

Proteaz İnhibitörleri

Dr. Fatma Sargın

İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Göztepe eğitim ve Araştırma Hastanesi

HIV proteaz

- Viral gag-pol poliproteinini fonksiyonel alt ünitelerine parçalayan bir enzim,
- Bu enzim inhibe edilirse ortaya fonksiyonel olmayan virüs partikülleri çıkar,

Proteaz İnhibitörleri

- 19. yüzyılın başlarında moleküler yapısının tanımlanmasının ardından HIV proteazın aktif bölgesine bağlanarak enzimi inhibe eden ilk **PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ** dizayn edilmiştir,

- Proteaz inhibitörleri;

çok sayıda tablete ve yan etkilerine
rağmen antiretroviral tedavinin esas
unsurlarından olmaya
devam etmiştir,

Güçlendirme

- *Ritonavir*, sitokrom P450 hepatik enzim sisteminin 3A4 alt ünitesinin potent bir inhibitörüdür,

Güçlendirme

- Bu gastrointestinal ve hepatik enzimlerin inhibisyonu hemen tüm PI'lar için en önemli farmakokinetik parametredir,

Güçlendirme

- İlacın daha **az sayıda ve sıklıkta,**
genel olarak da **yemeklerden bağımsız**
kullanımını sağlar,

Farmako-güçlendiriciler

- Norvir[®] piyasa ismi ile bilinen *ritonavir* bütün PI'lar ile kombine edilebilir,
- Tybost[®] piyasa ismi ile kullanıma sunulan *kobisistat* ise atazanavir ve darunavir ile birlikte kullanılmak üzere onaylanmıştır,
- Evotaz[®] : Atazanavir/c
- Prezcobix[®], Rezolsta[®] : Darunavir/c

Proteaz İnhibitörleri

- Amprenavir(APV, Agenerase®)
- Atazanavir(ATV, Reyetaz®, Evotaz®)
- Darunavir(DRV, Prezista®, Prezicom®, Rezolsta®)
- Fosemprenavir ...(Telzir®, Lexiva®)
- İndinavir(IDV, Crixivan®)
- Lopinavir/r (LPV, Kaletra®)
- Nelfinavir(NFV, Viracept®)
- Ritonavir(RTV, Norvir®)
- Sakunavir(Invirase 500®)
- Tipranavir..... (TPV, Aptivus®)

Proteaz İnhibitörleri

- Atazanavir(ATV, Reyetaz[®], Evotaz[®])
- Darunavir(DRV, Prezista[®], Prezicom[®],
Rezolsta[®])
- Lopinavir/r(LPV, Kaletra[®])
- Tipranavir.....(TPV, Aptivus[®])

Atazanavir (ATV, Reyetaz[®], Evotaz[®])

- Güçlendirilmiş ya da güçlendirilmemiş,
- Efavirenz veya nevirapin kadar etkin,
- Hiperbilirubinemi,

Darunavir (DRV, Prezista[®], Prezicom[®], Rezolsta[®])

- Seçenekleri sınırlı, tedavi deneyimli hastalarda dirençli PI mutasyonlarının varlığında etkinlik potansiyeli sebebiyle önemlidir,
Kobisistat ile kombine preparatları;
- ABD'de Prezicobix[®],
- Avrupa'da Rezolsta[®] adıyla 2014 yılında satışa sunulmuştur

İndinavir (IDV, Crixivan®)

- İlk PI'lardan biridir,
- Etkinliğini gösteren büyük kapsamlı çalışmalar yapılmıştır,
- % 5-25 oranında böbrek taşına sebep olur,
- Güçlendirilmemiş formu günde üç defa iki tablet şeklinde boş mideye alınmalıdır.

Lopinavir/r (LPV, Kaletra[®])

- Uzun süre kombine tek PI olarak varlığını sürdürmüştür,
- Kaletra[®] tablet 2006 yılında eski Kaletra[®] kapsülün yerini almıştır,
- Lopinavir/r, hala dünya çapında en çok reçete edilen PI'dır,
- Lopinavir/r ile tedavi başarısızlığı görülebilmesi için en az 6-8 kümülatif PI direnç mutasyonununun gelişmiş olması gerekir,

Ritonavir (RTV, Norvir®)

- 2010 yılında satışa sunulan yeni formülasyonu sayesinde buzdolabında saklanmasına gerek yoktur,

Sakunavir (Invirase 500[®])

- Kasım 1995 itibari ile onay almış ilk PI'dır,
- Invirase[®]; sert jel kapsül,
- Fortovase[®]; yumuşak jel kapsülün yerini 2005'te Invirase 500[®] tablet almıştır,
- QT uzaması ve EKG takip gerekliliği,

Tipranavir (TPV, Aptivus®)

- PI dirençli virüslere karşı iyi bir etkinlik gösterir,
- Dislipidemi dışında transaminaz yüksekliği sebebiyle yakın takip gerekir,
- Tipranavir PI direnç mutasyonlarının varlığında iyi bir tedavi seçeneği olma özelliğini sürdürmektedir,
- .

Sonuç

- ART'nin en önemli unsuru olarak HIV tarihinde önemli bir rol oynamış olan PI'lar yüksek genetik bariyerleri sebebiyle önemini her zaman koruyacak gibi görünmektedir,

TEŞEKKÜRLER