

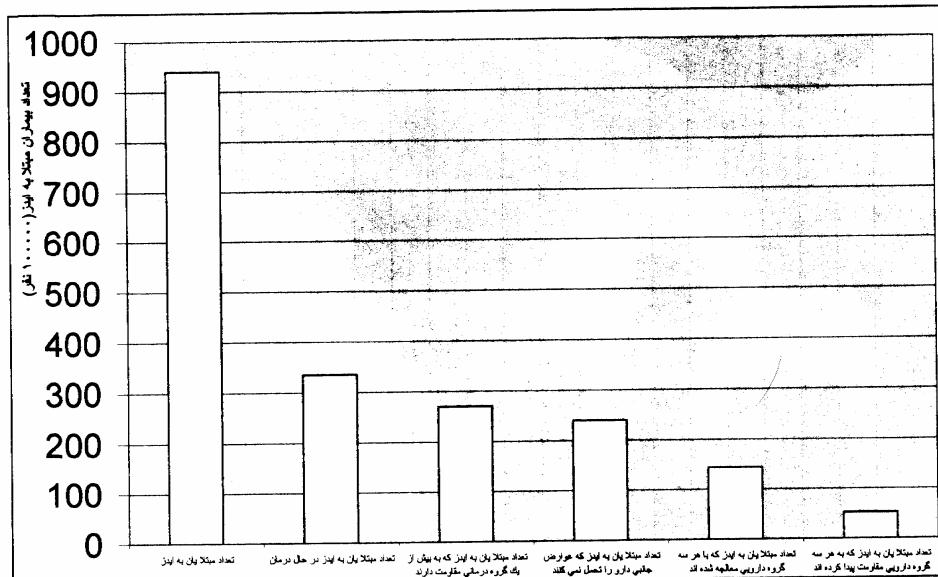


# نیم نگاهی به داروهای ایدز

دکتر مجتبی سرکندی

بیمار به درمان سه گانه پاسخ نمی‌دهند (شکل ۱). انتظار می‌رود تقریباً ۵۰ درصد بیمارانی که در حال درمان هستند، طی ۱۲ ماه پس از آغاز درمان، عدم پاسخ دهی به آن را تجربه کنند. با این وجود، در کاهش میزان مرگ و میر مرتبط با ایدز و جلوگیری از انتقال بیماری پیشرفت‌هایی به عمل آمده است.

تقریباً ۱/۸ میلیون نفر در آمریکای شمالی و اروپای غربی و در حدود ۴۲ میلیون نفر در سرتاسر جهان مبتلا به ایدز هستند. در ایالات متحده، ۲۲۵۰۰۰ نفر برای درمان ایدز، دارو مصرف می‌کنند که از این تعداد، ۲۷۰۰۰ نفر - حداقل - به یکی از گروههای درمانی مقاومت نشان می‌دهند. به علاوه، ۲۵۰۰۰ گروه در ری مقویت پیدا کرده‌اند.



شکل ۱

جدول ۱ - پرفروش‌ترین داروهای کنوکی و آتی ایدز

Class	Drug	Company	2003E sales*	2004E sales*
NRTI	Tenofovir disoproxil fumarate	Gilead	500	600
	Lamivudine	GlaxoSmithKline	465	430
	Stavudine	Bristol-Myers Squibb	400	350
	Trizivir	GlaxoSmithKline	680	800
	Lamivudine/zidovudine	GlaxoSmithKline	830	840
	Emtricitabine	Gilead	11	90
NNRTI	Efavirenz	Bristol-Myers Squibb	550	650
Protease inhibitors	Lopinavir/norvir	Aventis	700	805
	Nelfinavir mesylate	Pfizer	230	150
	Ampranavir	GlaxoSmithKline	57	15
	GW433908	GlaxoSmithKline	0	85
Entry inhibitors	Enfuvirtide	Trimeris/Roche	90	354

\* برآورد فروش بر اساس میلیون دلار (آمریکا) می‌باشد.

تنوفوویر ۲۸ درصد سهم بازار داروهای ایدز را گرفته است و به‌خاطر دارا بودن قدرت بادوام و کمی عوارض جانبی در بیمارانی که به تازگی برای آن‌ها تشخیص ایدز داده شده، جانشین داروهای قدیم‌تر نظیر ستاودین (Stavudine) و زیدوودین گردیده است.

امتریستیابین (Emtricitabine) یک داروی NRTI شبیه لامیوودین است اما یک بار در روز مصرف می‌گردد. به‌خاطر اثربخشی مشابه و عوارض جانبی کمتر ستاودین، FDA این دارو را در جولای ۲۰۰۳ به تصویب رساند. انتظار می‌رود که مصرف داروی ترکیبی تنوفوویر و امتریستیابین که به صورت یک بار در روز استفاده می‌گردد، در سال ۲۰۰۵ بر ترکیب لامیوودین و زیدوودین (Combivir) که به خوبی تحمل نمی‌شود، پیشی‌گیرد و احتمال دارد که داروی ترکیبی تنوفوویر و امتریستیابین سالانه بخشی از بازار فروش ۹۵ میلیون دلاری Combivir را بگیرد.

دو داروی NNRTI به نام افاویرنز (Sustiva) و نوئراپین (Efavirenz)

### درمان سه گانه دارویی استاندارد

درمان سه گانه دارویی از یک مهارکننده پروتئاز [PI] یا یک مهارکننده غیرنوکلئوزیدی ریورس ترانس کریپتاز [Non-Nucleoside reverse transcriptase (NNRTI)] و دو مهارکننده نوکلئوزیدی ریورس ترانس کریپتاز [Nucleoside reverse transcriptase (NRTI)] تشکیل شده است. این رژیم دارویی در کنترل تعداد ویروس‌ها در بیمارانی که زود درمان می‌شوند، موفقیت‌آمیز است اما ناراضایتی بیماران (ناشی از تعدد قرص‌هایی که باید در زمان‌های گوناگون با یا بدون غذا مصرف گردند) در مقابل مقاومت دارویی نایدیده گرفته می‌شود.

### NNRTIs و NRTIs

اسلحة جدید ضدترورویروس، تنوفوویر دیزوفروکسیل فومارات (Tenofovir disoproxil fumarate) می‌باشد. تنوفوویر که روزانه یک قرص مصرف می‌شود، هنگامی که به رژیم دارویی موجود افزوده می‌گردد، باعث کاهش معنی دار و با دوام در میانگین RNA ویروس ایدز می‌شود.

برای تغییر دارو نیست. مطالعات بیانگر آن هستند که توان نلفیناولر مسیلات بیشتر از لوپیناولر-نورویلر است. اتازانویلر (Reyataz) نیز مثل بقیه اعضای این خانواده منجر به افزایش لبید نمی‌گردد. اگرچه اتازانویلر توان کمتری نسبت به لوپیناولر-نورویلر دارد، این واقعیت که این دارو میزان کلسترول را افزایش نمی‌دهد، توجیه کننده مصرف آن در بیمارانی هستند که PI استفاده می‌کنند.

**هدف جدید**  
طی چند سال اخیر، مهارکنندگان ادغام (Fusion) به عنوان اهدافی مهیج در تحقیقات مربوط به ایدز پیدا شده‌اند. این اهداف کمپلکس گیرنده CXCR4/CCR5 یا مکمل پروتئین‌های متصل به HIV P41/gP120 هستند که برای ادغام سلولی HIV-CD4 ضروری می‌باشدند. انفوویرتید (Enfuvirtide) با نام تجاری فوزئون یا تی - ۲۰ (Fuzeon or T-20) در مارس ۲۰۰۳ (اسفند ۱۳۸۱) به تصویب FDA رسید که در بیماران مقاوم به هر سه نوع داروی

برای تغییر دارو نیست. مطالعات بیانگر آن قدرت، کمی عوارض جانبی و مصرف یکبار در روز در استفاده با NRTIs شهرت زیادی پیدا کردند.

### سقوط مهارکنندگان پروتئاز (PIs)

مهارکنندگان پروتئاز در سال ۱۹۹۵ به عنوان همراهی برای NRTIs به جهت کاهش بار ویروسی و افزایش منافع بالینی این گروه به بازار عرضه شدند. با این وجود، به خاطر لبیدیستروفی، افزایش لبید و کلسترول که در اثر مصرف طولانی مدت PI به وجود می‌آید، باعث گردیده که این داروها به خط دوم و سوم درمان تنزل پیدا کنند. لوپیناولر-نورویلر (Kaletra) با نام تجاری Lopinavir-Norvir به خاطر افزایش تحمل پذیری و قدرت و دوز بسیار مناسب به سرعت بازار داروهای قدیمی تر مانند نلفیناولر مسیلات (Viracept) و ایندیناولر (Crixivan) را گرفته است. اثر لوپیناولر-نورویلر بادوام است و عارضه جانبی کمی دارد، بدین ترتیب بر مقاومت ویروسی غلبه می‌کند و لزومی

جدول ۲- اثربخشی داروهای ضدایدز

Table 2   Anti-HIV drug efficacy			
Class	Drug	Percent responders*	Dosing (daily)
NRTI	Tenofovir disoproxil fumarate	82	1x
	Emtricitabine	87	1x
	Stavudine	80	2x
NNRTI	Efavirenz	68	1x
Protease inhibitors	Lopinavir/norvir	79	2x
	Nelfinavir mesylate	64	2-3x
	Amprenavir	41	2-3x
	GW433908	66	1-2x
	Atazanavir	70	1x
Entry inhibitors	Enfuvirtide	30	2x

\* بیماران با RNA ویروس کمتر از ۴۰۰ رونوشت در هر میلی‌لیتر از پلاسمای

جدول ۳- داروهای آنتی‌ضدایدز

Compound	Company	Mechanism	Formulation	Administration	Stage
T-1249	Trimeris/Roche	Anti gp141	Peptide	Subcutaneous	Phase II
PRO-140	Progenics	Anti gp120	Monoclonal antibody	Intravenous	Predclinical
PRO-542	Progenics	Anti-CCR5	Monoclonal antibody	Intravenous	Phase II
SCH-D	Schering-Plough	CCR5 antagonist	Small molecule	Oral	Phase I
UK-427,857	Pfizer	CCR5 antagonist	Small molecule	Oral	Phase I
ONO-4128	GlaxoSmithKline/Ono	CCR5 antagonist	Small molecule	Oral	Phase I
AMD070	AnorMED	CXCR4 antagonist	Small molecule	Oral	Predclinical
TNX-365	Tanox	Anti-CD4	Monoclonal antibody	Intravenous	Phase I
BMS-806	GlaxoSmithKline	CD4 antagonist	Small molecule	Oral	Predclinical

CCR, C chemokine receptor, CXCR, CX chemokine receptor

در مورد ایدز می‌باشد. کارخانه پروژنیکس (Progenics) یک آنتی‌بادی منوکلونال که هدف آن gp120 است، تولید کرده و اکنون تحت بررسی پیش‌بالینی می‌باشد و کارخانه Tanox یک داروی جدید آنتی‌بادی منوکلونال ضد CD4 در فاز اداری. شرینگ-پلو (Schering-Plough) در حالت هدایت مطالعات بالینی در مورد SCH-D گیرنده CCR5 می‌باشد و احتمال دارد بتوان آن را به شکل ساده‌تر خوارکی مصرف کرد. فایزر و GSK/Ono اخیراً ترکیباتی که هدف آن گیرنده مذکور می‌باشد، تحت بررسی‌های بالینی قرار داده‌اند. گروه جدیدی از داروهای ضدایدز باعث آسیب به DNA ویروس در ژنوم میزبان می‌گرددند (جدول ۳).

ضدتروروپیروس، همراه با داروهای ضدویروس اثر قاطعی دارد. با وجود آن که انفوویریتید به خوبی تحمل می‌شود، نیاز به دو بار تزریق زیرپوست دارو می‌باشد. علیرغم پیچیدگی فرآیند تولید و محدودیت‌های آن، انتظار می‌رود که کارخانه سازنده ظرفیت تولید داروی مورد نیاز برای ۱۲۰۰-۱۵۰۰ نفر را که تا پایان سال به دارو مقاوم می‌گرددند، داشته باشد. محدودیت‌های تولید و هزینه سنگین (۲۰۰۰۰ دلار برای هر بیمار در سال) مصرف دارو رادر خط سوم و برای بیمارانی که جانشان در خطر است، محدود کرده است. احتمال دارد که موقیت انفوویریتید با ظهور مقاومت و رضایت کم بیماران کمرنگ‌تر شود. داروی T-1249 که نسل بعدی این مهارکننده می‌باشد ممکن است از انفوویریتید قویتر باشد.

### نماهی آینده

با وجود آن که چهار گروه داروهای ضدویروس میزان مرگ و میر وابسته به ایدز را کاهش می‌دهد، ایجاد مقاومت سریع دارویی و عوارض جانبی متعدد انگیزه‌ای برای تحقیقات

### منابع

1. Werber Y. HIV drug market. Nature Rev. 2003; 2: 513-514.
2. Walmsley S. Bernstein B. Lopinavir-Ritonavir Versus Nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. N Engl J Med. 2002; 346: 2034-2046.