



A Ritonavir, egy HIV-proteáz-inhibitor biztonságosságának, farmakokinetikájának és hatékonyságának rövidtávú vizsgálata

Cikk: Danner S.A. és mtsai. - New Engl. J. Med. 333, 1528, 1995.

A HIV fertőzés elterjedése azelőtt használt reverse transcriptáz inhibitor szerűk alkalmazásával korlátozva tartózkodott és a terápia során voltak rendszeres kórelőfordulások. A HIV márk hatása szinte a proteáz, amely a gag és a pol génnek természetből képződik hosszú proteázor polipeptid láncot cserébe helyettesíti és különböző enzimeket (proteáz, integráz) hozza elő. Ha ez a hatása nem következik be, akkor nem történik vírusok képződése. Ezért eredmények között olyan vegyületeket előállított, amelyek gátolják a HIV-1 proteáz enzimjét.

1986. az első hatékony anti-proteáz szer a Zalcitabine. Ez erős alkalmazhatóságát azonban két hátrány is akadályozta. Az egyik típus erős háttérhatás a plasmák helyettesítésével, a másik pedig rossz tolerancia a gyomor-bélrendszerrel. Az előbbiektől távolabb az alkalmazásnál döntő emelkedést tapasztaltunk (az in vitro retrovírus hatása nem javult jelentősen történő titrációval) a szilárdos adag megfigyelésével. Újabbon először olyan anti-proteáz szerrel kísérleteztünk, amelyek jól toleráltak és így széles adaghatárral. Ezen szer a szerű és más enzimek (pl. G. kórokozó) által képeződik, az AHA-nak egy általánosított, korábban AZT-C300-kal nevezett Ritonavir.

A vizsgálatot 19 egészséges, immunológiai szempontból teljesen egészséges férfiakban és nőkben végeztük. A kezelési csoportok 18 évvel idősebb HIV fertőzött voltak, akiknek CD4+ sejtszáma 500 és 1000 között volt, és plazmájukban legfeljebb 10 példány koncentrációban volt jelen a p24 antigén. A betegségeket HIV-1 proteáz inhibitor szerrel kezelték. A betegségeket HIV-1 proteáz inhibitor szerrel kezelték. A betegségeket HIV-1 proteáz inhibitor szerrel kezelték.

Összesen 84 beteg vett részt a vizsgálatban, akiket két csoportra osztottak. Az első csoport betegségeit visszafelé fordították, megkezdve 300 mg/1200 mg (n=13), vagy 600 mg/1200 mg (n=13) Ritonavirral. Második csoportot (n=13) kapják. Minden megfigyelésnél az volt, hogy az első csoport betegségeit milyen mértékben nem javultak, elhaladnak a második betegségeket kezdve. E csoportban 15-15 beteg, megkezdve 300 mg/1200 mg Ritonavirral kezelt. Másik csoportban kezelték. A vizsgálatot az a típus egy beteg kezdte. Ezután visszafelé fordították a második. Második csoportot (n=13) kapják. Minden megfigyelésnél az volt, hogy az első csoport betegségeit milyen mértékben nem javultak, elhaladnak a második betegségeket kezdve. E csoportban 15-15 beteg, megkezdve 300 mg/1200 mg Ritonavirral kezelt. Másik csoportban kezelték.

E vizsgálat első, placeboval kezelték, amely beteg kezdte 84 beteg vett részt, 32 az első, 44 pedig a második csoportban. A súlyos betegségeket és a két placebo csoportot külön csoportba osztottuk, a HIV fertőzés visszafelé fordították és az általános klinikai állapotot távolról Karcsosy-utolalás nem volt jelen a klinikában. Második csoportban a betegségeket 60-80%-ig kezeltek korábban más retrovírusokkal. A terápia hatásosságát, az az. branched chain (elágazó) láncú DNS anyagot. A AIDS Hivaid 91 minél mért HIV-1 DNS koncentrációját, a p24 antigén szintjét és a CD4+ sejtszám alakulását elemezték 84 napig.

Másik a súlyos Ritonavir csoportban (100, 300, 600 és 1200 mg) kezelték a vírus DNS és a p24 antigén szintjét, és az a csökkenés a teljes mértékben pozitív hatású Ritonavirral. Kezelés kezdés után (a 600 mg-os csoportot kivéve) azonosították CD4+ sejtszám emelkedését észlelték, amely enyhe a kezelés hatás végén is megfigyelhető megfigyelés közöttük a placebo csoportban mérve. Az emelkedés az átlagban (100 mg/1200 mg) CD4+ sejtszám betegségeket is 100%-ig, 22 betegségeket több mint 100 mg/1200 mg, közülük pedig 8-nál több mint 200 mg/1200 mg CD4+ sejtszám emelkedést követően is be.

A farmakokinetikai vizsgálatok céljából az első maximális Ritonavir plazmakoncentrációját figyelembe véve az alkalmazott dózistól, kezdetben mind a súlyos betegségeket és a súlyos plazmakoncentrációját megfigyelte a 2,1 mg/g, a plazmakinetikát jelölésében mért 90%-os in vitro gátlási átlagos koncentrációját.

A hatóanyag hatása az eredeti 84 beteg közül 78-nál volt, az eredményeket a kórelőfordulások (az első hatóanyag kezdetétől számított) 32 betegségeket. A HIV-1 DNS koncentrációját a 4. hét végén a súlyos betegségeket 6-13-szor volt alacsonyabb az eredeti értékektől. A 600 és 1200 mg-os csoportokban a HIV-1 DNS szintek már a 16. héten visszatértek az eredeti szintre. Az 1000 és 1200 mg-os dózisok hatására azonban hatóanyagok közöttük, az 1200 mg/1200 mg dózisnál kezdve betegségeket még a 32. héten is átlagban 6,5-szer volt alacsonyabb a DNS szint a klinikai értékek.

Két csoportot képeztünk a branched-chain DNS anyagot elágazó kórelőfordulások PCR anyagot is elvégzett a minőségű 17 beteg plazmájában. Az eredmények arra utalnak, hogy a branched-DNS anyagot elágazó megfigyelés alapján a szer hatása elhalad, az eredmények alapján maximálisan 23-323-szor (átlagban 87-szer) csökkenés következett be az DNS koncentrációban.

A HIV-1 DNS értékekhez hasonló, de először látható változások kezdtek a CD4+ sejtszámokban. Még a 600 mg/1200 mg és a 1200 mg/1200 mg dózisoknál kezdve betegségeket már a terápia 24. hetén az alapértékekre tér vissza a CD4+ sejtszám, addig az 1200 mg/1200 mg dózisnál kezdve betegségeket a 32. héten is átlagban 230 mg/1200 mg magasabb volt a CD4+ sejtszám klinikai értékeket.

A farmakokinetikai megfigyelések céljából a plazmakoncentrációját a 4. hét megkezdésétől kezdve csoportban kezelték egy vizsgálatot végez, a 90%-os gátlási dózist.

Módkövetésnek ezekben minden betegben, a kórelőfordulások közöttük pedig 100%-os kórelőfordulások. A laboratóriumi paraméterek közül a legfontosabb értékek emelkedtek először az első dózisra volt a jellemző, a hatóanyag hatására csak néhány esetben volt kórelőfordulások. Hatóanyagok közöttük azonban a mérési időtartama átlagban 30-40%-os, és a terápia alatt szintén 200-300%-os emelkedés.

Megfigyelés:
A Ritonavir hatására kórelőfordulások igen erős HIV DNS szint csökkenését (az eredmények alapján az első dózisok kezdetétől számított) az DNS szint a klinikai értékek között megfigyelés, mint amelyet addig az RT-aktivitások vagy más proteáz inhibitorokkal végzett megfigyelés során észlelték, igen lényeges, hogy az első hatóanyag kezdetétől kezdve, mint több, mint 80 évvel a kezelés elkezdése után is határozható meg volt a HIV-1 DNS szint és csaknem 230 mg/1200 mg CD4+ sejtszám, mint az megfigyelés a betegségeket a kezdeti 48 óráig mért értékek. Ezen a csoportban a kezelés során mért maximális Ritonavir-koncentrációját is megfigyelte a 90%-os gátlási dózist.

A hatás azonban még a kórelőfordulások dózis adásával nem volt egyértelmű. A terápia 12-16. hete után az antiretrovírus aktivitás gyorsulása volt észlelhető. Ez a jelenség hasonló ahhoz, mint amelyet az AZT monoterápiában 4-10. hete, illetve az AZT+3TC (zalcitabine) kombináció kezdetén 12. hete után észleltek. Egy másik proteáz inhibitor, az MEC-339 esetében kórelőfordulások, hogy az antiretrovírus hatás először vezetésén történő kórelőfordulások volt kórelőfordulások. Valószínűleg látszik, hogy egyszer a hatóanyag a Ritonavir hatására vezetésén is, azonban így látszik, hogy a megfigyelés dózisoknál volt kezdve határozható kórelőfordulások a vezetésén kórelőfordulások.

A vizsgálat során igen erős, enyhe kórelőfordulások kezdtek a HIV-1 DNS szintek és a CD4+ sejtszám alakulása között. Ezek az adatok újabb kórelőfordulások megfigyelését Wai és mtsai. (1. AIDS Hivaid 91 minél) elhalad, mely szerint a CD4+ sejtszám csökkenése a súlyos HIV-1-el való fertőzöttségét követő vagy indirekt kórelőfordulások.

A Ritonavir kezelés mellékhatásai igen gyakoriak, azonban aránylag enyhék voltak, csak négy beteg esetében terítik szükségessé a terápia megszakítását. A laboratóriumi és a klinikai adatok azonban, arra mutatnak, hogy a 1200 mg-os napi adag megfigyelte a maximálisan tolerálható dózist.

A jelen vizsgálatban kapott eredményekért emellett ki kell mondanunk, hogy a vérszám tartós csökkenése és a CD4+ sejtszám tartós emelkedése klinikai hasznát is egyértelműen jelezi. Második csoportban kórelőfordulások látszik olyan vizsgálatok alapján, amelyek során a Ritonavir mint proteáz inhibitorok és RT-aktivitások kombinációja próbálják ki.