

ANTİRETROVİRAL TEDAVİ

ANTIRETROVİRAL TREATMENT

Nesrin TÜRKER Bahar ÖRMEN

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir

Anahtar Sözcükler: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV), tedavi

Keywords: Human Immunodeficiency Virus (HIV), treatment

Geliş: 10 Nisan 2006

Kabul: 18 Temmuz 2006

ÖZET

İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) tip 1'in tedavisinde çok hızlı bir gelişim vardır. Bu makalede, antiretroviral tedavi öncesi hastaya yaklaşım, tedavi hedefleri, ne zaman başlanması gerektiği, risk ve yararları ve tedavi görmemiş hastadaki tedavi kombinasyonları özetlenerek sunulmuştur.

SUMMARY

There is a rapid progress in the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) type 1 infection. In this paper; the pretreatment evaluation of antiretroviral treatment, treatment goals, when to treat, benefits and risks of treatment and combination regimens for the antiretroviral naive patients are reviewed.

İnsan immünyetmezlik virüsü (Human Immunodeficiency Virus-HIV) tip1'in tedavisinde çok hızlı bir gelişim elde edilmiştir. İnsan immünyetmezlik virüsü identifiye edildikten sonraki dört yıl içinde zidovudin (ZDV, AZT) HIV enfeksiyonu tedavisinde onay almıştır. Bunu izleyen sekiz yıl içinde ZDV gibi nükleozit revers transkriptaz enzim inhibitörü (NRTİ) olan üç yeni ilaç kullanıma girmiştir. 1995'ten 2003'e kadar non-NRTİ, proteaz inhibitörü (PI) ve füzyon inhibitörü olmak üzere 15 yeni antiretroviral ilaç Food Drug Administration (FDA)' dan onay almıştır. Aynı zamanda HIV-1 replikasyon dinamiklerinin ve ilaç direnç mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ile tekli tedaviden kombine tedavilere geçiş olmuştur. Teknolojik ilerlemeler sayesinde de hastalığın seyrini takip etmek için HIV-1 RNA düzeyini (viral yük) kullanmak mümkün olmuştur. Bugün için HIV enfeksiyonunun tedavisi viral replikasyon dinamiklerinin iyice anlaşılmasını, her bir

ilacın antiviral gücünün, farmakokinetiğinin ve toksitesinin bilinmesini aynı zamanda kombine tedavilerde ilaç - ilaç etkileşimlerinin göz önünde bulundurulmasını gerektirmektedir (1).

Antiretroviral tedavi (ART) öncesi hastaya yaklaşım

İnsan immünyetmezlik virüsü enfeksiyonu tanısı alan her hastanın tam tıbbi öyküsü, fizik muayenesi ve laboratuvar değerlendirmesi yapılmalıdır. Bunun amacı HIV enfeksiyonun durumunu ve eşlik eden ko-enfeksiyon varlığını belirlemektir. Başvuran her yeni hastada istenmesi gereken laboratuvar testleri; HIV antikor testi, CD4 hücre sayısı, plazma HIV RNA düzeyi, tam kan sayımı, biyokimyasal profil (açlık glukoz, BUN, kreatinin, transaminazlar, lipit düzeyleri), idrar analizi, RPR/VDRL, tuberkülin deri testi (PPD), Toxoplasma gondii IgG, Hepatit A, B ve C, pap smear (kadınlarda)'dir. Ayrıca kronik infekte

hastalarda tedaviye başlamadan önce direnç testlerinin uygulanması ve cinsel yolla bulaşan hastalık riski taşıyan ya da riskli davranışları bulunan kişilerde *Chlamydia trachomatis* ve *Neisseria gonorrhoea* testleri yapılması uygundur (2) .

Tedavi yanıtı için ilk değerlendirmede ve izlemede tedavi öncesi CD4 T hücre sayısı ve viral yük bakılmalıdır. CD4 T hücre sayısı HIV ile infekte hastalarda immünite konusunda bilgi veren en önemli klinik göstergedir. CD4 T hücre sayısı ART'ye başlama kararında göz önünde tutulması gereken bir değerdir. Antiretroviral tedavi ile yeterli viral supresyon sağlandığında CD4 T hücre sayısında ortalama 100-150 hücre/mm³ her yıl artış olmaktadır. Bu artış en belirgin ilk üç ayda gerçekleşmekte olup belli bir pik değerine ulaşına dek birkaç yıl devam etmektedir (3). Genel olarak tedavi görmeyen hastalarda tedaviye başlama zamanını belirlemek, antiretroviral tedavi alan hastalarda immunolojik yanıtı değerlendirmek ve fırsatçı enfeksiyonlar açısından kemoprofilaksi başlama kararını vermek için her 3-4 ayda bir CD4 T hücre sayısı bakılmalıdır.

Viral yük tedaviye başlama kararını vermede ve tedavi yanıtını izlemede önemlidir. Bunun için FDA tarafından onaylı üç viral yük ölçüm tekniği vardır. Bunlar; HIV-1 reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR), HIV RNA için nükleik asit sekans amplifikasyon testi (NASBA) ve signal amplifikasyon nükleik asit prob testi (b DNA)'dir. Tedavinin hedefi viral yükü ölçülebilen düzeylerin altına indirmektir (RT-PZR için<50 kopya/mL, NASBA için<80 kopya/mL, bDNA için<75 kopya/mL'dir). Viral yük izlemi için;

- Başlangıçta, tedavi değişikliğinde ve tedavinin 2-8. haftasında yapılmalı;
- Viral supresyon sağlanmış hastalarda her 3-4 ayda bir veya klinik olarak gerektiği zamanlarda viral yük ölçülmelidir.

İki- sekiz haftalık ölçümde en az 1.0 log₁₀ kopya/mL düşüş olmalıdır. Suboptimal yanıt alınan hastalarda tedavi uyumu, ilaç etkileşimleri araştırılmalı, direnç testleri yapılmalıdır (4, 5).

Antiretroviral tedavisinin hedefleri nelerdir

Günümüzde ART rejimleri ile HIV enfeksiyonu eradike edilemez (6). Antiretroviral tedavi hedefleri;

- Viral yükü maksimum olarak ve uzun süreli baskılamak,
- İmmunolojik fonksiyonları korumak ve iyileştirmek,
- Yaşam kalitesini arttırmak,
- HIV'e bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır (7-9).

Bu hedeflere ulaşmak için izlenmesi gereken yol;

- Hastaya uygun kombinasyon rejiminin seçilmesi ile hastanın tedaviye uyumunun sağlanması,
- Başlangıçta uygun tedavi sıralamasının yapılarak gelecekteki tedavi seçeneklerinin korunması,
- Gerekli klinik durumlarda direnç testleri yapmak olmalıdır (10-12).

Tedaviye ne zaman başlamalı

AİDS göstergesi hastalık hikayesi olan veya HIV enfeksiyonunun ciddi semptomları olan tüm hastalara CD₄ T lenfosit sayısından bağımsız olarak ART önerilir. HIV enfeksiyonu olan hastalarda tedaviye başlama kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir (5, 13-15).

Antiretroviral tedavisinin ertelenmesinin yararları ve riskleri

Erken tedavi başlanması (CD₄⁺ T hücre sayısı>350/mm³) veya tedavi ertelenmesi (CD₄⁺ T 201-350/ mm³) kararı hasta ile hekim arasında alınmalıdır. Tedavi ertelenmenin olası yararları; ilaç yan etkilerinden kaçınma, tedavi seçeneklerinin korunması, ilaç direnci gelişiminin ertelenmesi, hastaya tedavi gerekliliğini anlaması için daha fazla zaman verilmesi, tedavi süresinin kısılması nedeniyle ilaç bıkınlığının azalması, daha az toksik daha etkin antiretroviral ilaç kombinasyonlarının geliştirilmesi için zaman kazanılmasıdır. Tedavi ertelenmenin olası riskleri; erken tedavi ile korunmuş olacak immun sistemde irreversible hasarların meydana gelmesi, AİDS'a ilerleme olasılığında artış, sağlam kişilere HIV bulaş riskinin artmasıdır (5).

Antiretroviral tedavide kullanılan rejimler

Ekim 2003'den bu yana dört farklı gruba ait 20 onaylanmış antiretroviral ilaç kullanıma girmiştir. Kombine rejimler en az üç ilaç içermelidir. Tedavi açısından naive hastalarda günümüzde üç farklı tip kombine rejim temel alınmaktadır. Bunlar; NNRTI bazlı rejim (1NNRTI+

2NRTİ), Pİ bazlı rejim (1-2 Pİ+ 2NRTİ) ve üçlü NRTİ bazlı rejimdir. Nonnükleozit revers transkriptaz enzim inhibitörü bazlı rejimlerden tercih edilenler efavirenz (EFV)'in, lamuvidin (3TC)/emtricitabine (FTC) ve zidovudin (ZDV) / tenofovir dizoproksil fumarat (TDF) ile kombinasyonudur. EFV'nin teratojenik olması nedeni ile gebeliğin ilk üç ayında ve hamile kalma olasılığı olan genç bayan hastalarda nevirapine (NVP) kullanılmalıdır. Proteaz inhibitörü bazlı rejimlerden tercih edilen lopinavir-düşük doz ritonavir (LPV-r)'in, 3TC / FTC ve ZDV ile kombinasyonudur. Tercih edilen üçlü NRTİ bazlı rejim ise abacavir (ABC), ZDV ve 3TC kombinasyonudur. Bu kombinasyon ancak NNRTİ ve Pİ bazlı rejimlerin kullanılmadığı durumlarda kullanılmalıdır (5).

Başlangıç tedavisi seçimi bireye göre olmalıdır ve seçerken birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Bunlar;

- Eşlik eden hastalıklar veya durumlar (tüberküloz, karaciğer hastalığı, depresyon, mental hastalık, kardiyovasküler hastalık, biyokimyasal bozukluk, gebelik gibi);
- Uyum potansiyeli;
- Hap sayısı ve sıklığı göz önüne alınarak doz uyumu;
- Potansiyel ilaç yan etkileri;
- Potansiyel ilaç etkileşimleridir (5).

Başlangıç ART olarak önerilen antiretroviral rejimlerin avantajları ve dezavantajları Tablo 2'de gösterilmiştir (5).

Antiretroviral tedavide hızlı direnç gelişimi ve düşük antiretroviral aktivitesi olması nedeniyle monoterapi öne-

rilmez. Ancak HIV RNA düzeyi 1000 kopya/mL'den düşük olan gebelerde perinatal bulaşı önlemek için kullanılabilir. İkili NRTİ rejim sadece daha önce bu tedaviye başlanmış olup virolojik başarı elde edilmiş olan hastalarda devam edilebilir. Bazı antiretroviral ilaç kombinasyonları suboptimal antiviral güçleri olması, kabul edilemeyen toksisitelerinin bulunması veya farmakolojik özellikleri nedeniyle HIV ile infekte hastalarda hiçbir zaman önerilmemektedir. Bunlar Tablo 3'de belirtilmiştir (5, 16).

Günümüzde ART'de kullanılan ilaçların dozları, yiyeceklerle etkileşimleri oral biyoyararlanımları, serum yarılanma ömürleri, intrasellüler yarılanma ömürleri, eliminasyonları ve yan etkileri Tablo 4, 5, 6 ve 7'de özetlenmiştir (5).

Son yıllarda HIV-1'in koreseptörlere bağlanmasını veya füzyonunu engelleyen *in vivo* antiviral etkili yeni bileşikler geliştirilmiştir. Giriş inhibitörleri özellikle NRTİ ve Pİ'lerine dirençli HIV-1 suşlarında yararlı olabilirler. HIV-1 integras enzimi, proviral DNA'nın konakçı genomuna integre olması ve hastalığın oluşmasında kritik önemi vardır. İntegraz inhibitörleri de bu nedenden dolayı üzerinde çalışılmakta olan yeni ilaçlardır (1).

Sonuç olarak, HIV enfeksiyonu kronik bir hastalık olarak kabul edilmelidir. Antiretroviral tedavi dinamik bir süreç olup klinisyen tarafından gelişmeler yakından izlenmeli, hasta- hekim işbirliği ile başarılı sonuçlar alınabileceği unutulmamalıdır.

Tablo 1. HIV enfeksiyonunda tedaviye başlama kriterleri

	CD4+ T hücre sayısı	Plazma HIV RNA düzeyi	Öneri
*AIDS göstergesi hastalık veya **ciddi semptomlar	Herhangi bir değer	Herhangi bir değer	Tedavi
Asemptomatik	CD4 ⁺ T hücre <200/mm ³	Herhangi bir değer	Tedavi
Asemptomatik	CD4 ⁺ T hücre 201-350/mm ³	Herhangi bir değer	Tedavi hastaya göre değerlendirilmelidir
Asemptomatik	CD4 ⁺ T hücre >350/mm ³	≥100.000 kopya/mL	Çoğu hekim tedavinin ertelenmesini önerirken, bazıları tedavi önermekte
Asemptomatik	CD4 ⁺ T hücre>350/mm ³	<100.000 kopya/mL	Tedaviyi ertele

* AIDS göstergesi hastalıklar 1993 Centers for Disease Control (CDC)'nin yaptığı sınıflamaya göre

** Ciddi semptomlar; açıklanamayan ateş veya > 2-4 hafta diyare veya oral kandida enfeksiyonu veya >%10 açıklanamayan kilo kaybı (5).

Tablo 2. Başlangıç antiretroviral tedavisi (ART) olarak önerilen antiretroviral rejimlerin avantaj ve dezavantajları

Antiretroviral ilaçların sınıfı	İlaçlar	Avantajları	Dezavantajları
NRTİ'leri		ART kombinasyonunun bel kemiđi	Çoğu NRTİ ile nadir fakat ciddi laktik asidoz/hepatik steatoz
Üçlü NRTİ rejim	Abakavir+zidovudin+lamivudin yalnızca	*Abakavir+Zidovudin+Lamivudin=birlikte formülasyonu→Trizivir *Minimal ilaç-ilaç etkileşimi *Tablet sayısı az *Pİ ve NNRTİ'ini gelecekte kullanım için saklar	*Efavirez ve indinavir bazı rejimlerle karşılaştırıldığında düşük virolojik yanıt *Abakavir, hipersensitivite reaksiyonu için potansiyel
İkili NRTİ'leri üç ya da daha çoklu ilaç kombinasyonlarının bel kemiği	Zidovudin+lamivudin	*En yaygın ve uygun virolojik deneyim *Zidovudin+Lamivudin birlikte formülasyonu →Kombivir dozaj kolaylığı *Yiyecekle etkileşim yok *Lamivudin minimal yan etki	*Zidovudine bağlı kemik iliği baskılanması *Gastro-intestinal intolerans
	Stavudin+Lamivudin	Yiyecekle etkileşim yok	*Periferik nöropati, lipo-atrofi, hiperlaktatemi ve laktik asidoz, ilerleyici asendan motor güçsüzlük, stavudin kullanımı hiperlipidemi için potansiyel *Diğer NRTİ den daha fazla mitokondriyel toksisite insidansı
	Tenofovir+Lamivudin	*Efavirenz ile birlikte kullanıldığında iyi virolojik yanıt *Günde tek doz	*Tenofovire bağlı renal yetmezlik gelişebilir. *İlaç etkileşimleri: 1) Tenofovir atazanavir düzeyini↓, ritonavir eklenmeli 2) Tenofovir didenozin düzeyini↑, didenozin dozunu azaltmak gerekir.
	Abakavir+Lamivudin	*yiyecek etkileřimi yok *Zidovudin + Lamivudin kadar etkili *Günde tek doz * Abakavir + Lamivudin birlikte kombinasyonu→Epzikom	*Abakavir hipersensitivite reaksiyonu için potansiyel
	Didenozin+Lamivudin	Günde tek doz	Didenozine bağlı periferiknöropati, pankreatit, Aç alınmalı Pİ ile doz ayırımı yapılmalı Ribavirin, tenofovir, hidroksiüre ile birlikte kullanımında toksisite↑
	NRTİ+ Emtrisitabin (lamivudin yerine)	*Lamivudinden daha uzun etkili *Günde tek doz *Tenofovirle birlikte kombinasyonu→Truvada	Lamivudine göre daha az deneyim

NRTİ: Nükleozit revers transkriptaz inhibitörü

Pİ: Proteaz inhibitörleri

Tablo 3. Antiretroviral rejimin parçası olarak hiçbir zaman önerilmeyen antiretroviral ilaçlar / kombinasyonlar

	Önerilmeme nedenleri	İstisna durumlar
Amprenavir oral solüsyon (Gebelerde, <4 yaş çocuklarda, renal ve hepatik yetmezliği olanlarda metranidazol veya disulfram kullananlarda)	Oral solüsyon formu büyük oranda propilen glikol içerir ve bu madde risk taşıyan hastalarda toksik olabilir.	Yok
Amprenavir +Fosamprenavir	Her iki ilacın aktif formu da amprenavirdir ve birlikte kullanımlarının yararı olmadığı gibi toksitede artış olabilir.	Yok
Amprenavir oral solüsyon+ Ritonavir oral solüsyon	Amprenavir oral solüsyonunun içinde fazla miktarda bulunan propilen glikol ile ritonavir oral solüsyonunun içindeki etanol aynı metabolik yolla elimine olurlar ve birlikte kullanımları bu maddelerin birikimine neden olur.	Yok
Atazanavir + İndinavir	Birbirlerinin hiperbilirubinemi yapıcı etkilerini artırır.	Yok
Didanozin + Stavudin	Toksosite gelişme olasılığı yüksek (periferik nöropati, pankreatit, hiperlaktatemi), Gebelerde ciddi hatta fatal hepatik steatoz ile birlikte laktik asidoza neden olur.	Diğer antiretroviral ilaçlar kullanılmadığı ve yararı risklerinden fazla ise kullanılabilir.
Efavirenz (gebeliğin ilk üç ayında ve çocuk doğurma potansiyeli yüksek kadınlarda)	Teratojenik	Diğer antiretroviral ilaçlar kullanılmadığı ve yararı risklerinden fazla ise kullanılabilir.
Didanosin + Zalsitabin	Birbirlerinin periferik nöropati yapıcı etkilerini artırır.	Yok
Emtrisitabin + Lamivudin	Benzer direnç profilleri vardır Birlikte kullanımlarının potansiyel bir yararı yok.	Yok
Lamivudin + Zalsitabin	<i>In vitro</i> antagonizma	Yok
Stavudin + Zalsitabin	Birbirlerinin periferik nöropati yapıcı etkilerini artırır	Yok
Stavudin + Zidovudin	HIV-1 üzerine antagonistik etkileri var.	Yok
Sakinavir yumuşak jel (tek Pİ olarak)	Oral biyoyararlanımı düşük (%4), Diğer Pİ'leri ile karşılaştırıldığında daha düşük antiretroviral etki	Yok

Pİ: Proteaz inhibitörü

Tablo 4. Nükleozit revers transkriptaz inhibitörlerinin özellikleri

Jenerik adı Ticari adı	Formulasyonu	Doz önerileri	Yiyecek etkileşimleri	Oral biyo yararlanım	Serum yarılanma	İntrasellüler yarılanma ömrü	Atılım	Yan etkiler
Abakavir (ABC) Ziagen Trizivir ZDV+3TC Epzikom 3TC	Ziagen 300 mg tablet/ 20 mg/mL oral solüsyon Trizivir ABC 300 mg + ZDV 300 mg + 3TC 150 mg Epzikom ABC600 mg + 3TC300 mg	300 mgx2/gün 600 mg /gün 2x1 1x1	Yok Ancak alkol Abakavir düzeyini %41 ↑	%83	1,5 saat	12-26 saat	Alkol dehidrojenaz ve glukuronil transferaz tarafından metabolize edilir. trizivir ve epzicom metabolitlerinin %82'si böbreklere atıldığından Cr Cl <50 mL/dk ise verilmez	Ölümcül olabilen Hipersensitivite reaksiyonu
Didenozin (ddl) Videx VidexEC	Videx EC 125, 200, 250, 400 mg Videx VidexEC Videx tampon tab.25, 50, 100, 150, 200 mg Videx tampon toz 100, 167, 250 mg	VA>60 kg: 400 mg/gün yada 200 mgx2/gün, TDF ile birlikte 250mg/gün VA<60 kg: 250 mg/gün yada 125 mgx2/gün, TDF ile birlikte uygun dozu tam bilinmese de <250 mg/gün	Düzeyleri %55 ↓;Bu nedenle aç alınmalı	%30-40	1,5 saat	>20 saat	%50 renal , Renal yetmezlikte doz ayarlaması gerekir	*Pankreatit, *periferik nöropati, * bulantı, diyare, *hepatik steatoz + laktik asidoz
Emtrisitabin (FTC) Emtriva Truvada	Emtriva 200 mg Hard jelatin kapsül Truvada FTC200 mg+TDF300 mg	Emtriva 200 mg/gün Truvada tb 1x1/gün	yok	%93	10 saat	>20 saat	Renal , Renal yetmezlikte doz ayarlaması gerekir Cr Cl <30 mL/dk olanlarda Truvada kullanılmaz	*Minimal toksitesi , *Hepatik steatoz+ laktik asidoz
Lamivudin(3TC) Epivir Combivir Epizikom Trizivir	Epivir 150mg, 300 mg tab. /10mg/mL oral sol. Combivir 3TC 150 mg+ ZDV 300 mg Epizikom 3TC 300 mg+ ABC 600 mg Trizivir 3TC 150 mg+ ZDV 300 mg ABC 300 mg	150mgx2/gün yada 300mg/gün Combivir tb 2x1/gün Epizikom tb 1x1/gün Trizivir tb 2x1/gün	yok	%86	5-7 saat	18-22 saat	Renal , Renal yetmezlikte doz ayarlaması gerekir Combivir, Trizivir, Epzicom Cr Cl <50 mL/dk olanlarda kullanılmaz	*Minimal toksitesi , *Hepatik steatoz+ laktik asidoz

Tablo 4. Nükleozit revers transkriptaz inhibitörlerinin özellikleri (Devam)

Jenerik adı Ticari adı	Formulasyonu	Doz önerileri	Yiyecek etkileşimleri	Oral biyo yararlanım	Serum yarılanma	Intrasellüler yarılanma ömrü	Atılım	Yan etkiler
Stavudin (d4T) Zerit	Zerit 15, 20, 30, 40 mg kapsül, 1 mg/mL oral sol.	VA>60 kg 40 mg2x1/gün, VA<60kg 30 mg2x1/gün	yok	%86	1 saat	7.5 saat	%50 renal, Renal yetmezlikte doz ayarlaması gerekir	*Periferel nöropati, *Lipodistrofi, *Hızlı ilerleyen assendan nöromusküler güçsüzlük, *Pankreatit, *Laktikasidoz, *Hiperlipidemi
Tenofovir Dizoproksil fumarat (TDF) Viread	Viread 300 mg tab.	1x1/gün	yok	Açlıkta %25, Yağlı yemekle %39	17 saat	>60 saat	Renal, Renal yetmezlikte doz ayarlaması gerekir Truvada CrCl<30 mL/dk. kullanılmaz	*Asteni, *Baş ağrısı, *Diyare, *Bulantı, *Kusma, *Renal yetmezlik, *Hepatik steatoz + laktik asidoz
Truvada (TDF+FTC)	Truvada TDF300 mg+ FTC 200 mg	1x1/gün						
Zalsitabin (ddC) Hivid	0.375, 0.75 mg tab	0.75 mg 3x1/gün	yok	%85	1,2 saat	bilinmiyor	%70 renal, Renal yetmezlikte doz ayarlaması gerekir	*Periferel nöropati, *Stomatit, *Hepatik steatoz + laktik asidoz *Pankreatit
Zidovudin (AZT, ZDV) Retrovir	Retrovir 100 mg kapsül, 300 mg tab, 10 mg/mL IV sol. , 10 mg/mL oral sol.	300 mg 2x1/gün veya 200 mg 3x1/gün	yok	%60	1,1 saat	7 saat	Glukuronize edilerek renal atılım, Renal yetmezlikte doz ayarlaması gerekir	*Kemik iliği baskılanması: (Makrositik anemi veya Nötropeni) *GIS intoleransı
Combivir (AZT+ 3TC)	Combivir 3TC 150 mg+ ZDV 300 mg	2x1/gün					Combivir ve trizivir Cr Cl < 50 mL/dk. kullanılmaz	*Baş ağrısı *Uykusuzluk *Asteni *Hepatik steatoz + laktik asidoz
Trizivir (AZT+3TC+ ABC)	Trizivir 3TC 150 mg+ ZDV 300 mg+ ABC 300 mg	2x1/gün						

Tablo 5. Non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörlerinin özellikleri

Jenerik adı Ticari adı	Formulasyonu	Doz önerileri	Yiyecek etkileşim	Oral biyo yararlanım	Serum yarılanma	Atılım	Yan etkiler
Delavirdin (DLV) Rescriptor	100mg tab 200mg tab	400mg 3x1/gün Didenozinin tampona formundan ayrı ve antasiitlerden 1 saat aralıklı alınmalı	Yok	% 85	5,8 saat	Cyt P450 (3A inh) met. %51 renal, %44 dışkı	*Döküntü, *KCFT↑, *baş ağrısı
Efavirenz (EFV) Sustiva	50, 100, 200 mg kapsül, 600mg tab	600mg/gün Aç, yatmadan önce	Fazla yağlı gıdalarla alınmamalıdır	bilinmiyor	40-55 saat	Cyt P450 (3A miks ind./inh.) met. %14-34 renal, %16-61 dışkı	*döküntü, *SSS sempt, *KCFT↑, *maymunlarda teratojenik
Nevirapin (NVP) Viramune	200mg tab., 50mg/mL Oral sol.	İlk 14 gün 1x1/gün, Sonra 2x1/gün	Yok	>%90	25-30 saat	Cyt P450 (3A ind.) met., %80 renal, %10 dışkı	*Döküntü, *sempt. hepatit

Tablo 6. Füzyon inhibitörlerinin özellikleri

Jenerik adı Ticari adı	Formulasyonu	Doz önerileri	Serum yarılanma	Saklama	Yan etkiler
Enfuvirtit (T20) Fuzeon	90 mg/1 mL flakon	2x1/gün SC	3,8 saat	Oda ısısı, hazırlanmış solusyon 2-8°C	Lokal reak., Bakteriyel pnömoni riski↑, Hipersensitivite reak (<%1)

Tablo 7. Proteaz inhibitörlerinin özellikleri

Jenerik adı Ticari adı	Formulasyonu	Doz önerileri	Yiyecek etkileşim	Oral biyo yararlanım	Serum yarılanma	Atılım	Saklama	Yan Etkiler
Lopinavir+ Ritonavir (LPV/r) Kaletra	Kapsül (133,3 mg LPV+ 33,3 mg RTV) Oral solüsyon 5 mL (400 mgLPV+ 100 mgRTV)	2x3 kapsül/gün yada 2x5 mL oral sol./gün EFV / NVP ile (LPV533 mg+RTV133 mg) 2x4 kapsül /gün yada 2x6,7mL oral sol /gün	Tok	Bilinmiyor	5-6 saat	Cyt P450 (3A inh ve substrat)	kapsül ve sol. buzdolabında son kullanım tarihine dek, oda ısısında <25° C 2 ay stabil,	*GİS: Bulantı, kusma, diyare *asteni *hiperlipidemi (TG) *hiperglisemi *yağ dağ. boz *hemofililerde kanama eğilimi↑
Nelfinavir (NFV) Viracept	250 mg, 625 mg tablet 50 mg/g oral toz	1,250 mg 2x1/gün veya 750 mg 3x1/gün	Tok	% 20-80	3,5-5 saat	Cyt P450 (3A inh ve subst.)	Oda ısısında 15-30° C	*diyare *hiperlipidemi *hiperglisemi *yağ dağ. boz. * hemofililerde kanama eğilimi↑ *KCFT↑
Ritonavir (RTV) Norvir	100 mg kapsül yada 600 mg/7.5 mL sol	2x600mg/gün (RTV tek PI olarak kullanıldığında), Diğer PI lerine farmakokinetik booster olarak 100-400 mg /gün bir yada 2 bölünmüş dozda	Tok %15 ↑	Bilinmi yor	3-5 saat	Cyt P450 (potent 3A4 inh.)	Kapsül oda ısısında <25° C , ≤30 gün yada buzdolabında saklanmalı, Oral sol Oda ısısı	*GI intolerans; bulantı, kusma, diyare *ağız çevresi ve ekstremitelerde parestezi *hiperlipidemi (TG) *hepatit *asteni *tat bozukluğu * KCFT↑ *hemofililerde kanama eğilimi↑ * yağ dağ. boz
Sakinavir sert jel kapsül (SQV-hgc) Invirase	200 mg kapsül	*tek başına SQV- hgc önerilmez *RTV ile birlikte; (RTV 100 mg+ SQV-hgc 1000 mg) x 2/gün (RTV 400mg + SQV-hgc 400mg) X2/gün	Tok	Tek PI olarak %4 kararsız	1-2 saat	Cyt P450 (3A4) inh. ve subst.	Oda ısısı (15-30° C	*GI intolerans; bulantı, kusma, diyare *baş ağrısı *hiperlipidemi *KCFT ↑ * yağ dağ. boz *hemofililerde kanama eğilimi↑
Sakinavir yumuşak jel kapsül (SQV- sgc) Fortovase	200 mg kapsül	*tek başına SQV- sgc 1200 mgx3/gün * (RTV 100 mg+ SQV-sgc 1000 mg) x 2/gün , (RTV 400 cmg + SQV-sgc 400 mg) X2/gün	tok	Bilinmiyor	1-2 saat	Cyt P450 (3A4) inh. (RTV'den az)	Buzdolabında yada odaisısında<25° C 3 ay	* GI intolerans; bulantı, kusma, diyare abd.ağrı *baş ağrısı, *hiperlipidemi, *KCFT↑*hiperglisemi, *yağ dağ. boz, *hemofililerde kanama eğilimi↑

Tablo 7. Proteaz inhibitörlerinin özellikleri (Devam)

Jenerik adı Ticari adı	Formulasyonu	Doz önerileri	Yiyecek etkileşim	Oral biyo yararlanım	Serum yarılanma	Atılım	Saklama	Yan Etkiler
Amprenavir (APV) Agenerase	*50 mg, 150 mg kapsül, *15 mg/mL oral sol.	*Kapsül; 1200 mgx2/gün, *Oral sol; 1400 mgx2/gün, RTV ile birlikte; 1200 mg APV+ 200 mgRTV /gün ya da 600 mg APV+ 100 mg RTV X2/gün	Yağlı yiyecekler emilimini %21↓	bilinmiyor	7,1 -10,6 saat	Cyt P450 (3A4 inh ,ind ve substrat) Hepatik yetm doz ayarı gerekir	Oda ısısında <25° C	*GI intolerans; bulantı, kusma, diyare *ağız çevresinde parestezi *döküntü *hiperlipidemi *KCFT ↑ *hiperglisemi, *yağ dağ. boz *hemofililerde kanama eğilimi↑
Atazanavir (ATV) Reyataz	100, 150, 200 mg kapsül	400 mg/gün, EFV /TDF ile birlikte alınır RTV100 mg+ ATV300 mg/ gün	Tok, Antiasitle birlikte alınmamalı	Bilinmi yor	7 saat	Cyt P450 (3A4 inh ve subst.) Hepatik yetm doz ayarı gerekir	Oda ısısında <25° C	*İndirek Bil ↑ *PR aralığında uzama *hiperglisemi * yağ dağ. boz *hemofililerde kanama eğilimi↑
Fosamprenavir (f-APV) Lexiva	700 mg tab.	Naive hastada 1400 mg fAPV x2/gün veya 1400 mg fAPV +200 mgRTV /gün Daha önce PI kullanmış hastada günde tek doz tedavi önerilmez	Aç, tok fark etmez	Belirli değil	7,7 saat	Cyt P450 (3A4 inh, ind ve subst.) Hepatik yetm doz ayarı gerekir	Oda ısısında <25° C	*Döküntü (%19) *bulantı, kusma, diyare *başağrısı *hiperlipidemi *KCFT ↑ *hiperglisemi *yağ dağ. boz *hemofililerde kanama eğilimi↑
Indinavir Crixivan	200, 333, 400 mg kapsül	800mgx3/gün, RTV ile birlikte; IDV800 mg + RTV100 / 200 mg x2/gün	Tek başına IDV aç alınmalı RTV ile birlikte aç,tok fark etmez	%65	1,5-2saat	Cyt P450 (3A4 inh) Hepatik yetm doz ayarı gerekir	Oda ısısında 15-30°C, Nemden korumak gerekir	*nefrolitiaz *GI intolerans, bulantı *İndirek Bil↑ *hiperlipidemi *hiperglisemi *yağ dağ. boz *hemofililerde kanama eğilimi *başağrısı *görme bulanıklığı *baş dönmesi *döküntü *metalik tat *trombositopeni *hemolitik anemi *alopesi

KAYNAKLAR

1. **Hanna GJ, Hirsch MS.** Antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus infection. *In: Mandell GL, Douglas RG, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases.* Vol 1. 6th ed. New York: Churchill Livingstone, **2005**: 1655-78.
2. **Aberg JA, Gallant JE, Anderson J, et al.** Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **2004**; 39: 609-29.
3. **Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al.** CD4 T lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med* **2003**; 163: 2187-95.
4. **Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA.** Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* **1996**; 272: 1167-70.
5. **Anonymous.** Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS), **2004**.
6. **Chun TW, Engel D, Berrey MM, Shea T, Corey L, Fauci AS.** Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4 (+) T cells during primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA* **1998**; 95: 8869-73.
7. **Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al.** Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* **1998**; 352: 1725-30.
8. **Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al.** Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* **1998**; 338: 853-60.
9. **Vittinghoff E, Scheer S, O'Malley P, Colfax G, Holmberg SD, Buchbinder SP.** Combination antiretroviral therapy and recent declines in AIDS incidence and mortality. *J Infect Dis* **1999**; 179: 717-20.
10. **Powderly WG, Saag MS, Chapman S, Yu G, Quart B, Clendeninn NJ.** Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. *AIDS* **1999**; 13: 1873-80.
11. **Yamashita TE, Phair JP, Munoz A, et al.** Immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* **2001**; 15: 735-46.
12. **McNabb J, Ross JW, Abriola K, Turley C, Nightingale CH, Nicolau DP.** Adherence to highly active antiretroviral therapy predicts virologic outcome at an inner-city human immunodeficiency virus clinic. *Clin Infect Dis* **2001**; 33: 700.
13. **Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, et al.** Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* **1997**; 126: 946-54.
14. **Egger M, May M, Chene G, et al.** Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* **2002**; 360: 119-29.
15. **Phillips A, CASCADE Collaboration.** Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naive individuals and those treated in the monotherapy era. *AIDS* **2004**; 18: 51-8.
16. **CDC.** Report of the NIH panel to define principles of therapy of HIV infection and guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. *MMWR* **1998**; 47: 1-41.

İLETİŞİM

Uz. Dr. Nesrin TÜRKER
 İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
 Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
 35360 Basinsitesi / İZMİR
 e-posta: nesrinturker@yahoo.com