

مقایسه اثربخشی و ایمنی ترکیب تنوفویر و امتریسیتابین با سایر ترکیبات آنتی رتروویرال

مینو محرز^۱، آمیتیس رضانی^۲، مهرناز رسولی نژاد^۱، مرتضی ایزدی^۳، محبوبه حاجی عبدالباقی^۱، محمد بنی فضل^۴ و آرزو آقاخانی^{۵*}

۱. متخصص عفونی، استاد مرکز تحقیقات ایدز، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. متخصص عفونی، استادیار انستیتو پاستور ایران

۳. متخصص عفونی، مرکز تحقیقات بهداشت و تغذیه دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا...

۴. متخصص اطفال، انجمن حمایت از بیماران عفونی کشور

۵. پاتولوژیست، استادیار انستیتو پاستور ایران

* نشانی برای مکاتبه: تهران، خیابان پاستور، انستیتو پاستور ایران، گروه تحقیقات بالینی، تلفن: ۰۲۱۶۶۴۶۵۱۴۷، فاکس: ۰۲۱۶۶۴۶۵۱۴۷

پست الکترونیک: aaghakhani@pasteur.ac.ir

پذیرش برای چاپ: فروردین هشتاد و نه

دریافت مقاله: بهمن هشتاد و هشت

چکیده

دارو های آنتی رتروویرال پیش آگهی درمان بیماران مبتلا به عفونت HIV را بهبود بخشیده اند. اساس موفقیت این درمانها انتخاب رژیم درمانی موثر و قابل پذیرش توسط بیماران است که بدون عوارض جانبی زیاد از تکثیر ویروس و پیدایش اشکال مقاوم به درمان جلوگیری نماید. ترکیبات متعددی از این داروها در درمان عفونت HIV استفاده می شوند. هدف از ترکیب این داروها ایجاد سینرژیسیم بین آنها همراه با کاهش مقاومت دارویی می باشد. در این مطالعه به مرور مقالات در ارتباط با مقایسه اثربخشی و ایمنی (safety) رژیم های ترکیبی آنتی رتروویرال پرداخته شده است.

واژگان کلیدی: ترکیبات آنتی رتروویرال، اثر بخشی، تنوفویر-امتریسیتابین

مقدمه

انفویرتاید (۳). ترکیبات متعددی از این داروها در درمان ایدز استفاده می شوند. هدف از ترکیب این داروها ایجاد سینرژیسیم بین آنها همراه با کاهش مقاومت دارویی می باشد (۳).

دستورالعمل اخیر برای کنترل عفونت HIV استفاده از زیدودین یا TDF با لامیودین یا امتریسیتابین به عنوان NRTI های انتخابی همراه با افاویرنز (به عنوان یک NNRTI) یا یک ritonavir-boosted Protease inhibitor می باشد (۴، ۵). TDF به علت توکسیسیته کم و کنترل ویرولوژیک خوب می تواند نسبت به سایر NRTI ها ارجح باشد. این دارو با عوارض توکسیک میتوکندریال، اختلالات لیپید، لیپواتروفی و نوروپاتی کمتری همراه بوده و به دلیل پایین بودن مقاومت دارویی نسبت به آن، با شکست درمانی کمتری توام می باشد. به علاوه این دارو نقش مهمی در بیمارانی که همزمان با ویروسهای هپاتوتروپیک آلوده هستند بازی می کند. به دلیل اثربخشی، پذیرش خوب بیماران (tolerability) و استفاده آسان از این دارو به صورت یک دوز روزانه، امروزه به تنهایی (با نام تجاری Viread) یا همراه با امتریسیتابین (با نام تجاری Truvada) مصروف می گردد (۶).

درمان های آنتی رتروویرال اساسا سیر عفونت با ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) را با کاهش میزان ویروس در پلاسما و افزایش سلول های CD4 تغییر داده اند (۱). اساس موفقیت این درمانها انتخاب رژیم درمانی موثر و قابل پذیرش توسط بیماران است که بدون عوارض جانبی زیاد از تکثیر ویروس و پیدایش اشکال مقاوم به درمان جلوگیری نماید (۲). تا کنون ۲۲ دارو جهت درمان عفونت HIV توسط FDA تایید شده است که می توان آنها را به ۵ دسته تقسیم نمود. (۱) NRTIs (nucleoside reverse transcriptase inhibitors) شامل دیدانوزین، استاودین، لامیودین، اباکویر و امتریسیتابین (۲) NtRTIs (nucleotide reverse transcriptase inhibitors) مانند تنوفویر که به صورت پیش داروی خوراکی (TDF tenofovir disoproxil fumarate) تجویز می شود (۳) NNRTIs (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors) مانند نویراپین، دلاوردین و افاویرنز (۴) HIV protease inhibitors (PIs) مانند ساکیناویر، ایندیناویر، نلفیناویر، اتازاناویر و... (۵) FIIs (fusion inhibitors) شامل

۲۴ و ۴۸ و همچنین نفروتوکسیسیتهی وابسته به دارو بررسی گردیدند. فاکتور های مرتبط با نفروتوکسیسیتهی، سن، وزن و میزان GFR در زمان پایه بودند. تغییر رژیم درمانی از تنوفویر- لامیودین به TDF-امتریستابین با کاهش نفروتوکسیسیتهی در هفته ۴۸ همراه بود (۱۰).

در بررسی دیگری در آلمان، در ۱۱۳ بیمار treatment-naïve، Epzicom (آباکاویر-لامیوودین) و در ۵۶۳ بیمار دیگر Truvada (TDF-امتریستابین) تجویز شد. در هر دو گروه لوپیناویر یا ریتوناویر نیز تجویز گردید. در هفته ۲۴ در هر دو گروه، سرکوب ویرولوژیک یکسان (کمتر از ۵۰ کپی ویروس در میلی لیتر) مشاهده شد (۱۱). مشابه این نتایج در مطالعات دیگری در انگلیس و آفریقا نیز گزارش گردید (۱۲، ۱۳). در مطالعه دیگری که بر روی ۱۸۵۸ بیمار HIV مثبت انجام شد، ۲ رژیم درمانی آباکاویر-لامیوودین و TDF-امتریستابین همراه با افویرنز بررسی شدند. در پی گیری متوسط ۶۰ هفته ای، زمان شکست ویرولوژیک در گروه آباکاویر-لامیوودین به طور قابل توجهی کوتاه تر از TDF-امتریستابین بود. عوارض جانبی نیز در گروه آباکاویر-لامیوودین سریعتر ظاهر شدند. سطوح لیپید ناشتا در بیمارانی که تحت درمان با آباکاویر-لامیوودین قرار داشتند بیش از بیماران دریافت کننده TDF-امتریستابین بود. پیدایش موتاسیون های مقاومت دارویی در ۲۵ بیمار تحت درمان با آباکاویر-لامیوودین مشاهده شد درحالیکه این موتاسیون ها تنها در ۱۰ بیمار گروه TDF-امتریستابین گزارش گردید (۱۴).

مطالعه دیگری که به مقایسه TDF-امتریستابین همراه با افویرنز و زیدوودین-لامیوودین همراه با افویرنز می پردازد، اثرات بهتر ویرولوژیک، ایمونولوژیک و مورفولوژیک را در بیماران تحت درمان با Truvada نشان می دهد. بعد از ۱۴۴ هفته درمان، بیماران HIV مثبتی که رژیم درمانی TDF-امتریستابین و افویرنز دریافت کرده بودند، سرکوب ویرولوژیک بیشتری (۷۱٪) نسبت به گروه تحت درمان با زیدوودین-لامیوودین و افویرنز (۵۸٪) نشان دادند. عدم ادامه دارو به دلیل شکست ویرولوژیک و عوارض جانبی در گروه زیدوودین-لامیوودین به طور شایع تری مشاهده گردید. بیماران تحت درمان با TDF-امتریستابین افزایش کمتری در کلسترول توتال و تری گلیسیرید ناشتا نشان دادند و توزیع چربی در اندام ها در گروه فوق بیشتر از گروه زیدوودین-لامیوودین بود. رژیم های حاوی TDF پروفایل چربی بهتر همراه با ریسک کمتر لیپوآتروفی را در مقایسه با رژیم های حاوی زیدوودین نشان دادند. پی گیری طولانی مدت بیمارانی که شروع درمان آنها با TDF-امتریستابین و یا زیدوودین-لامیوودین بود، توانایی بهتر رژیم های بر پایه TDF-امتریستابین در کاهش حجم ویروس، بدون ایجاد لیپوآتروفی و با اثرات کمتر بر روی لیپیدها نسبت به رژیم های بر پایه زیدوودین-لامیوودین را نشان دادند (۱۵).

در بررسی که توسط Gallant و همکاران بر روی ۵۱۷ بیمار آلوده به HIV که treatment-naïve بودند انجام گرفت، به تعدادی از بیماران به صورت تصادفی TDF-امتریستابین همراه با افویرنز و به تعدادی دیگر زیدوودین-لامیوودین همراه با افویرنز تجویز شد. در هفته ۴۸، رژیم درمانی Truvada همراه با افویرنز برتری قابل توجهی در سرکوب ویرولوژیک و پاسخ CD4 نشان داد. قطع درمان در اغلب بیمارانی که در گروه زیدوودین-لامیوودین قرار داشتند به دلیل عوارض جانبی مشاهده گردید. شایع ترین این عوارض کم خونی بود که در ۱۴ بیمار تحت درمان با زیدوودین-لامیوودین مشاهده شد در حالیکه هیچ یک از بیماران تحت درمان با Truvada این عارضه را نشان ندادند.

Truvada ترکیبی از TDF (۳۰۰ میلی گرم) و امتریستابین (FTC، ۲۰۰ میلی گرم) در یک قرص می باشد که به صورت یک بار در روز مصرف می شود. TDF (پیش داروی تنوفویر) در داخل سلول به تنوفویر هیدرولیز می شود که دارای فعالیت بر ضد HIV-1، 2، و HBV می باشد. FTC نیز بر روی ویروس های فوق موثر است. به دلیل نیمه عمر طولانی این دو جز دارو در پلاسما و سلول های منوکلتر، مصرف یک بار در روز آن کافی می باشد. هر دو جز دارو از طریق کلیه دفع می شود. موتاسیون مقاومت دارویی K65R که در مصرف تنوفویر به تنهایی مشاهده می شوند، در صورت مصرف همزمان تنوفویر و امتریستابین بسیار کاهش می یابد. همچنین موتاسیون M184V که در مصرف کنندگان لامیوودین دیده می شود در افراد تحت درمان با FTC مشاهده نمی گردد. Boosted protease inhibitor ها نیز می توانند موجب افزایش قدرت تنوفویر گردند (۷).

باتوجه به نکات فوق بر آن شدیم که مروری بر مقالات در ارتباط با مقایسه اثربخشی و ایمنی ترکیب تنوفویر و امتریستابین و سایر ترکیبات آنتی رتروویرال برداریم.

روش تعیین مقالات

ابتدا جستجوی الکترونیک در Scopus، Medline و ISI با استفاده از واژگان کلیدی مختلف برای تنوفویر، امتریستابین، FTC و TDF انجام گرفت. هیچ گونه محدودیتی در جستجو اعمال نگردید تا بتوان تمام مقالات در این خصوص را جمع آوری نمود. مجموعاً ۱۳۷۸ مقاله در این مورد یافت شد. سپس نام های تجاری مانند Truvada به عنوان واژه کلیدی بکار رفت که ۳۸ مقاله نیز در این جستجو یافت شد که در مجموع به full text تعداد ۱۳ مقاله دسترسی وجود داشت. سپس با بررسی کلیه این مقالات اثربخشی و safety ترکیب TDF و امتریستابین با سایر ترکیبات آنتی رتروویرال مقایسه گردید.

مقایسه اثربخشی و ایمنی ترکیب TDF و امتریستابین با سایر ترکیبات آنتی رتروویرال:

یک مطالعه چند مرکزی تصادفی جهت مقایسه ترکیب TDF-امتریستابین (Truvada) همراه با افویرنز در برابر ترکیب زیدوودین-لامیوودین همراه با افویرنز بر روی ۵۱۱ بیمار که تاکنون درمان آنتی رتروویرال دریافت نکرده بودند، انجام گرفت و ۱۴۴ هفته ادامه یافت. در عرض ۴۸ هفته به ترتیب ۸۴٪ و ۷۳٪ از بیماران گروه ۱ و ۲ به سطح پایین HIV-RNA رسیده و این سطح را حفظ نمودند. به علاوه پروفایل لیپید در گروه دریافت کننده تنوفویر به مراتب بهتر بوده و از دست دادن چربی در آنها کمتر گزارش گردید (۸).

در مطالعه ای در انگلیس ۱۲۰ بیمار تحت درمان با آباکاویر-لامیوودین و ۱۴۰ بیمار تحت درمان با TDF-امتریستابین قرار گرفتند. در افرادی که قبلاً درمان آنتی رتروویرال دریافت کرده بودند، در گیرندگان هر ۲ رژیم درمانی، HIV-RNA در عرض ۴۸ هفته به کمتر از ۵۰ کپی در میلی لیتر رسید. در حالیکه در افرادی که قبلاً درمان آنتی رتروویرال دریافت نکرده بودند (treatment-naïve) پاسخ به درمان در گروه TDF-امتریستابین بهتر بود (۹۴٪ در برابر ۷۶٪) و عدم ادامه درمان نیز در گروه آباکاویر-لامیوودین بیشتر گزارش گردید (۹).

در مطالعه دیگری اثربخشی و safety ترکیب تنوفویر- لامیوودین با ترکیب TDF-امتریستابین در سرکوب ویرولوژی HIV مقایسه شد. این مطالعه بر روی بیماران HIV مثبت تحت رژیم تنوفویر- لامیوودین که به ترکیب TDF-امتریستابین تغییر یافته بود انجام گرفت. بیماران از نظر تغییرات میزان فیلتراسیون گومرولی (GFR) در زمان پایه و هفته های

همچنین این رژیم در بهبود وضعیت ایمنی بیماران موثرتر از سایر رژیم های درمانی است، به طوریکه در گروه های تحت درمان با Truvada افزایش قابل توجهی در تعداد و درصد سلول های CD4 مشاهده می گردد. بررسی مطالعات فوق نشان دهنده تحمل بهتر رژیم درمانی TDF-امتریستابین به دلیل عوارض جانبی کمتر این رژیم درمانی از جمله آنمی ، اختلالات لیپید و لیپوآتروفی می باشد. به علاوه عملکرد کلیوی نیز در گروه تحت درمان با Truvada مطلوب گزارش شده و موتاسیونهای مقاومت دارویی نیز در گیرندگان Truvada کمتر مشاهده می گردد. این نتایج نشان دهنده برتری رژیم درمانی Truvada نسبت به سایر رژیم های درمانی، در زمینه پاسخ ویرولوژیک، ایمونولوژیک و مورفولوژیک در بیماران HIV مثبت می باشد و می تواند به عنوان درمان آنتی رتروویرال مناسب در این بیماران در نظر گرفته شود.

به علاوه تغییرات سرمی کراتینین و فسفر در گروه Truvada مشاهده نگردید ولی در ۳ بیمار تحت درمان با زیدوودین-لامیودین مشاهده شد. همچنین بیماران دریافت کننده Truvada افزایش کمتری در کلسترول توتال و LDL ناشتا نشان دادند (۱۶). سایر مطالعات نیز نتایج این مطالعه را در زمینه اثر بخشی، تحمل و کم بودن عوارض جانبی Truvada تایید نموده اند (۱۷،۱۸،۱۹). به علاوه مقاومت به دارو در گیرندگان Truvada به مراتب کمتر بود به طوریکه موتاسیون K65R در این گروه مشاهده نگردید و موتاسیون M184V نیز تنها در ۲ بیمار گروه Truvada گزارش شد درحالیکه این موتاسیون در ۷ بیمار گروه زیدوودین-لامیودین مشاهده گردید (۱۶).

نتیجه گیری

بررسی نتایج مطالعات فوق نشان دهنده برتری رژیم TDF - امتریستابین نسبت به سایر رژیم های درمانی در زمینه پاسخ ویرولوژیک می باشد.

REFERENCES

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338:853-860.
2. Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin Infect Dis* 2003;37:1112-1118
3. De Clercq E. Anti-HIV drugs. *Verh K Acad Geneesk Belg*. 2007; 69(2):81-104.
4. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services; Washington, DC: [Accessed November 6, 2009]. Nov 32008. pp. 1-139. at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
5. Hammer SM, Eron JJ, Reiss P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2008; 300:555-70.
6. Ribera Pascuet E, Curran A. Current role of tenofovir in clinical medicine. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26 Suppl 8:45-54.
7. Muñoz de Benito RM, Arribas López JR. Tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine coformulation for once-daily dual NRTI backbone. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006; 4(4):523-35.
8. 144-week data released on Gilead's study 934. *AIDS Patient Care STDS*. 2007; 21(8):603-4.
9. Eccleston KJ, Bambumba A, Babu CS, et al. Efficacy and safety of tenofovir/emtricitabine compared to abacavir/lamivudine in HIV-1 infected patients in clinical setting. The TEAL study. 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, Scotland. November 9-13, 2008. *Journal of the International AIDS Society* 11(Suppl 1): P79. November 10, 2008.
10. Palacios R, Hidalgo C, Ríos MJ, et al. Effectiveness and safety of simplification from tenofovir-lamivudine (TDF-3TC) to tenofovir-emtricitabine (TDF-FTC) co-formulation (Truvada) in virologically suppressed HIV-infected patients on HAART. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(4):399-402
11. Wolf E, Trein A, Schmidt W, et al. Similar virological response rates for ART-naïve subjects starting KVX + LPV/r or TVD+ LPV/r. Data from the prospective observational STAR cohort. 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, Scotland. November 9-13, 2008. *Journal of the International AIDS Society* 11(Suppl 1): P7. November 10, 2008.

12. Daniels RH, Gazzard BG, Holmes P, et al. Comparing the efficacy of Truvada and Kivexa combination therapy in HAART-naive individuals with different viral loads. 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, Scotland. November 9-13, 2008. *Journal of the International AIDS Society* 11(Suppl 1): P14. November 10, 2008.
13. Das S, Arumainayagam J, Kumari B, et al. The TOKEN study: safety and efficacy of Truvada or Kivexa in combination with efavirenz in treatment-naïve predominantly black African HIV patients. 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, Scotland. November 9-13, 2008. *Journal of the International AIDS Society* 11(Suppl 1): P15. November 10, 2008.
14. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med.* 2009; 361(23):2230-40.
15. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008; 47(1):74-8.'
16. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med.* 2006;354(3):251-60
17. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med* 1999; 341:1865-1873.
18. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003; 349:2293-2303.
19. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV infected adults. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1038-1046.