

Antiretroviirusravimite areng kolmekümne aasta jooksul ja pilk tulevikku

Rein Sikut¹

Antiretroviirusravimite väljatöötamine on olnud märkimisväärselt kiire ja praegu-seks on jõudnud kasutusse juba 31 toimeainet, mis oma toimemehhanismide alusel jagunevad 5 ravimiklassi. Uued ravimid on tavaliselt üks kord päevas manustatavad, neil on vähem kõrvaltoimeid ja väiksem võimalus ravimiresistentsuse tekkeks. Uute toimeainete abil on ravi efektiivsus (viirussupressiooni saavutanud patsientide osakaal 48. nädalaks pärast ravi alustamist) tõusnud üle 90%. Tänu uutele toimeainetele on lihtsustumas raviskeemid ja käesoleval aastal on esimest korda lubatud kasutusse kahest toimeainest koosnev tablett, mis on mõeldud viiruskontrolli pikaajaliseks säilitamiseks. Arendusjärgus on veel mitmed uued ravimid, sealhulgas pikatoimelised süstitavad ravimid.

Käesoleval aastal sai täis juba 30 aastat, kui Eesti tervishoiusüsteem on pidanud tegelema HIV-infektsiooni ja sellest põhjustatud AIDSi. Uus viirushaigus, mille olemasolu märgati esimest korda USAs alles 1981. aastal (viirus ise avastati kaks aastat hiljem, 1983. aastal), levis tol ajal maailmas väga kiiresti ja juba 7–8 aastaga pärast selle esialgset märkamist USAs jõudis see nakkus ka raudse eesriide taga olevatesse Nõukogude Liidu riikidesse, Balti riigid sealhulgas. Õnneks oli molekulaarbioloogia ja viroloogia arenenud selleks ajaks juba piisavale tasemele, mis võimaldas kiiresti sekveneerida viiruse genoomi ja seeläbi identifitseerida viiruslikud valgud ning selgitada HI-viiruse elutsükli toimimise seaduspärad. See aga võimaldas hakata välja töötama ravimeid.

Varasemates Eesti Arsti numbrites on ilmunud mitmeid HIV-teemalisi ülevaateid, kus on käsitletud HIV-infektsiooni Eestis ja tulevikuprognose (1, 2), HIV tekkelugu ja patogeneesi mehhanisme (3). Siinse ülevaate eesmärk on vaadelda antiretroviirusravimite arengut, selgitada ravimite toimemehhanisme, efektiivsust ja heita pilk arendusjärgus olevatele toimeainetele.

HI-viiruse elutsükli põhimõtteline skeem on toodud joonisel 1. Viiruse elutsükli on võimalik praegu kasutuses olevate ravimite abil takistada mitmest erinevast kohast, mis joonisel on näidatud ristidega. Alljärgnevalt on selgitatud lühidalt kõikide ravimiklasside

toimemehhanisme, esitades need kasutuselevõtu kronoloogilises järjekorras.

1. Nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid – NRTI (ingl *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*). Pöördtranskriptaas ehk revertaas (ingl *reverse transcriptase*) on ensüüm, mis sünteesib viiruspartiklis oleva genoomse RNA põhjal sellele komplementaarse DNA. Selline protsess esineb ainult retroviirustel, kogu ülejäänud eluslooduses käib geenide avaldumise protsess skeemi järgi DNA → RNA → valk. Seetõttu ongi see ebaharilik protsess andnud nime kogu sellele viiruse klassile (retro = tagasi-suunaline).

Ajalooliselt olid selle klassi ravimid esimesed, mida hakati 1987. aastal kasutama HIV-infektsiooni raviks. Pöördtranskriptsiooni saab takistada teelikult kahel erineval moel. Esimesena võeti kasutusele nukleosiidi analoogid, mis kujutavad endast rakus olevate normaalsete nukleosiidide keemiliselt modifitseeritud analooge. Kuna revertaas ei suuda tavaliselt vahet teha normaalsel nukleosiidil ja selle veidi modifitseeritud keemilisel analoogil, lülitatakse sünteesitava DNA koostisse ka modifitseeritud substraadid. Need aga rikuvad DNA ahela struktuuri ja takistavad viirusliku DNA edasist sünteesi. Esimene selle klassi ravim oli AZT (azidotümidin), mida

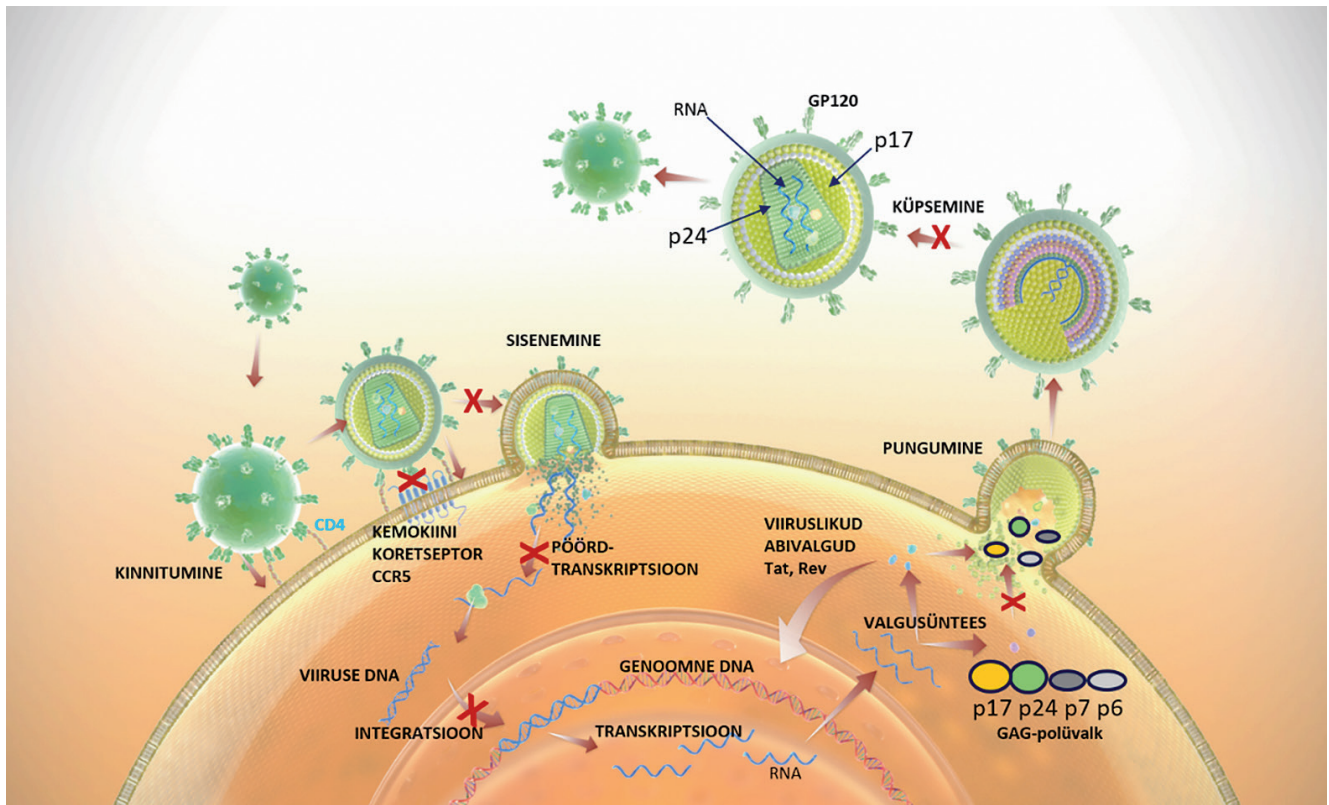
Eesti Arst 2018;
97(10):543–548

Saabunud toimetusse:
25.06.2018
Avaldamiseks vastu võetud:
01.10.2018
Avaldatud internetis:
28.11.2018

¹ GlaxoSmithKline Eesti OÜ

Kirjavahetajaautor:
Rein Sikut
rein.r.sikut@gsk.com

Võtmesõnad:
ARV-ravimid,
toimemehhanismid,
HIV-ravimite efektiivsus,
ravimiresistentsus,
resistentsusbarjäär,
HIV-ravimite areng



Joonis 1. HIV elutsükkel. Viirus siseneb immuunsüsteemi rakkudesse, mille pinnal on CD4-antigeen. Lisaks on sisenemiseks vajalik raku pinnal ka koretseptori olemasolu, millena toimivad kemokiini retseptorid CCR5 või CXCR4. Peale viiruse sisenemist laguneb nukleokapsiid, kust vabaneb viiruse genoomne RNA ja mis kohe seejärel viirusliku pöördtranskriptaasi abil konverteeritakse DNAks. See siseneb rakutuuma, kus HI-viiruse integraasi abil lülitatakse viiruslik DNA raku genoomi koostisse. Genoomi sisenenud viiruslikku DNA-d nimetatakse proviiruseks. Rakkudes puuduvad mehhanismid, mille abil viirusliku DNA lõiku välja lõigata. Kogu raku genoomiga võrreldes on proviirus ainult tühiselt väike jupike, koosnedes 9200 aluspaarist, kuid see kodeerib kõiki viiruse elutsükliks vajalikke valkprodukte. Integreeritud proviirust kasutab matriitsina raku enda transkriptsiooniaparatuur, millega toodetakse mRNA ja sealt omakorda ribosoomid sünteesivad valke. Mitmed viiruslikud valgud toodetakse suuremate eellasmolekulidena, mis viirusliku proteaasi abil lõigatakse väiksemateks funktsionaalseteks alaüksusteks. Joonisel on näitena toodud GAG-polüvalk, mis lõigatakse p17, p24, p7 ja p6 alaüksusteks. Struktuursed valgud p17 ja p24 käivitavad uue viirusosakese rakust väljapungumise protsessi, uue virioni lõplik küpsemine toimub hiljem ja ka seal on roll viiruse proteaasil. Punaste ristidega on näidatud need elutsükli etapid, mida on praegu olemasolevate ravimite abil võimalik takistada.

tuntakse ka zidovudiini nime all. Kuni 1996. aastani olid selle ravimiklassi esindajad ainukesed ja juba varsti pärast nende kasutuselevõttu selgus, et nende kasutusvõimalus oli üpris piiratud kiiresti tekkiva ravimiresistentsuse tõttu. Viiruse suure muutlikkuse tõttu selekteerusid mutatsioonid, mis võimaldasid viirusel eristada füsioloogilisi substraate selle keemilistest analoogidest. Olukord paranes veidi, kui hakati kasutama mitut erinevat nukleosiidanalooži korraga (4), kuid tõeline läbimurre ravis saabus ikkagi alles siis, kui võeti kasutusele uus ravimiklass.

2. **Proteaasi inhibiitorid – PI.** HIV proteaas on ensüüm, mille peamine ülesanne on lõigata viiruse eellasvalgud õige suurusega funktsionaalseteks alaüksusteks. HIV sünteesib osa oma valkudest suuremate n-õ toorikute kujul (geenide Gag ja Pol produktid), mida proteaas omakorda lõikab väiksemateks funktsionaalseteks alaüksusteks. Kui viiruslik proteaas blokeeritakse ravimi poolt, ei saa tekkida uued küpsed viirusosakesed, mis oleksid võimelised uusi rakke nakatama.

HIV proteaasi inhibiitorite kasutuselevõtt 1995. aasta lõpul ja 1996nda alguses tõi olulise pöörde HIV ravis.

Piisas sellest, kui PI klassi ravim lisati NRTI-ravimitele ja kohe hakkas oluliselt vähenema suurem ja kliiniline AIDS. Euroopas vähenes seetõttu aastatel 1994–1998 suurem AIDSi 10 korda (5). Alates sellest ajast sai kolmest toimeainest koosnev kombinatsioonravi standardiks, seda hakati nimetama terminitega HAART (ingl *highly active antiretroviral therapy*) või cART (ingl *combined antiretroviral therapy*)

3. Mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid – NNRTI (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*). See ravimiklass võeti kasutusse 1996. aastal ja need ravimid toimivad samuti pöördtranskriptsiooni blokeerides. Erinevalt NRTI klassi ravimitest seonduvad need aga ensüümi aktiivsentriga, blokeerides selle aktiivsuse. NRTI klassi nukleosiidsed analoogid seevastu ei blokeeri otseselt ensüümi aktiivsust, vaid rikuvad ära sünteesitava DNA ahela.

4. Viiruse sisenemist takistavad ravimid (ingl *entry inhibitors*). Selles klassis on toimeaineid kõige vähem, ainult kaks. Enfuvirtiid (T20) on seni ainuke ravim, mis oma olemuselt on sünteetiline peptiid, ja seetõttu manustatakse seda subkutaanse süstena. Seda kasutatakse väga piiratud hulgal. Maravirok on aga ravim, mis erineb kõikidest teistest selle poolest, et ta ei seostu mitte ühegi HI-viiruse valguga, vaid hoopis immuunsüsteemi rakkude pinnal oleva kemokiini retseptoriga CCR5. See aga on vajalik koretseptor virioni rakku sisenemiseks. Kuna HI-viirus võib kasutada koretseptorina ka teist analoogset retseptorit (CXCR4), on vaja enne selle ravimi kasutamist määrata kindlaks, milline on iga patsiendi viiruse tropism.

5. Integraasi inhibiitorid – INI. INI on kõige uuem ravimiklass, mille esimene toimeaine tuli kasutusse 2007. aastal. INI klassi ravimite tööpõhimõtte on takistada HI-viiruse integraasi tööd, mis integreerib viirusliku DNA inimese kromosoomidesse. Praeguseks on sellest klassist lubatud kasutusse 4 toimeainet (raltegraviir, elvitegraviir, dolutegraviir, biktegraviir), mis kõik seonduvad viirusliku integraasi katalüütilise tsentriga, ensüümi töö blokeeritakse ja viirusliku DNA lülitumine peremeesraku genoomi jääb ära.

RAVIMITE KASUTAMINE, NENDE EFEKTIIVSUS JA KÕRVALMÕJUD

Alates 1996. aastast muutus standardiks kolmest toimeainest koosnev kombineeritud ravi. Tüüpiline raviskeem ravi alustamisel koosneb ühest INI, PI või NNRTI klassi ravimist ja kahest NRTI klassi ravimist. Vastavad kombinatsioonid, mida soovitatakse kasutada, on loetletud rahvusvahelistes või riiklikes ravijuhendites. Ravimitootjad on võtnud suuna toota fikseeritud koostisega tablette: sobiv ravimikombinatsioon pannakse ühte tabletti, et lihtsustada ravimi võtmist ja parandada ravisoojust. Praegu on maailmas kasutusel vähemalt 7 erinevat sellist fikseeritud koostisega tabletti, mis sisaldavad ravirežiimiks kõiki vajalikke toimeaineid ja mida võetakse 1 tablett 1 kord päevas. Eestis on praegu kasutusel üks selline: dolutegraviir (50 mg) + abakaviir (600 mg) + lamivudiin (300 mg).

Ravimite efektiivsust hinnatakse kliinilistes uuringutes, kus peamine tulemusnäitaja on patsientide osakaal, kelle viiruskoormus uuringu 48. nädalaks on langenud alla testsüsteemi määratavuse piiri (50 viiruskoopiat ml kohta). Uuemate ravimite, näiteks teise põlvkonna integraasi inhibiitorite kasutamisel, saavutab selle näitaja 93% või rohkem uuringu alustanud patsientidest (6). Kui aga uuringu tulemuste arvutamisel jätta välja need, kes jälgimiselt kadusid, protokoll ei järginud või uuringust lahkusid nõusoleku tagasivõtmise tõttu (*nn per protocol* analüüs), siis on efektiivsus kuni 99% (6). Kuigi uuringute esmane tulemusnäitaja võetakse 48. nädalal, näitab vahetulemuste analüüs, et ligi 80% uuritavatest, kelle raviskeem põhineb integraasi inhibiitoritel, saavutavad viirusupressiooni juba 4. nädalaks (7). Seega võib öelda, et nüüdisaegne kombineeritud antiretroviirusravi on ülimalt efektiivne ning toimib ravirežiimi järgimise korral kiiresti ja peaaegu kõigil.

Samas on kõikidel ravimitel ka kõrvalmõjud. Nende täielik loetlemine ülevaateartiklis pole otstarbekas, seepärast on nimetatud peamisi kõrvalmõjusid, mis on iseloomulikud erinevatele ravimiklassidele ja mis on loetletud EACSi (*European AIDS Clinical Society*) ravijuhendis (8). NRTIsid, eriti selle klassi vanemaid ravimeid iseloomustab lipoatroofia, düslipideemia, aneemia, lööve; tenofoviirdisoproksiil põhjustab luu mineraaltiheduse vähenemist ja osteoporoosi suurenenud riski ning Fanconi

sündroomi; abakaviiri seostatakse südame isheemilise suurenenud riski ja süsteemse hüpersensitiivsuse reaktsiooniga. Viimast riski on võimalik vähendada selle abil, et abakaviiri sisaldavat raviskeemi ei kasutata patsientidel, kes on HLA-B*5701 alleeli kandjad, sest on teada, et seda alleeli kandvatel isikutel esineb abakaviiri ülitundlikkust oluliselt sagedamini (9).

NNRTI klassi ravimid, näiteks efavirens, võivad põhjustada löövet, unehäireid, depressiooni, peavalu, peeringlust, ärevust, suitsiidimõtteid. Proteaasi inhibiitorite kõrvaltoimeteks on iiveldus ja kõhulahtisus, lööve, hüperlipideemia, suhkurtõbi, peavalu.

Integraasi inhibiitorid võivad tekitada peavalu, unehäireid, iiveldust, kõhulahtisust, ülitundlikkust.

RAVIMIRESISTENTSUSE TEKE ANTIRETROVIIRUSRAVIMITE VASTU

HI-viiruse elutsükli eripära tõttu on igas paljunemistsükli tekkiv mutatsioonide sagedus vähemalt 5 suurusjärku kõrgem võrreldes näiteks inimese keharakkude jagunemisel selle DNAsse tekkivate vigade sagedusega. Põhjuseks on eespool kirjeldatud retroviirustel esinev pöördtranskriptsiooni etapp, sest vastaval ensüümil puudub vigade parandamist võimaldav aktiivsus (ingl *proof-reading activity*). Seetõttu tekib pöördtranskriptsiooni käigus üks viga 10^3 kuni 10^4 nukleotiidi kohta (10). Kuna HIV genoom koosneb veidi vähemast kui 10^4 nukleotiidist, tähendab see, et HI-viirusega nakatunud rakust väljuvad uued viirusosakesed erinevad vähemalt ühe tekkinud mutatsiooni võrra seda rakku nakatanud viirusest. Kuna ühes ööpäevas tekib ravi mittesaaval patsiendil hinnanguliselt kuni 10^{10} uut virioni (11), tähendab see väga suurt hulka erinevate viirusevariantide esinemist patsiendi organismis. Ravimi suhtes resistentsete mutatsioonide selektiivne valik toimub täpselt samasuguse positiivse selektsiooni abil, nagu toimub kogu eluslooduse evolutsioon: enam kohastunud individid saavad eelise paljunemisel. Iga mutatsioon, mis võimaldab viirusel ravimi juuresolekul paljuneda kas või osalise kiirusega, saab peagi organismis valdavaks. Nagu näitavad vanemate ravimitega tehtud uuringud, võib ravimiresistentne tüvi saada organismis valdavaks üllatavalt kiiresti, juba 2–4 nädala jooksul (12).

Ravimiresistentsuse teke oli peamine põhjus, miks kuni 1996. aastani, mil kasutuses oli ainult üks ravimiklass, paljud patsiendid jätkuvalt surid. Ning aastast 1996 kasutusele võetud kolme toimeainega kombinatsioonravi ainuke põhjus ongi see, et vältida ravimiresistentsuse teket. Viirusel on palju raskem kohaneda mitme toimeaine suhtes korraga. Ravimiresistentsust tekitavate mutatsioonide tekkega kaasneb alati viiruse paljunemisvõime vähenemine, sest vastavate sihtmärkensüümide konformatsioon muutub, et ravimi molekul ei saaks enam seonduda. Sellega väheneb aga paratamatult ensüümi aktiivsus, mis vähendab viiruse paljunemise kiirust. See on hind, mida tuleb maksta kohanemise eest ravimiga (ingl *fitness cost*) (13). Resistentse viiruse väiksemat paljunemisvõimet näitab ka fakt, et ravi lõpetamisel kaovad mutatsioonid kandvad viirused ringlusest ja metsik tüüp kasvab uuesti üle. Kusjuures kiiremini kaovad need mutatsioonid, mille negatiivne mõju viiruse paljunemisele (*fitness cost*) on suurem (13). Resistentsete viiruste tekivad mutatsioonid ei kao aga organismist täielikult, need arhiveeritakse latentse proviiruse kujul rakkude genoomi. See aga tähendab, et mingi ravimi suhtes varem tekkinud resistentset peab arvestama edaspidisel ravi määramisel.

Uute toimeainete väljatöötamise üks oluline eesmärk viimasel kümnendil on olnud kõrgema resistentusbarjääriga ravimite saamine. Resistentusbarjääri määravad ühelt poolt mutatsioonide arv, mida viirus peab tekitama, et saavutada võimekust ravimi juuresolekul paljuneda, ja teiselt poolt ka mutatsioonide tekke hind (*fitness cost*) viirusele. Selles osas on saavutatud ka märkimisväärset edu. Kõrge resistentusbarjääriga ravimid on näiteks farmakokineetiliselt võimendatud proteaasi inhibiitorid lopinaviir ja darunaviir ning teise põlvkonna integraasi inhibiitorid dolutegraviir ja biktegraviir. Viimased ongi spetsiaalselt disainitud seetõttu, et saada üle esimese põlvkonna INI-de (raltegraviir, elvitegraviir) peamisest puudusest – madalast resistentusbarjäärist (14). Sellest ülesaamiseks on muudetud uute INI-de molekuli struktuuri sellisel, et seondumine integraasi aktiivtsentriga oleks kõrgema afiinsusega ja et üksikud mutatsioonid ei saaks mõjutada ravimi seondumist (15). Kõrgem afiinsus võimaldab omakorda

kasutada ka väiksemaid annuseid ja üks kord päevas manustamist.

Ravi käigus tekkinud resistentsus on kõrge sissetulekuga Lääne-Euroopa riikides muutunud väga harvaks (16) võrrelduna vähem arenenud riikidega (17), seda just tänu uutele ravimitele ja patsientide jälgimisele. Eestis on HIV ravimiresistentsuse levimust uurinud TÜ bio- ja siirdemeditsiini instituudi mikrobioloogia uurimisrühm ja nende tulemused näitavad, et 78%-l resistentsustestimisele saadetud ravinurjumisega patsientidel (kes said vanema põlvkonna NNRTI klassi ravimit efavirens kombineerituna kahe NRTI-ga) esinesid ravimiresistentsust põhjustavad mutatsioonid (18). Teises uuringus analüüsiti neid patsiente, kel ajavahemikul 2013–2017 kasutati raviskeemis esimese põlvkonna INI klassi ravimit raltegraviir ja kelle ravi oli nurjunud. Kokku uuriti 34 patsiendi viirust ja neist 20-l (59%) leiti raltegraviiri suhtes kõrget resistentsustaset põhjustavad mutatsioonid (19). See on ca 5% kõikidest patsientidest, kes seda toimeainet 2018. aasta 1. jaanuari seisuga kasutasid. TÜ mikrobioloogid on uurinud ka ülekantava ravimiresistentsuse levimust Eestis. Ka siin on märgata kasvutrendi: dr Soodla ja kaasautorid näitasid oma töös (20), et 2013. aasta uutest nakatumisjuhtudest (223 uuritud proovi) 15-l esinesid resistentsusmutatsioonid (6.7%). Peamiselt oli tegemist NNRTI klassi kuuluva efavirensi suhtes resistentsust tekitava mutatsiooniga K103N. Need uuringud näitavad kokkuvõtlikult, et ravimiresistentsus on üks ravi nurjumise põhjustest Eestis.

ARENUSJÄRGUS OLEVAD TOIMEAINED JA LIHTSUSTATUD RAVISKEEMID

Uute antiretroviirusravimite väljatöötamine jätkub, kuna vajadus paremini talutavate ja kõrgema resistentsusbarjääriga ravimite järele on endiselt olemas. Uusi toimeaineid on lähiajal oodata mitmesse ravimiklassi, mis on kokku võetud hiljutises ülevaateartiklis (21). NRTI klassi ravimite on II faasi uuringutes adensiini analoog (MK-8591), mille toimemehhanism erineb seni kasutatavatest sama klassi ravimite, takistades pöördtranskriptaasi translokatsiooni (22). NNRTI klassi on oodata lisa doraviriini näol, millega on käimas III faasi uuringud. See on näidanud aktiivsust ka nende viirustüvede

vastu, kus on tekkinud resistentsusmutatsioonid vanemate sama klassi ravimite vastu (22). INI klassi uutest kandidaatidest on jõudnud III faasi uuringutesse esimene pika-toimeline süstitav ravim kabotegraviir. See on dolutegraviiri analoog, mida on võimalik formuleerida nanosuspensioonina ja mida manustatakse 1- või 2-kuuliste intervallidena lihasesiseses süstega (23).

Rakku sisenemist takistavate ravimite klassis on III faasi uuringutes fostemsaviir, mis seondub HIV ümbrise valguga gp120, takistades seeläbi viiruse kinnitumist immuunrakkude pinnale nende CD4 retseptori kaudu (24). See on uue toimemehhanismiga ravim, mis on eriti oluline hulgi-resistentsusega patsientide tarbeks, kelle ravivõimalused on tekkinud resistentsuse tõttu oluliselt vähenenud.

Tänu uutele, kõrgema resistentsusbarjääriga ravimitele on tekkinud võimalused lihtsustada raviskeeme, kus kasutatakse vähem kui kolme toimeainet. Vajadus selle järele tuleneb asjaolust, et HIV ravi on elukestev, HIV-positiivsed elavad järjest kauem ja kõikidel ravimitel on ka teatud kõrvalmõjud. Mida väiksem on elu jooksul kogunev kumulatiivne ravimidoos, seda parem. Lähtutakse põhimõttest, et ravimit tuleb kasutada nii palju kui vajalik, aga nii vähe kui võimalik. Seetõttu on käivitatud kliinilised uuringud, milles võrreldakse ravi efektiivsust (viiruskontrolli säilitamist) seni kasutatud kolmikravi saavatel patsientidel ja uuele, kahest toimeainest koosnevale raviskeemile üleviidud patsientidel. Uuringu käigus ei tuvastatud mingeid erinevusi ravi efektiivsuses kaksik- ja kolmikravi saavates rühmades (25), küll aga paranes kaksikravile viidud patsientidel luu ainevahetust näitavate biomarkerite tase ja suurenes luu mineraaltiheduse näitaja (26). Viimane efekt on seletatav peamiselt sellega, et uuringut alustanud patsientidest 72%-l sisaldas eelnev raviskeem tenofoviirdisoproksiili. See aga põhjustab pikaajalisel kasutamisel luu mineraaltiheduse vähenemist. Nende tulemuste põhjal andis 2018. aasta maikuu Euroopa Raviamet kasutusloa esimesele kahest toimeainest (dolutegraviir (50 mg) + rilpiviriin (25 mg)) koosnevale kombinatsioonitabletile, mis on näidustatud viiruskontrolli säilitamiseks, kui viiruskoormus on eelneva kombinatsioonraviga maha surutud (27). Lõppfaasis on ka need uuringud, kus kahest toimeainest

koosnevat raviskeemi kasutatakse juba ka ravi alustamiseks.

Pärast 20 aasta pikkust kolmikravi kui kuldse standardi kasutamist on toimumas oluline pööre ravi lihtsustamise suunas, mis peaks veelgi parandama HIV-positiivsete inimeste elukvaliteeti, parandama ravisoostumust ja kokkuvõttes aitama kaasa edasisele uute nakatumisjuhtumite vähenemisele. Edukas ravi on ühtlasi ka ennetus: kui viiruse hulk organismis on maha surutud, väheneb viiruse ülekandmise võimalus kuni 96% nagu uuringutes tõestatud (28).

HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autor töötab ettevõtte GSK teadusnõunikuna ning GSK on üks firmadest, mis toodab ja turustab HIV-ravimeid.

SUMMARY

Development of antiretroviral agents during three decades and future perspective

Rein Sikut¹

The development of antiretroviral agents has been remarkably fast. To date, 31 active ingredients have been introduced, which, according to their modes of action, are divided into five therapeutic classes. New medicinal products are usually administered once daily; they have fewer side effects and patients are less likely to develop resistance. Thanks to new active ingredients, efficacy of modern treatment regimens exceeds 90% as measured by the proportion of patients reaching complete viral suppression by the 48th week after treatment initiation. New treatment regimens are also becoming simpler. This year, for the first time, a tablet consisting of two active ingredients, intended for long-term preservation of virus control, has been approved. There are several new medicinal products in the developmental phase, including long-acting injectable medicinal products.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Lai T, Habicht J, Rüütel K. HIV levik Eestis ja võimalikud tulevikuprognosid aastani 2015. *Eesti Arst* 2009;58:267–73.
- Zilmer K, Ustina V. 20 aastat HIV-infektsiooni Eestis. *Eesti Arst* 2007;86:885–91.
- Sikut R. 30 aastat HI-viiruse avastamisest. *Eesti Arst* 2013;92:268–77.

- Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. N Engl J Med* 1996;335:1081–90.
- Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994–98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000;356:291–6.
- Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir and lamivudine for initial treatment of HIV infection (GS-US-380-1489): a double blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390:2063–72.
- Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV* 2015;2:e127–36.
- EACS (European AIDS Clinical Society) Guidelines, version 9.0, 2017.
- Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002;359:727–32.
- Menendez-Arias L. Mutation rates and intrinsic fidelity of retroviral reverse transcriptases. *Viruses* 2009;1:1137–65.
- Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected life-span, and viral generation time. *Science* 1996;271:1582–6.
- Wei X, Ghosh SK, Taylor ME. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995;373:117–22.
- Jain V, Sucupira MC, Baccetti P, et al. Differential persistence of transmitted HIV-1 drug resistance mutation classes. *J Infect Dis* 2011;203:1174–81.
- Ravimi omaduste kokkuvõte: Isentress http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000860/WC500037405.pdf.
- Hightower KE, Wang R, DeAnda F. Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4552–9.
- Scherrer U, Wyl V, Yang WL, et al. Emergence of acquired HIV-1 drug resistance almost stopped in Switzerland: A 15-year prospective cohort analysis. *Clin Infect Dis* 2016;62:1310–7.
- Gregson J, Kaleebu P, Marconi VC, et al. Occult HIV-1 drug resistance to thymidine analogues following failure of first-line tenofovir combined with a cytosine analogue and nevirapine of efavirenz in Sub-Saharan Africa: a retrospective multi-centre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2016;3:296–304.
- Avi R, Pauskar M, Karki T, et al. Prevalence of drug resistance mutations in HAART patients infected with HIV-1 CRF06_cpx in Estonia. *J Med Virol* 2016;88:448–54.
- Pauskar M, Huik K, Rajasaar H, et al. The patterns of Integrase strand transfer inhibitors drug resistance mutations in HIV-1 CRF06_cpx in Estonia. 16TH EUROPEAN MEETING ON HIV & HEPATITIS 2018, Rome May 30th-June 1st, poster No 67.
- Soodla P, Huik K, Pauskar M, et al. Transmitted drug resistance (TDR) in newly diagnosed HIV-1 infected subjects in Estonia in 2013. 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Amsterdam, Netherlands 9–12 April 2016. P0023.
- Gulick RM. Investigational antiretroviral drugs: What is coming down the pipeline. *Top Antivir Med* 2018;25:127–32.
- Lai MT, Feng M, Falgoutier JP, et al. In vitro characterization of MK-1439, a novel HIV-1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1652–63.
- Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink HJ, et al. Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390:1499–510.
- Nowicka-Sans B, Gong YF, McAuliffe B, et al. In vitro antiviral characteristics of HIV-1 attachment inhibitor BMS-626529, the active component of the prodrug BMS-663068. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:3498–507.
- Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, on-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet* 2018;391:839–49.
- McComsey GA, Lupo S, Parks D. Switch from tenofovir disoproxil fumarate combination to dolutegravir with rilpivirine improves parameters of bone health. *AIDS* 2018;32:477–85.
- Ravimi omaduste kokkuvõte: Juluca. http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004427/WC500249448.pdf.
- Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *NEJM* 2011;365:493–505.

¹ GlaxoSmithKline Eesti, Tallinn, Estonia

Correspondence to: Rein Sikut rein.r.sikut@gsk.com

Keywords: antiretroviral drugs, modes of action, efficacy of HIV drugs, drug resistance, barrier of resistance, development of HIV drugs