

HIV Infection: Current Treatment Options



SNOPKOVÁ, S., HAVLÍČKOVÁ, K., POLÁK, P., HUSA, P.

Department of Infectious Diseases, University Hospital and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

Citation: Snopková, S., Havlíčková, K., Polák, P., Husa, P. (2011). Aktuální možnosti léčby HIV infekce. *Adiktologie*, (11)3, 172–178.

SUMMARY: *Twenty-nine virostatics with antiretroviral activity, divided into several groups, are currently available for clinical practice in the treatment of HIV/AIDS. The individual drugs inhibit different sites of the HIV replication cycle or target certain receptors on host cells. The current treatment regimen, with a combination of antiretrovirals, consists of at least three drugs from at least two different groups. The strategy of combination regimens has achieved profound viral suppression and subsequent recovery of immunological functions. This has led to an extraordinary reduction in morbidity and mortality and a fundamental change in the disease prognosis. The patient's adherence to treatment and compliance are absolute necessities for successful treatment. This is a particular problem in relation to drug users and patients with the HIV/hepatitis C virus (HCV) or HIV/hepatitis B virus (HBV) co-infections. Such conditions may make the HIV treatment much more complicated because of possible interactions, side effects, and/or toxicity. Significantly, the effect of properly managed and maintained antiretroviral therapy is perfectly comparable to the effect achieved in other patient groups. Despite the number of difficulties and problems associated with the treatment of HIV/AIDS, the studies that have been performed thus far provide grounds for two obvious conclusions applicable to each and every patient: 1) The early initiation of HAART (highly active antiretroviral therapy) leads to the restoration and regeneration of the immune system, with the consequent benefits for the functioning of all the tissues and organs, and 2) The tendency to initiate HAART at the earliest stage possible, when the number of cells infected with HIV is minimal, rather than at the stage of immunodeficiency being actually present.*

KEY WORDS: HAART – ADDICTIVE SUBSTANCES – HIV/HCV CO-INFECTION – HIV/HBV CO-INFECTION – SIDE-EFFECTS

Submitted: 29 / JULY / 2011

Accepted: 11 / OCTOBER / 2011

Address for correspondence: Svatava Snopková, M.D., Ph.D. / svatava.snopkova@fnbrno.cz / Department of Infectious Diseases, Brno University Hospital, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic

Aktuální možnosti léčby HIV infekce



SNOPKOVÁ, S., HAVLÍČKOVÁ, K., POLÁK, P., HUSA, P.

Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty a FN Brno, pracoviště Bohunice

Citace: Snopková, S., Havlíčková, K., Polák, P., Husa, P. (2011). Aktuální možnosti léčby HIV infekce. *Adiktologie*, (11)3, 172–178.

SOUHRN: Pro klinickou praxi v léčbě onemocnění HIV je v současné době k dispozici 29 virostatik s antiretrovirovou aktivitou několika skupin. Jednotlivá léčiva blokuji různá místa replikačního cyklu HIV nebo některé receptory hostitelských cílových buněk. HAART (vysoce aktivní antiretrovirová terapie) znamená, že se v aktuálním léčebném režimu pacienta kombinují vždy nejméně 3 virostatika nejméně 2 různých skupin. Strategii kombinovaných léčebných režimů se podařilo dosáhnout hluboké virové suprese a následné regenerace imunologických funkcí, což vedlo k mimořádnému snížení morbidit a mortality a zásadní změně prognózy nemoci. Absolutní podmínkou úspěšnosti terapie je přesné dodržování léčebného režimu, pacientova adherence k léčbě a compliance. Tento nezastupitelný axiom bývá problémem zejména u některých skupin pacientů, například u uživatelů návykových látek či při koinfekci HIV/hepatitis C virus (HCV) nebo HIV/hepatitis B virus (HBV). Samotná léčba HIV bývá mnohem komplikovanější pro možné interakce, vedlejší účinky či toxicitu. Běžné je naprosté nepochopení rizik, dopadu a výhod antiretrovirové léčby těmito skupinami pacientů. Zmíněné faktory významně snižují adherence k léčbě. Efekt řádně vedené a dodržované antiretrovirové terapie je přitom zcela srovnatelný s efektem u ostatních skupin pacientů. Přes mnohá úskalí a problémy spojené s léčbou HIV/AIDS vyplývají z dosavadních studií dva jednoznačné závěry pro všechny pacienty bez rozdílu: 1) včasné zahájení HAART vede k restauraci a regeneraci imunitního systému s následným benefitem pro funkci všech tkání a orgánů, 2) tendence k co nejčasnějšímu zahájení HAART, kdy počet buněk infikovaných HIV je co nejnižší, nikoli až ve fázi reálně přítomného imunodeficitu.

KLÍČOVÁ SLOVA: HAART – NÁVYKOVÉ LÁTKY – KOINFEKCE HIV/HCV – KOINFEKCE HIV/HBV – NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Došlo do redakce: 29 / ČERVENEC / 2011

Přijato k tisku: 11 / ŘÍJEN / 2011

Korespondenční adresa: MUDr. Svatava Snopková, Ph.D. / svatava.snopkova@fnbrno.cz / Klinika infekčních chorob FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

● 1 ÚVOD

Infekce virem lidského imunodeficitu (human immunodeficiency virus – HIV) se stala od svého prvního rozpoznání v pouhém následném desetiletí pandemií postihující miliony mužů, žen a dětí všech kontinentů. V krátké době byly objasněny epidemiologické souvislosti a otevřeny možnosti k zavedení příslušných protiepidemických opatření. Během následujících necelých 5 let byla rozpoznána etiologie nákazy, vypracována sérologická diagnostika, byly zjištěny první možnosti terapeutického zásahu (Staňková et al., 2004).

V letošním roce uplyne 28 let od průkazu HIV jako etiologického agens syndromu získaného imunodeficitu (acquired immunodeficiency syndrome – AIDS). V říjnu 2008 získali francouzští vědci Luc Montagnier a Françoise Barré-Sinoussi za identifikaci tohoto agens Nobelovu cenu za medicínu.

● 2 PREHAART OBDOBÍ

V osmdesátých letech a v první polovině devadesátých let minulého století umírala většina postižených HIV během několika málo let po stanovení diagnózy (Lohse et al., 2007).

Obrovská exploze nové pandemie vedla velmi naléhavě k potřebě účinných léků. Klíčem k vývoji možných léčiv s antiretrovirovou aktivitou je odhalení a prozkoumání životního cyklu HIV. Životní cyklus viru se proto stal jedním z nejintenzivněji studovaných biologických dějů v posledních třiceti letech. Následoval dramatický vývoj antiretrovirových (AR) chemoterapeutik, který je naprosto ojedinělý v historii medicíny.

V roce 1987 byl do klinické praxe zaveden první lék s antiretrovirovou aktivitou ze skupiny nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy – zidovudin. Během první poloviny devadesátých let minulého století bylo schváleno několik dalších léčiv z této skupiny. Léčiva se používala v monoterapii nebo dvojkombinaci. Tento způsob léčby vedl velmi rychle ke vzniku virové rezistence a sekundárních nežádoucích účinků. Faktická doba a kvalita života pacientů s onemocněním HIV/AIDS se významně nezměnila.

● 3 HAART OBDOBÍ

Na Celosvětové konferenci o AIDS ve Vancouveru v červnu roku 1996 byla poprvé v oficiálních studiích prezentována nová skupina léčiv – proteázové inhibitory – a objevil se termín vysoce aktivní antiretrovirová terapie (highly active antiretroviral therapy – HAART), pro kterou se v poslední době preferuje označení kombinovaná antiretrovirová terapie (combination antiretroviral therapy – cART) (Hammer et al., 2006). Zavedení proteázových inhibitorů znamenalo absolutní revoluci v dosavadní léčbě HIV/AIDS. Jejich zastoupení v kombinaci se stávajícími nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy vedlo k poklesu virémie – počtu kopií viru HIV-1 ribonukleové kyseliny (RNA) v periferní

krvi pod hladinu detekovatelnosti. HAART znamená, že v aktuálním léčebném režimu pacienta se kombinují vždy nejméně 3 virostatika s antiretrovirovou aktivitou nejméně ze 2 různých skupin. Z hlediska moderní farmakoterapie je jiný způsob léčby (monoterapie, dvojkombinace) již neakceptovatelný.

Strategií kombinovaných léčebných režimů se podařilo dosáhnout hluboké virové suprese a následné regenerace imunologických funkcí, což vedlo k mimořádnému snížení morbidity, mortality a zásadní změně prognózy nemoci. Náležitě léčené onemocnění HIV/AIDS je dnes považováno za typicky chronickou chorobu, která se vyvíjí řadu desítek let. Před érou HAART byl medián přežití mladých infikovaných lidí po stanovení diagnózy 7 let, zatímco v současnosti dosahuje nejméně 35 let (Lohse et al., 2007).

Od roku 1983, kdy byl HIV identifikován, došlo k obrovskému pokroku v oblasti základního výzkumu a k většímu porozumění kinetiky replikace viru, tím i k identifikování míst, kde lze zasáhnout účinnou terapií – zabráněním vstupu viru do buňky a jeho fúzi, inhibicí enzymů reverzní transkriptázy, integrázy, virových proteáz a zablokováním maturace viru (Staňková et al., 2008).

Jednotlivá léčiva blokují různá místa replikačního cyklu HIV nebo některé receptory hostitelských cílových buněk. Pro klinickou praxi je v současné době k dispozici 29 virostatik s AR aktivitou následujících skupin: nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy HIV (nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor – NRTI), nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy HIV (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor – NNRTI), inhibitory HIV integrázy (integrase inhibitor – II), inhibitory HIV proteázy (protease inhibitor – PI) a inhibitory vstupu (entry inhibitor – EI), mezi které patří inhibitory fúze a antagonisté chemokinových koreceptorů CCR5 a CXCR4 (Sedláček, 2008). Přehled léčiv s antiretrovirovou aktivitou uvádí *tabulka 1*.

● 4 NUKLEOSIDOVÉ/NUKLEOTIDOVÉ INHIBITORY REVERZNÍ TRANSKRIPTÁZY, NUKLEOSIDOVÁ/NUKLEOTIDOVÁ ANALOGA

Principem účinku inhibitorů nukleosidového typu je, že jako falešné prekurzory kompetují s fyziologickými nukleosidy. Místo přirozených nukleosidů – adenosinu, guanosinu, cytidinu a tymidinu – jsou reverzní transkriptáze (RT) předloženy báze „falešné“ – léky, které se sice do vznikajícího řetězce deoxyribonukleové kyseliny (DNA) inkorporují, ale zastaví jeho prodlužování a tím zablokují vznik funkční molekuly DNA (Konvalinka et al., 2001).

Prvním lékem tohoto typu a prvním antiretrovirovým lékem vůbec byl zidovudin. Další byly vyvinuty v 90. letech 20. století.

Nukleosidová analoga jsou silnými inhibitory HIV replikace a jsou významnou součástí většiny léčebných reži-

Tabulka 1 / Table 1

Přehled léčiv s antiretrovirovou aktivitou
Summary of medications with antiretroviral activity

NRTI	NNRTI	PI	II	EI
zidovudin, Retrovir [®]	nevirapin, Viramune [®]	saquinavir, Invirase [®]	raltegravir, Isentress [®]	FI: enfuvirtid, Fuzeon [®]
didanosin, Videx [®]	efavirenz, Stocrin [®] , Sustiva [®]	ritonavir, Norvir [®]		Inhibitor koreceptorů CCR5: maravirok, Celsentri [®]
zalcitabin, Hivid [®]		indinavir, Crixivan [®]		
stavudin, Zerit [®]	etravirin, Intelence [®]	nelfinavir, Viracept [®]		
lamivudin, Epivir [®]		lopinavir/ritonavir, Kaletra [®]		
abacavir, Ziagen [®]		atazanavir, Reyataz [®]		
zidovudin + lamivudin, Combivir [®]		tipranavir, Aptivus [®]		
zidovudin + lamivudin + abacavir, Trizivir [®]		fosamprenavir, Telzir [®]		
tenofovir, Viread [®]		darunavir, Prezista [®]		
emtricitabin, Emtriva [®]				
abacavir + lamivudin, Kivexa [®]				
tenofovir + emtricitabin, Truvada [®]				
tenofovir + emtricitabin + efavirenz, Atripla [®]				

mů. Různé vzájemné kombinace umožnily snížit jejich dávku a tím také snížit výskyt nežádoucích účinků (myelotoxicita, hepatotoxicita, laktátová acidóza, polyneuropatie, pankreatitida, gastrointestinální potíže atd.). Nukleosidová analoga jsou eliminována hlavně renální exkrecí, takže mají velmi malý potenciál pro interakci s jinými látkami. Časem se zjistilo, že mezi jednotlivými nukleosidovými analogy je vysoký stupeň zkřížené rezistence, takže proto ani původní kombinované režimy nebyly náležitě efektivní (Hoffmann et al., 2010).

● 5 NENUKLEOSIDOVÉ INHIBITORY REVERZNÍ TRANSKRIPTÁZY

Na rozdíl od NRTI se NNRTI váží přímo a ne kompetitivně k reverzní transkriptáze v blízkosti nukleosidu, mimo přímé vazebné místo nukleosid-reverzní transkriptáza. Výsledný komplex RT-NNRTI blokuje aktivitu RT a významně klesá polymerizace nukleotidů. Tento jiný způsob účinku umožňuje při současném podávání s NRTI snížit pravděpodobnost vzniku rezistence.

Přesto, že kombinace NRTI + NNRTI dokáže zajistit vysokou supresi replikace HIV, je mezi jednotlivými NNRTI rovněž obvykle vysoký stupeň zkřížené rezistence. Mimo to jsou metabolizovány jaterními enzymy, takže mají relativně vysoký potenciál pro interakce s jinými léky, které jsou metabolizovány přes cytochrom P450 (Hoffmann et al., 2003).

● 6 PROTEÁZOVÉ INHIBITORY

Nově vzniklé polyproteiny HIV se shromažďují na plazmatické membráně hostitelské buňky, kde vytvářejí novou virovou částici. Při maturaci nových virových částic ven z buňky se uvnitř polyproteinů aktivuje virová proteáza, která štěpí zbytek polyproteinu za vzniku všech strukturálních proteinů a replikačních enzymů viru (včetně reverzní transkriptázy, integrázy a samotné proteázy). Teprve po proteolytickém štěpení získává jádro viru svůj charakteristický tvar a virus je plně infekční. Aktivita virové proteázy je naprosto nezbytná pro virulenci viru (Konvalinka et al., 2001).

První proteázové inhibitory vstoupily do praxe v roce 1996. Již jeden rok po zavedení prvních z nich významně klesla mortalita, dramaticky se snížil počet pacientů, kteří přešli do nejrozvinutější fáze onemocnění, významně se snížila incidence smrtelných oportunních infekcí. Kombinovanými režimy s PI se podařilo snížit virovou replikaci na nedetekovatelnou hodnotu měřenou počtem HIV-1 RNA kopií/ml periferní krve (virémií). Tato významná virová suprese a imunologická stabilizace zabraňuje rychlé destrukci imunitního systému a progresi onemocnění. Ve svém konečném důsledku vede k podstatnému prodloužení kvalitního života pacientů o mnoho let.

Proteázové inhibitory jsou blokátory izoformy CYP3A4 cytochromu P450. Stupeň inhibice tohoto enzymu je u jednotlivých PI různý (ritonavir vykazuje vysoký inhibiční po-

tenciál). Z tohoto důvodu jsou nebezpečné interakce s přípravky, jejichž clearance je vysoce závislá na CYP3A4. Při současném podání takových léčiv může dojít k výskytu závažných, až život ohrožujících stavů (Youle, 2007).

● 7 INTEGRÁZOVÉ INHIBITORY

Třemi klíčovými enzymy v replikačním cyklu HIV jsou reverzní transkriptáza, proteáza a integráza. Integráza začleňuje virovou RNA již ve formě DNA do hostitelského genomu.

První a jediný integrázový inhibitor raltegravir byl zaveden do klinické praxe v roce 2007. Blokuje proces integrace virové DNA. Vzhledem k selektivnímu účinku na virovou integrázu, která se nevyskytuje v lidských buňkách, je výborně tolerován a vedlejší účinky jsou výjimečné. Raltegravir není induktorem ani inhibitorem cytochromu P450. Jeho snášenlivost je zatím vynikající. Problémem může být do budoucna jeho relativně nízká genetická bariéra pro navození rezistence (Hoffmann et al., 2010).

● 8 INHIBITORY VSTUPU

Na rozdíl od předcházejících skupin léčiv s antiretrovirovou aktivitou neinhibují inhibitory vstupu životní cyklus HIV intracelulárně, ale interferují s HIV v nejčasnějších fázích jeho replikace ještě před jeho vstupem do hostitelské buňky. Proto se také předpokládá, že tato skupina léčiv povede k podstatně lepší toleranci a minimální toxicitě.

● 8 / 1 Inhibitory fúze

Zatím jediným zástupcem této nové skupiny antiretrovirových chemoterapeutik je enfuvirtid. Enfuvirtid se extracelulárně kompetitivně váže na část virového glykoproteinu gp 41, proces fúze se zastaví a virová RNA nemůže vstoupit do cílové buňky. Enfuvirtid není inhibitorem žádné izoformy cytochromu P450 a je nestabilní v gastrointestinálním traktu, takže je nutná podkožní aplikace (Machala, 2004).

● 8 / 2 Inhibitory koreceptorů CCR5

Kromě CD4 receptorů využívá virus při svém vstupu do hostitelské buňky chemokinové koreceptory. Nejvýznamnější z nich jsou koreceptory CCR5 a CXCR4. Maravirok je od roku 2009 prvním a rovněž zatím jediným lékem schopným blokovat koreceptor CCR5. Indukuje změnu konformace CCR5, která vede k inhibici vazby mezi virovým povrchovým receptorem gp120 a CD4 receptorem na povrchu hostitelské buňky. Je určen k terapii HIV infikovaných pacientů s CCR5 tropními virovými populacemi (Brumme, 2005). Obecně je velmi dobře snášen. Před jeho nasazením je nutné vyšetření tropismu, které je u nás prováděno pouze v Národní referenční laboratoři pro AIDS v Praze.

● 9 PRINCIPY KOMBINOVANÝCH REŽIMŮ

Základem kombinovaných antiretrovirových režimů jsou NRTI, které jsou doplněny NNRTI, PI nebo II. Nejobvyklej-

ší jsou kombinace dva NRTI a jeden NNRTI nebo dva NRTI a jeden PI nebo II (Riddler et al., 2008).

Přesto, že výše uvedená schémata jsou zatím nejčastější, stále více a naléhavěji se zdůrazňuje nutnost individuálně sestavených léčebných režimů. Zejména nové skupiny AR léčiv přinášejí zásadní změny do moderní léčby HIV/AIDS a je evidentní zřetelný trend k odklonu od režimů striktně založených na NRTI (Hoffmann et al., 2010).

Absolutní podmínkou úspěšnosti terapie je přesné dodržování léčebného režimu, pacientova adherence k léčbě a compliance. Tento nezastupitelný axiom bývá problémem zejména u některých skupin pacientů, například u uživatelů návykových látek či při koinfekci HIV/hepatitis C virus (HCV) nebo HIV/hepatitis B virus (HBV).

● 10 NÁVYKOVÉ LÁTKY A HAART

Zcela specifický terapeutický problém představují injekční uživatelé drog (IUD) a jiných návykových látek. Často jde o pacienty se závažnými somatickými či psychickými chorobami, jako například nemocné s hepatitidou C, hepatitidou B, tuberkulózou, infekční endokarditidou, infekcemi měkkých tkání, rekurentními bakteriálními bronchopneumoniemi atd. (Bruce et al., 2006). V kontextu ostatních onemocnění je samotná léčba HIV mnohem komplikovanější pro možné interakce, vedlejší účinky či toxicitu. Zejména aktivní uživatelé drog, velmi mladí lidé a ženy jsou obecně méně ochotni respektovat náležitý léčebný režim. Běžné je naprosté nepochopení rizik, dopadu a výhod antiretrovirové léčby. Tyto faktory významně snižují adherenci k léčbě (Altice et al., 2010). Nicméně efekt AR terapie je u IUD zcela srovnatelný s efektem u ostatních skupin (Morris et al., 2007).

Hepatální, renální, neurologické, psychiatrické, gastrointestinální či hematologické poruchy se vyskytují u IUD v mnohem vyšší prevalenci. To je hlavním důvodem, proč také vedlejší účinky a toxicita AR léčiv se manifestují podstatně častěji.

Například metadon je metabolizován cestou cytochromu P(CYP)450 izoenzymů 2B6, 3A4 a 2D6. Interakce s AR léčivy jsou proto časté (Gruber et al., 2010). Efavirenz, nevirapin a lopinavir/ritonavir signifikantně snižují hladinu metadonu. Buprenorfin má nižší riziko útlumu dechového centra a předávkování a podle studií také příznivější bezpečnostní profil z hlediska interakcí s AR léčivy. Dosavadní dostupná data jsou ale omezená (Bruce et al., 2006; Gruber et al., 2010). Naltrexon je určen k prevenci relapsu pro pacienty v detoxikačním programu opiátové závislosti a také k léčbě alkoholové závislosti. Není metabolizován enzymatickým systémem CYP 450. Interakce s PI nebo NNRTI nebyly dosud zaznamenány.

Neinjekční stimulancia ovlivňují celulární imunitu. Mohou mít rovněž interakce s AR léčivy a potenciálně vést ke vzniku závažných nežádoucích účinků (Hoffmann et al., 2010).

● 11 KOINFEKCE HIV/HCV A HIV/HBV

Současná infekce HIV a HCV akceleruje progresi chronické hepatitidy do jaterního selhání či vznik hepatocelulárního karcinomu (Rosenthal et al., 2007). Progrese do cirhózy je u koinfikovaných 3krát rychlejší než u monoinfikovaných. Také progrese HIV infekce je rychlejší. Není dosud jednoznačně zodpovězena otázka, zda je progrese HIV důsledkem koinfekce s HCV, nebo současného užívání injekčních drog, které je velmi těsně spojeno s HCV infekcí. Při koinfekci HIV/HCV je doporučeno časné zahájení HAART. Po dosažení virové suprese HIV, imunologické regenerace a celkové stabilizace stavu je indikována léčba HCV v obvyklých terapeutických schématech.

Základní AR režim léčby HIV infekce je ovšem třeba volit individuálně s ohledem na hepatotoxicitu a lékové interakce některých AR léčiv, zejména zidovudinu, didanosinu, stavudinu, abacaviru, nevirapinu, tipranaviru, ritonaviru (Nunez, 2006). Dosud v žádné studii nebyl prokázán negativní vliv terapie interferonem na HIV infekci (Soriano et al., 2007). Cílem léčby hepatitidy C je dosáhnout permanentní negativity hladiny HCV RNA (virémie).

Obdobně je negativně ovlivněn koinfekcí HIV také průběh hepatitidy B a zvyšuje riziko jaterní cirhózy (Konopnicki et al., 2005), jaterního selhání nebo hepatocelulárního karcinomu (Thio, 2002). Některé nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (lamivudin, emtricitabin, tenofovir) jsou aktivní proti oběma virům – HIV i HBV. Tato léčiva musí být volena jako základní součást (tenofovir + emtricitabin nebo tenofovir + lamivudin) AR trojkombinace. Přerušování nebo ukončení takto sestaveného režimu může vést k závažnému jaternímu poškození a reaktivaci HBV (Dore, 2010). Cílem léčby je opět dosažení kompletní suprese HBV DNA a alespoň sérokonverze HBeAg na antiHBe (Rockstroh et al., 2008).

● 12 NOVÉ TYPY NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

Od doby zavedení HAART se významně modifikoval charakter onemocnění HIV/AIDS. Původně jednoznačně fatál-

ní onemocnění se změnilo v typicky chronickou chorobu s mnohaletým průběhem (Smit et al., 2006). Onemocnění HIV/AIDS se stalo onemocněním nevléčitelným, ale léčitelným.

V souvislosti s vlastními AR léčivy se objevil zcela nový typ nežádoucích účinků, který spočívá ve vzniku morfologických abnormalit a v rozvoji metabolických a koagulačních změn a poruch. Morfologické a metabolické změny jsou dnes souhrnně označovány jako HIV lipodystrofie. Jejich množství se stále zvyšuje, a proto ani definice HIV lipodystrofie není konečná. Přesný patofyziologický mechanismus vzniku HIV lipodystrofie není plně objasněn. S největší pravděpodobností jde o multifaktoriální komplex různých interakcí chronické HIV infekce, geneticky determinovaných faktorů, životního stylu a efektu AR léčiv, který se manifestuje již na úrovni nejzákladnějších metabolických cest. Patofyziologické i klinické konsekvence HIV lipodystrofie jsou z hlediska dlouhodobé AR léčby rovněž zatím ne zcela jasné a přesahují rámec tohoto sdělení (Snopková et al., 2010).

● 13 ZÁVĚR

Přes mnohá úskalí a problémy spojené s HAART vyplývají z dosavadních studií dva jednoznačné závěry pro všechny pacienty bez rozdílu: 1) Včasné zahájení HAART vede k restauraci a regeneraci imunitního systému s následným benefitem pro funkci všech tkání a orgánů (Murphy et al., 2008), 2) Tendence k co nejčasnějšímu zahájení HAART, kdy počet buněk infikovaných HIV je co nejnižší, nikoli až ve fázi reálně přítomného imunodeficitu (Levy, 2009; Sarkar, 2007).

LITERATURA / REFERENCES

- Altice, F. L., Kamarulzaman, A., Soriano, V. V., Schechter, M., Friedland, G. H. (2010). Treatment of medical, psychiatric, and substance-use comorbidities in people infected with HIV who use drugs. *Lancet*, 376, 367–387.
- Bruce, R. D., Altice, F. L., Gourevitch, M. N., Friedland, G. H. (2006). Pharmacokinetic drug interactions between opioid agonist therapy and antiretroviral medications: implications and management for clinical practice. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 41(5), 563–572.
- Bruce, R. D., McCance-Katz, E., Kharasch, E. D., Moody, D. E., Morse, G. D. (2006). Pharmacokinetic interactions between buprenorphine and antiretroviral medications. *Clin. Infect. Dis.*, 43 Suppl. 4, 216–223.
- Brumme, Z. L., Goodrich, J., Mayer, H. B. (2005). Molecular and clinical epidemiology of CXCR4-using HIV-1 in a large population of antiretroviral-naive individuals. *J. Infect. Dis.*, 192, 466–474.
- Dore, G. J., Soriano, V., Rockstroh, J. (2010). Frequent hepatitis B virus rebound among HIV-hepatitis B virus-coinfected patients following antiretroviral therapy interruption. *AIDS*, 24(6), 857–865.
- Gruber, V. A., McCance-Katz, E. F. (2010). Methadone, buprenorphine, and street drug interactions with antiretroviral medications. *Curr. HIV/AIDS Rep.*, 7(3), 152–160.
- Hammer, S. M., Saag, M. S., Schechter, M. (2006). Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*, 296, 827–843.
- Hoffmann, C., Kamps, B. S. (2003). *HIV medicine 2003*. Paris: Flying Publisher.
- Hoffmann, C., Rockstroh, J. (2010). *HIV 2010*. Hamburg: Medizin Fokus Verlag.

- Konopnicki, D., Mocroft, A., de Wit, S. (2005). Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA kohort. *AIDS*, 19, 593–601.
- Konvalinka, J., Machala, L. (2001). Terapie AIDS po dvaceti letech. *Vesmír*, 6, 332–340.
- Levy, J. A. (2009). HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges. *AIDS*, 23(5), 147–160.
- Lohse, N., Hansen, A. B., Pedersen, G. (2007). Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995–2005. *Ann. Intern. Med.*, 146, 87–95.
- Machala, L. (2004). Enfuvirtid. *Klin. mikrobiol. inf. lék.*, 3(10), 114–117.
- Morris, J. D., Golub, E. T., Mehta, S. H., Jacobson, L. P., Gange, S. J. (2007). Injection drug use and patterns of highly active antiretroviral therapy use: an analysis of ALIVE, WIHS, and MACS cohorts. *AIDS Res. Ther.*, 4, 12.
- Murphy, R., Costagliola, D. (2008). Increased cardiovascular risk in HIV infection: drugs, virus and immunity. *AIDS*; 22(4), 1625–1627.
- Nunez, M. (2006). Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *J. Hepatol.*, 44 (Suppl. 1), 132–139.
- Riddler, S. A., Haubrich, R., DiRienzo, A. G. (2008). Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N. Engl. J. Med.*, 358(20), 2095–2106.
- Rockstroh, J. K., Chagani, S., Benhamou, Y. (2008). European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *Hiv. Med.*, 9, 82–88.
- Rosenthal, E., Pialoux, G., Bernard, N. et al. (2007). Liver-related mortality in human-immunodeficiency-virus-infected patients between 1995 and 2003 in the French GERMIVIC Point Study Group Network (MORTAVIC 2003 Study). *J. Viral. Hepat.*, 14(3), 183–188.
- Sarkar, I., Hauber, I., Hauber, J. (2007). HIV-1 proviral DNA excision using an evolved recombinase. *Science*, 316, 1912–1915.
- Sedláček, D. (2008). Nové léky pro léčbu infekce HIV/AIDS a revize evropské klasifikace HIV/AIDS. *Prakt. lék.*, 88(11), 643–647.
- Smit, C., Gescus, R., Walker, S., Sabin, C., Coutinho, R., Porter, K. (2006). Effective therapy has altered the spectrum of cause-specific mortality following HIV seroconversion. *AIDS*, 20, 741–749.
- Snopková, S., Matýšková, M., Povolná, K., Polák, P., Husa, P. (2010). HIV lipodystrofie. *Vnitř. lék.*, 56(12), 1217–1222.
- Soriano, V., Puoti, M., Sulkowski, M. (2007). Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 update recommendations from the HCV-HIV International panel. *AIDS*, 21(3), 1073–1089.
- Staňková, M., Skokanová, V. (2004). Problematika HIV/AIDS – ohlédnutí a perspektivy. *Klin. mikrobiol. inf. lék.*, 1(10), 56–60.
- Staňková, M., Skokanová, V. (2008). Dvacet pět let od objevu viru lidské imunodeficiency (HIV). *Prakt. lék.*, 88(11), 627–629.
- Thio, C. L., Seaberg, E. C., Skolasky, R., Jr. (2002). HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*, 360 (9349), 1921–1926.
- Youle, M. (2007). Overview of boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients. *J. Antimicrob. Chemother.*, 60, 1195–1205.

NOVÉ DROGY – PREVENCE, LÉČBA, REGULACE

KONFERENCE

Centrum adiktologie, Psychiatrická klinika
1. LF UK v Praze a VFN v Praze
a Rada Ceny adiktologie
si vás dovolují pozvat na regionální konferenci
a vyhlášení výsledků VI. ročníku
Ceny za výjimečný přínos adiktologii:

Odborná regionální konference
Nové drogy – prevence, léčba, regulace
Cena adiktologie 2011 – slavnostní předání ceny
a diskusní panel

06/ 12/ 2011/

09:00–14:30 / odborná konference / 1. LF UK
v Praze / Kateřinská 32, Praha 2
17:30–19:30 / diskusní panel, slavnostní
předání ceny, raut / Kino Atlas
/ Sokolovská 1/ Praha 8

Akce bude akreditována vybranými profesními
asociacemi.
Více informací najdete na www.adiktologie.cz

Připravovaná konference je součástí projektu
NETAD, CZ.1.07/2.4.00/17.0111, který je
spolufinancován z Evropského sociálního fondu
a státního rozpočtu České republiky.



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ