika infekčních a tropických nemocí 1. LF UK
Budínova 2, 180 81 Praha 8
e-mail: stankovm@fnb.cz

Literatura

1. Clinical Protocols for the WHO European region: HIV/AIDS treatment and Care. 2007.
 2. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331: 1173–1180.
 3. Croxtall JD, Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Raltegravir. *Drugs* 2008; 68(1): 131-138.
 4. Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. May 6, 2006. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>, Accessed June 22, 2006.
 5. Eron JJ. Novel Antiretroviral Agents. In: HIV/AIDS Annual Update 2008 edited by Seeskin E.P. et al. Publisher by Clinical Care Options HIV 2008.
 6. Kuritzkes DR. Progress of entry inhibitors: Where are we now and where are we going. 26-45. In HIV/AIDS Annual update 2006 edited by Phair JP, Poppa A, King E. Published by Clinical Care Options HIV 2006.
 7. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A et al. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003; 17: 2479-2486.
 8. McDermott AY, Terrin N, Wanke C, et al. CD4+ cell count, viral load, and highly active antiretroviral therapy use are independent predictors of body composition alterations in HIV-infected adults: a longitudinal study. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1662-1670.
 9. Sedláček D, Stehlík P, Stožický F. Příspěvek ke kontrole adherence léčby antiretrovirovými přípravky. *Klin Mikrobiol Inf. Lék* 2001; 7(3): 80-82.
 10. Sedláček D, Staňková M, Machala L. et al. Komplexní postup antiretrovirové léčby osob infikovaných virem lidské imunodeficiency (HIV) v České republice. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2007; 13(1): 28-34.
 11. Staňková M, Skokanová V. Problematika HIV/AIDS – ohlednutí a perspektivy. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2004; 10: 56-60.
 12. Staňková M. Změna klinického obrazu HIV infekce při současných možnostech HAART. *Trendy v medicíně* 2001; 3(2): 17-20.
 13. Staňková M, Skokanová V. Historie a perspektivy antiretrovirové terapie infekce HIV/AIDS. *Remedia* 2007; 17(2): 175-180.
1. Literatura