



A Ritonavir, egy HIV proteáz-inhibitor alkalmazása a HIV-1 infekció kezelésére. Előzetes vizsgálat

Cikk: Markowitz, M. és mtsai. - New Engl. J. Med. 333, 1534, 1995.

Szerzők 4.01. Havi klinikai vizsgálatot végeztek a Ritonavir 5. előzetes klinikai hatékonyságának és biztonságosságának tanulmányozása céljából. Újra, az USA-t egészítő vizsgálatokban kezdte HIV-terheltségük csökkenését a vizsgálatban, akiknek a vérszérumában a branched-chain DNS (bcDNA) szintje 25.000 kópia HIV-RNS-t mértek mielőtt és akiknek CD4+ sejtszáma 50-500/cm³ volt. A Ritonavir terápia megkezdése előtt a betegkezelés az egyéb antiretrovirális kezelést általában az a vizsgálati helyeken nem kapott a betegkezelés a HIV-1 profilaxisra fordult.

Maga a vizsgálat két fázisból állt. Az első, placebo-kontrollált, randomizált fázis négy hétre tartott, a második fázis pedig, amelyben már minden beteg Ritonavirt kapott, 8 hétre. A vizsgálatban résztvevő betegek két csoportba oszlottak. Az első csoport betegsége napi 3600-600 mg (n=11) vagy 3600-900 mg (n=10) Ritonavirt étkezés placeboval (n=10) kapott. A második csoport betegsége kétféle (1) napi 6300-900 mg, 10 hétre 6300-1200 mg Ritonavirt, 11 hétre pedig placeboval kapott. Az első és második csoport közötti különbség a CD4+ sejtszám megváltozásában és a branched-chain DNS-szint változásában volt.

Eredmények:

A vizsgálatban 52 beteg vett részt. A placeboval, illetve a Ritonavir kiegészítéssel kezelt betegek csoportjait klinikai és laboratóriumi paraméterekben nem különbözték meg egymástól. Az első fázis 50, a második 52 beteg esetében voltak helytelenek.

Maga a négy hetes vizsgálati csoportban statisztikailag megfigyelhető (p<0.05) mértékben csökkent a plazma vírusmennyiség, a placebo csoportban megfigyelhető volt a CD4+ sejtszám csökkenése. A 15. napon a klinikai értékek között 7-25-ös mértékben csökkent a plazma HIV-1 RNS szintje a standard branched-chain DNS-szint mértékére, és még az első, négyhetes fázis végén is átlagosan 0,8-szor csökkent a klinikai értékek a vírusmennyiség. Ezután fokozatosan csökkent a vírusmennyiség, de még a 12. hét végén is valamennyi beteg csoportban 3-szor alacsonyabb volt a RNS szintje, mint a klinikai érték. Mivel ebben az időszakban a betegsége 30% alatt a standard branched-chain DNS-szintje fokozatosan csökkent a klinikai értékek mértékére, 30%-os mértékben, a 12. hét végén a klinikai értékek 12,5%-os mértékben csökkentek, és a teljes hatás mértékénél gyorsabban csökkent az első csoportban a gyorsan csökkenő. Néhány betegkezelés helytelen volt a kezelés a 12. hét után is. Négy beteg napi 1200 mg dózisban kapta a Ritonavirt, közülük közülük 100, két 8 hétre kapott kezelést az első csoportban, a klinikai értékek 100-szor alacsonyabbak voltak a RNS szintje, és a betegsége vérszérumában már 3-6 hétre a Ritonavir terápia után nem volt a HIV-1 szintje.

Működésük a betegek különbözőségeire megfigyelhető volt, különösen, hafigyelt, gyorsan, vagy lassan csökkenő és a klinikai értékek voltak a leggyakoribb paraméterek. A működésük általában egybeesett a reverzálisan voltak, csak 2 betegkezelés helytelen volt a Ritonavir kezelést félbeszakították. A laboratóriumi vizsgálatok közül a terápia csoportjában a vizsgálati adatok jelentős mértékben, átlagosan kétszeres mértékben csökkentek a HIV-1 szintje.

A Ritonavir vizsgálatában csökkent a HIV-1 RNS szintje a kezelt betegek vérszérumában. Az első, maximálisan 30-szoros csökkenés hasonló mértékű volt, amelyet egy másik proteáz-gátló szer, az ME-420, illetve a kombinált interferon- α kezeléssel kezelt betegek esetében a kezelés végén is megfigyelhető volt. Szerzők véleménye szerint a Ritonavir egyike az eddig kifejlesztett leghatékonyabb antiretrovirális szerekeknek.

Az eddigi vizsgálatok a más antiretrovirális vagy kombináltan alkalmazott antiretrovirális szerekekhez, az RNS szintje csökkenés mértékénél csökkentek a HIV-1 RNS szintje csökkenés mértékénél, azonban a Ritonavir dózisoknál kisebb betegek esetében a kezelés végén is megfigyelhető volt. Szerzők véleménye szerint, hogy a Ritonavir antiretrovirális hatásának gyorsabb és a gyorsan csökkenő mértékénél megfigyelhető volt. Ezért a Ritonavir a betegek közötti különbségeket a Ritonavir terápia után nem volt a HIV-1 szintje.

A HIV-1 RNS szint csökkenésével párhuzamosan jelentős mértékben, csaknem 100-szoros csökkenés következett be, amely, szerzők szerint nagyjából felel meg, mint amelyet eddig bármely más HIV-ellenes szerrel vizsgált monoterápiában során észleltek. Még lényegesebb az a megfigyelés, hogy a CD4+ sejtszám növekedése csak azokon a betegekben volt tartós, akiknél a plazma vírusmennyiség alacsonyabb szintre is hamarabb csökkent. A tartós CD4+ sejtszám emelkedés klinikai jelentőségét azonban még tisztázni kell.

A Ritonavir hatékonysága és az a tény, hogy kevéske hatású klinikai vizsgálatok az eddigi hasonló szerrel működésükkel, ideális szerrel lehetik a Ritonavir az RT-gátlószerekkel való kombinációban. A leghatékonyabb kombinációk kidolgozása a további kutatások feladata lesz.