

## Úvod

Rychlý nástup celosvětové pandemie infekce lidským virem imunodeficiency (human immunodeficiency virus, HIV) na přelomu 80. a 90. let minulého století způsobil, že se toto onemocnění stalo jednou z nejstudovanějších infekčních nemocí v historii medicíny (1, 2). Tomu odpovídal také rychlý vývoj účinných antiretrovirotik, který je s tempem vývoje většiny jiných léčiv nesrovnatelný. Kontinuální replikace HIV v lidském organismu vede přímo i nepřímo k postupnému úbytku CD4+ T lymfocytů a progredující imunitní dysfunkci s fatálním koncem (2). Antiretrovirovou léčbou (antiretroviral therapy, ART) je možné dosáhnout inhibice virové replikace, která je komerčně dostupnými testy metodou PCR v plazmě nedetekovatelná. Následná virová suprese poté zásadně mění trajektorii původně jednoznačně smrtelné nemoci a je transformována do typicky chronické choroby, vyvíjející se několik desítek let (3). Tato léčebná strategie významně prodloužila a zkvalitnila život lidí žijících s HIV (people living with HIV, PLWH), zachránila a stále zachraňuje miliony infikovaných na celém světě.

Efektivní ART je v klinické praxi zavedena od roku 1996. Standardní léčebné režimy jsou obvykle tvořeny kombinací tří léčiv s antiretrovirovou (antiretroviral, AR) aktivitou ze dvou skupin (4). Schváleno je v současné době **více než 30 antiretrovirotik** z osmi skupin s různými mechanismy účinku (Tab. 1). Jsou to nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy (nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor, NRTI), nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI), inhibitory virové integrázy (integrase strand transfer inhibitor,

InSTI), inhibitory virové proteázy (protease inhibitor, PI), inhibitor fúze, inhibitor koreceptoru CCR5, inhibitor fáze po připevnění CD4 a inhibitor připevnění gp120 (5). Poslední čtyři skupiny jsou někdy souhrnně označovány jako inhibitory vstupu (entry inhibitor, EI). V souvislosti s účinkem antiretrovirotik je třeba zmínit ještě dvě látky – ritonavir a cobicistat, jejichž výhradním úkolem je optimalizace farmakokinetického profilu některých PI a jednoho InSTI.

Soustavným zjednodušováním původně poměrně složitých AR režimů bylo dosaženo menšího počtu tablet a denních dávek, nižšího rizika krátkodobé i dlouhodobé toxicity léčiv a v konečné fázi také zlepšení adherence a compliance. Nejvyšším stupněm zjednodušení jsou fixní kombinace všech nezbytných složek daného léčebného režimu pro celou denní dávku, které se označují jako jednotabletové režimy (single-tablet regimen, STR) (5, 6). Těmito režimy je v posledních letech léčena naprostá většina pacientů a jak ukazuje graf, jsou dominujícími prostředky léčby také v našem centru.

Po více než dvaceti letech ART je evidentní, že léčba vedená v intencích současné farmakoterapie **není zcela optimální** a má své limity (7, 8). Cílovými vazebnými místy antiretrovirotik jsou výhradně aktivní virové enzymy v různých fázích replikace HIV a syntézy nových virionů nebo některé receptory na povrchu hostitelské buňky. Dalším úskalím jsou rezistentní mutace vznikající při virové replikaci. Kromě toho klasické molekuly léčiv mají omezený průnik do buněk a s jejich celoživotním užíváním je spojena dlouhodobá toxicita. Významný je také fakt, že nezbytnost každodenní celoživotní medikace a absolutní pacientova compliance vede ke stigmatizaci

PLWH, která je postupem času příčinou nižší adherence a podporuje rychlejší vznik rezistence k antiretrovirotikům (9, 10, 11). V neposlední řadě i přes efektivní virovou supresi v periferní krvi přetrvává u PLWH prozánětlivý/prokoagulační stav a dochází k předčasné akceleraci procesů stárnutí s klinickou manifestací různých neinfekčních komorbidit, které jsou u všeobecné populace typické pro vyšší věkové kategorie. Tato poměrně rozsáhlá skupina nemocí je u PLWH označována jako non-AIDS nemoci a zahrnuje kardiovaskulární choroby, endokrinní poruchy, osteoporózu, neurokognitivní poruchy, nádory, chronická onemocnění jater a ledvin a další (10, 12).

## Rezervoár latentně infikovaných buněk

Určitým specifickým rysem HIV je jeho schopnost integrovat svůj genom ve formě provirové DNA do genomu hostitelské buňky. Tyto buňky neindukují na svém povrchu expresi virových antigenů, imunitním systémem není virové agens rozpoznáno a antiretrovirotiky je zcela nedoknutelné (1, 13–16). Klíčový **rezervoár pro genom HIV** je pool latentně infikovaných buněk, který vzniká již v prvních týdnech infekce. Tento pool je přibližně 60x větší, než se původně předpokládalo, a představuje asi  $10^6$ – $10^8$  latentně infikovaných buněk, které podléhají klonální expanzi, a jejich počet se kontinuálně zvyšuje (13, 14). Jeho hlavní komponentou jsou **paměťové CD4+ lymfocyty s extrémně dlouhým poločasem** (10, 17), další subpopulace T lymfocytů (např. gamma/delta T buňky, T regulační buňky), dendritické buňky, makrofágy, buňky mikroglie a další (8, 15, 18, 19), na jejichž povrchu jsou exprimovány různé receptory v závislosti na stadiu jejich maturace, aktivace a diferen-

Tab. 1. Přehled léčiv s antiretrovirovou aktivitou

Antiretrovirotika schválená pro léčbu HIV					
NRTI/NtRTI	NNRTI	PI	InSTI	EI	Farmakologické booster
Abacavir (ABC) Didanosin (ddI)* Emtricitabin (FTC) Lamivudin (3TC) Stavudin (d4T)* Tenofovir disoproxil fumarát (TDF) Tenofovir alafenamid fumarát (TAF) Zidovudin (ZDV)*	Delavirdin* (DLV) Efavirenz (EFV) Etravirin (ETV) Nevirapin (NVP) Doravirin (DOR) Rilpivirin (RPV, RPV LA)	Atazanavir (ATV) Darunavir (DRV) Fosamprenavir (FPV) Indinavir (IDV)* Lopinavir (LPV) Nelfinavir (NFV)* Saquinavir (SQV)* Tipranavir (TPV)* Ritonavir (RTV)*	Elvitegravir (EVG) Dolutegravir (DTV) Raltegravir (RAL) Bictegravir (BIC) Cabotegravir (CAB LA)	Inhibitor fúze: Enfuvirtid (T20)* Inhibitor koreceptoru CCR5: Maravirok (MVC) Inhibitor po připevnění: Ibalizumab (IBA LA) Inhibitor připevnění: Fostemsavir (FTR)	Ritonavir (RTV, r) Cobicistat (COBI, c)

LA – long acting, léčiva s dlouhodobým účinkem

\*Léčiva, která již nejsou v ekonomicky vyspělých zemích běžně používána