

# Medicația în infecția hiv

În condițiile în care eforturile pentru prepararea vaccinului anti-HIV sunt încă departe de a da roade în ciuda faptului că cel puțin cu două tipuri de vaccin a fost declanșată prima fază de testare clinică (în Franța și SUA), terapia etiologică împotriva HIV, a agenților infecțioși oportuniști (virusuri, bacterii, paraziți și fungi), a tumorilor precum și cea de restaurare a funcției imunologice (prin substituție și/sau stimulare — modulare a răspunsului imun) rămân obiectivele principale în ameliorarea condiției clinice a celor infectați cu HIV.

Cu privire la stadiul actual în terapia infecției cu HIV, caracteristic este modul de exprimare din subtitlul unui articol apărut la 23 noiembrie 1987 sub semnătura lui Ron Dagan în revista Chemical & Engineering News (număr special dedicat sindromului de imunodeficiență umană câștigată SIDA/AIDS) au fost studiate zeci de medicamente potențiale pentru tratamentul SIDA/AIDS, dar nu este clar când unul dintre ele se va alătura zidovudinei (AZT) în farmaciile din Statele Unite .

Ținând seama de faptul că SIDA/AIDS este „o boală cu cap de hidră” în tratament se recurge la mai multe tipuri de medicamente:

1. Medicamente care inhibă replicarea HIV (terapie etiologică).
2. Medicamente care restabilesc funcția sistemului imun.
3. Medicamente cu care se tratează infecțiile oportuniste (virale, bacteriene, parazitare, fungice).
4. Terapia antitumorală (tratamentul tumorilor secundare).
5. Tratament nutrițional și de recuperare.

## **1. MEDICAMENTE CARE INHIBĂ REPLICAREA HIV (Terapie etiologică)**

În infecția cu HIV terapia etiologică se sprijină pe faptul că replicarea virală este deopotrivă implicată în patogenie și în progresia infecției.

În aceste condiții ținta terapiei antivirale vizează secvențele ciclului de replicare (fig. 1).

Așa cum se poate sesiza din fig. 1 primul grup de medicamente intervine asupra penetrării și decapsulării virusului (pierderea anvelopei); al doilea grup de medicamente intervine asupra reverstranscriptazei, al treilea grup acționează asupra transcripției și translației virale; al patrulea asupra asamblării și eliberării particulei virale.

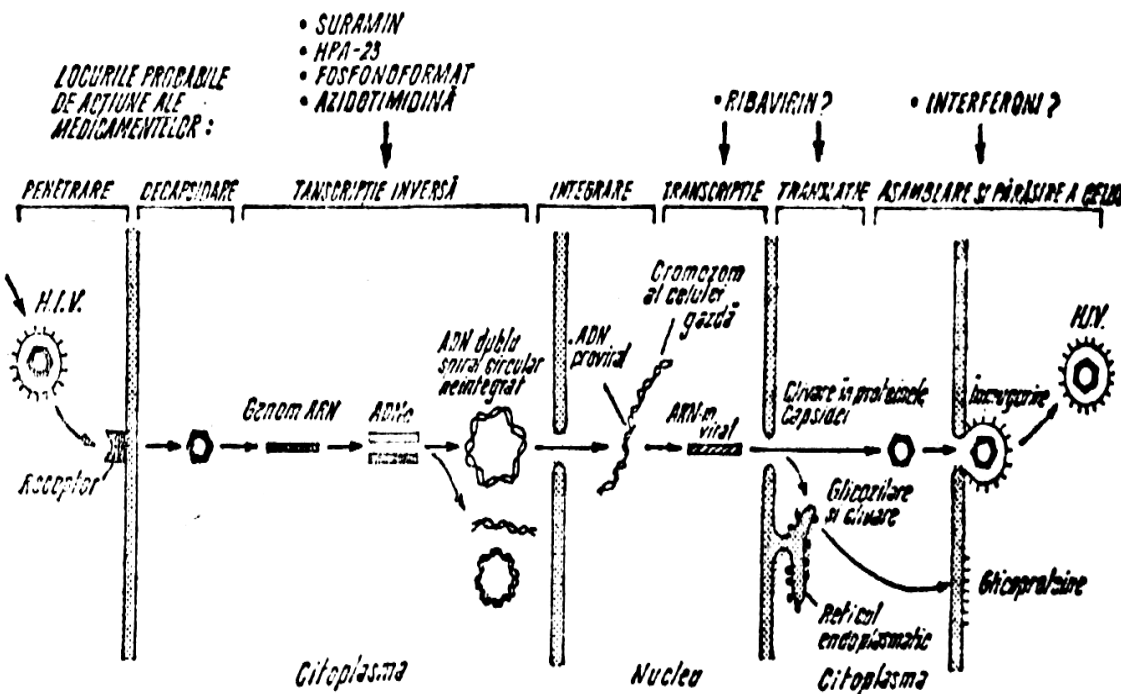


Fig. 1 Ciclu de replicare HIV și locurile probabile de acțiune ale drogurilor

În tabelul 1 sunt prezentate detalii cu privire la secvențele replicării care pot fi „ținte” pentru intervenția terapeutică antivirală.

Până în prezent numai unele dintre secvențele replicării virale au putut fi abordate prin compuși medicamentoși care să împiedice replicarea.

Din primul grup de substanțe, cele care ar împiedica pierderea anvelopei virale într-o secvență anterioară acțiunii reverstranscriptazei, face parte Amantadina care și-a probat activitatea de a bloca pierderea anvelopei virale asupra virusului gripal A.

Compușilor din al doilea grup care intervin ca inhibitori ai reverstranscriptazei li s-a acordat cea mai mare atenție (Suraminul, HPA-23, Fosfonofomatul, Amidotimidina) și pentru faptul că activitatea reverstranscriptazei este esențială pentru replicarea virală.

Tabelul 1

### Secvențe ale replicării HIV care pot fi „ținte” pentru intervenția terapiei

Secvența	Intervenția posibilă
Alașarea pe celula țintă (virală)	Anticorpi antivirali sau antireceptori celulari
Penetrarea în celula țintă și „dezvelirea” AKN-pierderea anvelopei.	Medicamente care acționează similar cu antagoniștii calmodulinei pentru infecția cu virusul Epstein-Barr sau Amantadine pentru virusul gripal A

Transcripția ARN în ADN de către reverstranscriptază.	Inhibitori ai reverstranscriptazei
Degradarea ARN prin acțiunea ARN-azei (codificată de gena virală pol)	Inhibitori ai ARN-azei II
Integrarea ADN în genomul gazdei	Agenți care inhibă secvența de integrare codificată de gena <i>pol</i> (nu au fost încă descoperiți)
Transcripția ADN în ARN	Inhibitori specifici pentru această secvență la retrovirusuri nu s-au descoperit încă
Translația ARN	Inhibitori ai <i>tat</i> III sau <i>art/trs</i>
Realizarea și asamblarea componentelor virale	Inhibitori ai miristilației, glicosilației sau modificatori ai proteazei.
Eliberarea particulei virale	Interferoni, anticorpi față de antigenele virale

Analogii de guanozină, cei care fac parte din grupul al treilea de substanțe, acționează asupra translației și transcripției virale și a formării de proteine virale.

În grupul al patrulea sunt incluse medicamentele, care acționează asupra secvențelor, ce se dezvoltă posttranscripțional prin aminoacizi analogi ai cisteinei și valinei respectiv D și L penicilinamine.

Alfa – interferonul acționează asupra eliminării virusului.

Asocierea unor medicamente antivirale, care acționează asupra reverstranscriptazei pot acționa după această secvență blocând producerea de virus sau protejând celulele neinfectate împotriva infecției cu HIV.

După multe încercări, în care au fost utilizate numeroase medicamente antivirale, ce acționează asupra reverstranscriptazei (Suramin, HPA-23, Fosfonofomatul) sau asupra transcripției și translației virale (Ribavirina) ori asupra eliminării virusului (alfa-interferonul), s-a ajuns la concluzia că „replicarea virală se intrerupe numai pe perioada administrării medicamentului”. Din această concluzie decurge o a doua care are implicații majore în asociație cu prima: „efectele adverse într-un tratament îndelungat — nedefinit în acest caz — determină întreruperea tratamentului”. În final se impune o a treia concluzie: necesitatea obținerii unor compuși medicamentoși antivirali cu toxicitate redusă și aplicarea unei terapii etiologice cu asocieri de medicamente antivirale (HIV) care să potențeze efectul antiviral dar să nu amplifice efectele adverse singulare.

Ținând seama de faptul că reverstranscriptaza dezvoltă o funcție virală unică, esențială pentru replicare, aceasta a devenit obiectivul principal pentru terapia antivirală în infecția cu HIV între medicamentele antivirale cu acțiune asupra reverstranscriptazei (grupul doi), analogii dideoxinucleozizi (AZT) întrunesc în momentul de față cele mai multe aprecieri pozitive din partea celor care au experiență în acest domeniu.

O particularitate farmacologică a analogilor dideoxinucleotizilor este aceea că pot fi metabolizați în celulele mamiferelor (diferențiat pe specii de mamifere și pe celule - organe) pentru a deveni inhibitori ai replicării HIV.

Din studiile efectuate cu 3'-Azido-3'-deoxythymidine (AZT) analog al timidinei au reieșit efectele sale favorabile asupra infecției cu HIV inclusiv asupra tulburărilor nervoase.

Efectele favorabile privesc: a) manifestările clinice: câștigul în greutate, dispariția unor infecții fungice ale unghiilor și a altor manifestări clinice; b) tulburările imunologice (în special la acei bolnavi care au primit doze mari de AZT): creșterea numărului limfocitelor T *helper/inducer*, pozitivarea intradermoreacțiilor și chiar ameliorarea efectului citotoxic al celulelor T.

Aceste efecte favorabile au fost obținute într-un experiment clinic cu o durată de 6 săptămâni, cu regimuri (doze) de AZT diferențiat, la 19 bolnavi ce sufereau de SIDA/AIDS sau ARC (AIDS Related Complex). Medicamentul a fost administrat la intervale de 4 ore intravenos (5 mg/kgcorp) timp de două săptămâni și oral patru săptămâni în doză dublă față de administrarea i.v. (10 mg/kgcorp) obținându-se niveluri terapeutice, AZT a fost bine absorbit din intestin și a traversat bariera hematoencefalică. Efectele adverse în acest studiu nu au determinat întreruperea tratamentului, dar în alte lucrări se subliniază efecte toxice, în special, depresie medulară.

Tratamentul cu AZT a fost aplicat fie oral, fie asociat i.v. și oral obținându-se rezultate clinice bune, cu ameliorări evidente, pe durata tratamentului, în afară de bolnavul cu paraplegie; au fost de asemenea obținute ameliorări ale testelor imunologice. La reducerea dozei după tratament îndelungat (peste 5 luni), starea clinică s-a deteriorat iar la două săptămâni după întreruperea tratamentului a intervenit decesul.

În concluzie, 3'-Azido-3'-deoxythymidine (AZT), un analog al timidinei, utilizat ca agent terapeutic în infecția cu HIV determină, în doze de 5 mg/kgcorp i.v. și 10 mg/kgcorp oral la fiecare 4 ore, modificări clinice inclusiv neurologice și, de asemenea, modificări ale imunității, leziunilor și funcțiilor nervoase. Aceste modificări se mențin numai pe durata tratamentului și la dozele sus-menționate. În cursul terapiei apar și efecte adverse dintre care cel mai important este depresia medulară.

Un alt compus analog dideoxinucleozid este 2',3'-dideoxicitidine (DDC) care este de zece ori mai potent decât AZT și se activează în celulele T uzând de diferite căi de fosforilare.

Acest medicament antiviral a fost administrat i.v. timp de două săptămâni și apoi oral patru sau mai multe săptămâni, în 5 dozaje diferite, la 20 bolnavi cu SIDA/AIDS sau ARC. Medicamentul este bine absorbit din intestin și traversează bariera hematoencefalică.

Aceste date confirmă efectul DDC împotriva HIV *in vivo*, și atrage atenția asupra efectelor adverse, care sunt diferite de cele ale AZT.

Medicamentul a fost administrat în doze de 0,03—0,09 mg/kg corp la 4 ore. Asocierea AZT în doze de 200 mg la fiecare 4 ore la dozele de DDC a putut prelungi durata tratamentului și efectele favorabile clinice și imunologice până la 28 săptămâni.

Este necesar să subliniem că încă la sfârșitul anului 1987 o publicație din SUA preciza că FDA (*Food and Drug Administration*), organismul responsabil cu aprobarea utilizării medicamentelor în practica clinică nu aprobase pentru terapia etiologică în infecția cu HIV decât AZT, deși așa cum se poate

observa din tabelul 2 mai există și alte medicamente în experimentare clinică dar din diferite motive (efecte limitate, efecte adverse importante) nu au fost admise pentru practica clinică.

Un alt medicament cu acțiune împotriva HIV, D-penicilamina a fost experimentat putându-se face o apreciere asupra efectelor sale terapeutice.

Din punct de vedere chimic D-penicilamina (DPA) este un agent chelator, care a fost utilizat pentru tratamentul afecțiunilor inflamatorii, inclusiv reumatismul, în doze de 2 g/zi.

D-penicilamina s-a arătat inhibitoare pentru HIV *in vitro* cu toate că nu se știe exact locul în care acționează, dar se pare că după revers-transcriptază, D-penicilamina un analog structural al cisteinei, are mare afinitate în a forma legături stabile interdisulfide cu reziduurile de cisteină ale proteinelor, afectându-le sever activitatea funcțională prin inducerea schimbărilor în structura lor.

Forma chimică L-penicilamină are acțiune similară dar și unele particularități farmacologice. Cu toate efectele favorabile, pe care le produc cele două medicamente, care împiedică replicarea virală și induc modificări clinice și imunologice, efecte limitate însă la perioada aplicării terapiei (eel puțin pentru AZT) și reacțiile adverse observate fac ca, deși la sfârșitul anului trecut numărul bolnavilor tratați cu AZT era de 16 000, concluziile finale să solicite prelungirea studiilor.

În același timp alți agenți terapeutici antivirali (vezi tabelul 2) sunt în curs de experimentare dintre care unii într-un stadiu mai avansat: AL 721 (o mixtură lipidică de gliceride neutre, lecitină și fosfatidiletanolcoline în proporție de 7:2:1), Ribavirina și Foscarnet.

Tabelul 2

#### Agenți virali în experimentarea clinică

Nr. crt.	Denumirea medicamentului	Observații
1.	AL – 721	Reduce RT (reverstranscriptaza HIV), modifică funcțiile imune și simptomele clinice; nu dă reacții adverse
2.	Carrisyn	Are efecte antivirale și imunomodulante.
3.	DDG	Este studiat în combinație cu zidovudina (AZT)
4.	Doxorubicin hydrocloride (adriamicină)	Antibiotic citotoxic, agent anticanceros; inhibă infectivitatea HIV și replicarea <i>in vitro</i> . Se găsește în faza a doua de testări clinice în terapia SK
5.	Foscarnet	Inhibă RT (revers-transcriptaza HIV), inhibă se-lectiv ADN polimeraza virală, dă nuraeroasc reacții adverse
6.	Ganciclovir	Este studiat împreună cu zidovudina (AZT)
7.	HPA – 23	Inhibă replicarea HIV <i>in vitro</i> prin inhibare. RT (reverstranscriptaza), reduce RT la bolnavi dar nu induce modificări imunologice și clinice. Produce trombocitopenie, are timp de înjumătățire scurt (2 ore după administrarea i.v.) și nu trece bariera hemato-encefalică
8.	Interferon beta	Induce supresia replicării HIV <i>in vitro</i> ; beta-interferonul recombinat are efect limitat, asupra sarcomului Kaposi asociat SIDA/AIDS

9.	Penicilamina	Dozele mari inhibă replicarea HIV la bolnavii cu pre-SIDA/AIDS cu o persistență de 24 Săpt. după încetarea terapiei. Se continuă studiile în vederea determinării dozei optime.
10.	Peptida T	Blochează infecția HIV <i>in vitro</i> . Rezultatele clinice sunt controversate; faza I de cercetări clinice se desfășoară în continuare.
11.	Ribavirina	Efectele asupra HIV controversate
12.	Rifabutin	Inhibă replicarea HIV <i>in vitro</i> și trece bariera hemato-encefalică
13.	Zidovudină (singurul medicament aprobat de FDA pentru tratamentul bolnavilor cu SIDA/AIDS și ARC în SUA)	Blochează replicarea virală Hiv, pe durata tratamentului se îmbunătățește starea clinică, bolnavul câștigă în greutate și are și mai puține infecții oportuniste. Produce depresie medulară la mulți bolnavi ducând la scăderea numărului eritrocitelor și limfocitelor. Studiile clinice sunt în curs.

Există și medicamente cu acțiune antivirală (HIV), care se găsesc în etapa studiilor preclinice (tabelul 3); trei dintre aceste medicamente (CS87, D<sub>4</sub>C, DDA) au structuri și acționează similar AZT-ului și DDC iar două acționează diferențiat [AME asupra celulei țintă iar Castanospermina asupra glicosilării virusului].

*Tabelul 3*

### **Medicamente care acționează împotriva HIV — în studii preclinice**

<i>Denumirea medicamentului</i>	<i>Categoria de agenți asupra cărora este activ</i>
1. AME	Antibiotic antifungic, solubil în apă, mai puțin toxic decât Amfotericina B cu proprietăți virale. AME interferează cu infectivitatea virală prin legarea inversibilă cu colesterolul din membrana celulară și alterarea majoră a funcției și permeabilității celulei țintă.
2. Castanospermina	Interferă cu glicosilarea virionului HIV, alternând și glicoproteinele din anvelopă și prevenind intrarea HIV în celula țintă. Diminuă fuziunea celulară inhibând astfel transmiterea virusului de la celulă la celulă.
3. CS 87	Inhibă replicarea HIV <i>in vitro</i> . Este de 50 ori mai puțin activ decât zidovudina (asemănătoare ca structură chimică) dar și de 23 ori mai puțin toxic pe măduvă.
4. D <sub>4</sub> C	Inhibă RT (reverstranscriptaza HIV) de o manieră similară zidovudinei
5. DDA	Este studiată pentru activitate anti-HIV. Este mai puțin toxică dar și mai puțin toxică decât DDC.

Actualmente, posibilitățile terapeutice antiretrovirale se schematizează astfel:

## TRATAMENT ETIOLOGIC:

### *Posibilități terapeutice antiretrovirale*

#### ***Inhibitori nucleozidici de reverstranscriptază (NRTI)***

- AZT (ZDV, Zidovudina, Retrovir);
- ddC (Zalcitabina, HIVID);
- ddl (Didanosina, VIDEX);
- 3TC (Lamivudina, EPIVIR);
- d4T (Stavudina, ZERIT).

#### ***Inhibitori ne-nucleozidici de reverstranscriptază***

- Nevirapin (VIRAMUNE);
- Delavurdin (RESCRIPTOR);
- Lovirid.

#### ***Inhibitori de protează***

- Saquinavir (INVIRASE);
- Ritonavir (NORVIR);
- Indinavir (CRIXIVAN);
- Helfinavir (VIRACEPT);
- V<sub>X478</sub> (VERTEX).

#### ***Blocanți ai atașării virusului de receptorii celulei gazdă***

- molecule CD4 recombinante, solubile;
- complexe hibride CD<sub>4</sub> - IgG;
- molecule de polizaharide - sulfat (exemplu: dextran sulfat);
- peptide scurte (peptidul T);
- anticorpi antivirali;
- substanțe polianionice (suramin, acid glicirizinic, polimer de acid sulfonic).

### *Principii de tratament antiretroviral*

- Tratamentul trebuie început înainte ca imunodeficiența să devină manifestă;
- este necesară o colaborare medic - pacient pentru stabilirea unui tratament individualizat cât mai eficace, ținându-se cont de stadiul infecției și de stabilirea sensibilității/rezistenței virusului, cu care este infectată fiecare persoană; înainte de începerea tratamentului, este bine să se cunoască de către ambele părți dacă medicamentele și analizele necesare pentru monitorizare vor fi disponibile pe toată perioada preconizată;
- se profilează scheme de tratament combinate, cu două sau mai multe preparate.

Cele mai frecvente asocieri medicamentoase pentru adolescenți și adulți sunt:

- Zivoduvină + Lamivudina.
- Stavudina + Lamivudina.

- Stavudina + Didanozină + un inhibitor de protează.
- Zidovudina + Zalcitabina.
- Zidovudina + Didanozină.

Nici unul dintre inhibitorii de protează nu este până în prezent recomandat pentru tratamentul copiilor sub 2 ani:

Efectele tratamentului antiretroviral, se manifestă începând cu 2-4 săptămâni de la inițierea schemei terapeutice sau de la reluarea seriei.

În vederea asigurării unui rezultat optim al terapiei antiretrovirale se recomandă:

- *Asigurarea calității schemei terapeutice;*
- *Frecvența corectă a seriilor*
- *Interpretarea corectă;*
- *Luarea în considerare a unor factori care pot influența răspunsul terapeutic.*

#### *Impedimentele tratamentului antiretroviral*

- Folosirea pe scară largă a inhibitorilor reverstranscriptazei virale, s-a soldat cu apariția unor mutante genotipice rezistente, ceea ce impune decelarea acestora prin tehnici adecvate de biologie moleculară:

- actualele combinații terapeutice nu garantează vindecarea, ele având și reacții adverse;
- testele pentru stabilirea sensibilității/rezistenței virusului cu care este infectată fiecare persoană, medicamentele, testele pentru monitorizarea tratamentului, sunt scumpe.

## **2. MEDICAMENTE CARE RESTABILESC FUNCȚIA SISTEMULUI IMUN**

Terapia de restaurare a răspunsului imun constituie un obiectiv esențial ținând seama de implicațiile infecției cu HIV asupra răspunsului imun, îndeosebi a imunității celulare dar și a celei umorale. Efectele favorabile determinate de terapia antivirală asupra imunității sunt extrem de limitate atât ca efect cât și ca durată.

În *tabelul 4* sunt înscrise imunomodulatorii în experimentare clinică în SUA; diversitatea acestor substanțe în majoritate stimulante ale imunității și experiența limitată face ca opiniile să se reducă la cei care le-au experimentat, destul de puțin numeroși (*tabelul 4*).

În literatura de specialitate au apărut două studii în care sunt subliniate efectele pozitive ale Ampligenului asupra HIV și a tulburărilor imunității induse de HIV ca și efectul sinergic și reducerea dozei necesare de azidothymidină (AZT) în tratamentul infecției cu HIV. Un alt preparat care pare a fi promițător în practica clinică este granulocyte macrophage-colony stimulating factor, GM – CSF, un hormon uman glicoproteină, care are atât proprietatea de a întări răspunsul imun ca și cea antivirală (anti-HIV).

În prima experimentare clinică a GM-CSF recombinat s-a observat creșterea leucocitelor



circulante pe perioada administrării și scăderea la încetarea tratamentului; este de reținut că GM-CSF nu stimulează limfocitele T<sub>4</sub>, dar stimularea leucocitelor poate fi utilă în combaterea infecțiilor oportuniste.

Asocierea GM-CSF cu zidovudina (AZT) a dus la evidențierea unui efect sinergic. Alfa-interferonul recombinat a fost de asemenea utilizat cu succes în terapia sarcomului Kaposi dar se pare că eficiența acestui tratament se limitează la stadiile inițiale de sarcom Kaposi în care limfocitele T<sub>4</sub> se păstrează încă în număr de peste 400/mm<sup>3</sup>; la bolnavii cu sarcom Kaposi care au răspuns la terapia cu alfa-interferon s-a observat și un efect antiviral (HIV) atestat prin cultura virusului din sânge. În asociere cu zidovudina, alfa-interferonul s-a dovedit a fi un puternic inhibitor al HIV.

Tabelul 4

### Imunomodulatori în experimentare clinică (3)

<i>Denumirea medicamentului</i>	<i>Acțiunea in organism</i>	<i>Observații</i>
Ampligen	Anti-HIV induce producția de interferon, activează celulele killer naturale, mărește un mecanism antiviral celular	Modifică funcțiile imune și semnele clinice. Se aplică la bolnavii care încă nu au dezvoltat SIDA/AIDS
Imunoglobulină Antiinterferon	Se leagă cu acid-labil alfa-interferon care are niveluri în exces în sângele bolnavilor infectați cu HIV (ARC și SIDA/AIDS), restaurează funcția imună normală	Este în faza I de experimentare clinică
GM-CSF	Reglează dezvoltarea și funcția celulelor sistemului imunitar inclusiv a granulocitelor și macrofagelor	Crește numărul leucocitelor după 14 zile de administrare i.v.; la încetarea tratamentului numărul leucocitelor scade.
Imreg-1	Stimulează producția de interleukină 2, interferon și alți reglatori biologici și modifică capacitatea funcțională a celulelor T helper	În ARC și SIDA/AIDS modifică funcția imună și unele semne clinice și scade rata de progres a bolii. Nu are efecte toxice. Se va încheia în curând faza a 3-a a studiului în ARC și SIDA/AIDS.
Imuthiol	Agent metal chelator induce diferențierea celulelor T și maturarea	Produce modificări clinice la bolnavii cu ARC și SIDA/AIDS, crește nivelul limfocitelor T <sub>4</sub> dar nu modifică semnificativ alte funcții imune.
Alfa-1 interferon	Efect anti-HIV îndeosebi la persoanele pozitive pentru anticorpi anti-HIV asimptomatice	Produce reducerea parțială sau totală a tumorilor din SK
Interleukin- 2	Mijloc de stimulare a proliferării limfocitelor T și restaurarea funcției imune	În studiile clinice nu s-a probat efectul presupus, se studiază eficiența în asociație cu zidovudina (AZT)
Isoprinosine	Efect imunomodulant și antiviral <i>in vitro</i>	În studii dublu-orb la bolnavii cu ARC, Isoprinosina a produs creșterea numărului celulelor NK și celulelor T <sub>4</sub> care persistă luni după încetarea tratamentului
Tumor necrosis factor (TNF) și gama-interferonul	Nu se cunoaște precis mecanismul	TNF singur a fost aplicat în SK. În combinație cu alfa-interferonul, se experimentează faza I clinică în ARC

O metodă de a combate SIDA/AIDS este de a administra medicamente capabile să inducă producerea de alfa-interferon propriu în organism. Ampligenul (ARN sintetic) și Imreg-1, o peptidă derivată din leucocitele umane, sunt două medicamente, care realizează stimularea de alfa-interferon propriu și pe lângă aceasta ambele declanșează și alte răspunsuri biologice imune în organism.

S-a încercat terapia asociată a zidovudinei (AZT) cu transplantul de măduvă; metoda este limitată de necesitatea de a avea un geamăn identic neinfectat care să servească ca donator (3).

### 3. MEDICAMENTE PENTRU TERAPIA INFECȚIILOR OPORTUNISTE

Terapia infecțiilor oportuniste este deosebit de importantă întrucât infecțiile oportuniste sunt în majoritatea cazurilor de SIDA/AIDS cauza directă de deces.

Acest tratament trebuie diferențiat și adaptat, în funcție de etiologie (bacteriană, fungică, virală, parazitară). Tratamentul este precoce, agresiv și prelungit.

În tabelul 5 este prezentat sintetic stadiul terapiei actuale în infecțiile oportuniste, unele date recente vor fi expuse în continuare.

Pneumonia cu *Pneumocystis carinii* o dezvoltă 60-80% dintre bolnavii cu SIDA/AIDS constituit și în majoritate supraviețuiesc primului episod dar mai mult de jumătate decedează în cursul anului următor; se utilizează două medicamente: **Cotrimoxazolul** (trimetoprim asociat cu sulfametoxazol) și **Pentamidina**, amândouă eficiente dar cu efecte adverse în 50% din cazuri chiar la administrarea parenterală, ceea ce limitează efectele favorabile. Administrarea Pentamidinei în aerosoli a dus la rezultate foarte bune și a îndepărtat practic reacțiile adverse.

Administrarea i.v. a unui medicament anticanceros în experimentare **Trimetrexate** asociat cu acid folic (întrucât Trimetrexate blochează acidul folic) s-a dovedit eficient în terapia pneumoniei produsă de *Pneumocystis carinii* la 370 bolnavi.

Tabelul 5

#### Tratamentul infecțiilor oportuniste

<i>Microorganismul</i>	<i>Infecțiile cele mai curent determinate</i>	<i>Tratamentul</i>
<b>1. Paraziți:</b>		
<i>Pneumocystis carinii</i>	Pneumonie	Cotrimoxazol sau Pentamidină (Lomidine)
<i>Toxoplasma gondii</i>	Cerebrală Pneumopatie Febră-adenopatie	Sulfadiazină mai rar Cotrimoxazol; Pirimetamină
<i>Cryptosporidium</i>	Diaree cronică	Nu există tratament eficace puțin eficace Spiramicină (Rovamicină)
<i>Isospora belli</i>	Diaree	Nu există tratament eficace
<i>Anquille</i> ( <i>Strongyloides stercoralis</i> )	Diaree : SNC	Tiabendazol (Mintezol)

**Bacterii:**

<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberculoză pulmo-nară ganglionară sau diseminată.	Antituberculoase clasice
<i>Mycobacterium avium intracellulare</i>	Tuberculoză pulmo-nară ganglionară sau diseminată	Nu există tratament eficient
<i>Salmonella non typhi</i>	Diaree Febră	Ampicilină, Cloramfenicol

**Virusuri**

<i>Citomegalovirus</i>	Retinită	Nu există tratament; în experimentare	
<i>Herpes simplex</i>	Encefalită		
<i>Virusul Epstein-Barr</i>	Pneumonie interstițială	Foscarnet DIIPG (Zovirax)	Acyclovir
<i>Papovavirus</i>	Enterocolită		
	Ulcerații cutano- mucoase		
	Enterocolită		
	Febră	Nu există tratament	
	Adenopatii	Nu există tratament	
	Encefalită		

**Ciuperci:**

<i>Cryptococcus neoformans</i>	Pneumopatie	Itraconazol, Amfotericină B (Fungizone)
<i>Candida albicans</i>	Meningoencefalită Infecții bucale Esofagită Septicemie	5 fluorocytosină (Ancotil) Ketoconazole (Nizoral)

Spre deosebire de pneumonia cu *P. carinii* este de notat că terapia curentă pentru multe infecții bacteriene care amenință viața bolnavilor cu SIDA/ AIDS, de exemplu cele provocate de *Mycobacterium avium*, este inadecvată intrucât această bacterie care provoacă infecții de tip tuberculos este rezistentă la medicația antituberculoasă uzuală. Un alt parazit oportunist cumplit este *Cryptosporidium* care produce o diaree apoasă incontrollabilă la bolnavii cu SIDA/AIDS care sfârșesc prin a muri datorită malnutritiei și deshidratării.

Aceste infecții evoluează în maniera citată datorită faptului că sistemul imun este depresat, incapabil să acționeze asupra acestor agenți infecțioși.

#### 4. TERAPIA ANTITUMORALĂ (TRATAMENTUL TUMORILOR SECUNDARE)

Acest tratament comportă o grijă deosebită, schemele sale depinzând de natura tumorii, de gradul de agresivitate, stadiul și statusul imun.

Se impune prudență la aplicarea chimioterapiei și a radioterapiei, pentru a evita accentuarea imunodepresiei profunde cumulate (prin factori imunosupresivi prezenți în orice formă de malignitate și prin depresia HIV - indusă a imunității).

Tumorile care se asociază cu SIDA/AIDS: sarcomul Kaposi și limfomul malign necesită o apreciere terapeutică în contextul bolii de bază.

La mulți bolnavi sarcomul Kaposi nu produce decesul și prognosticul este grevat de

imunodeficiență. În mod excepțional boala se manifestă masiv la nivelul plămânilor sau abdominal, determinând hemoragii importante.

Nodulii Kaposi izolați pot fi tratați prin iradiere, repetată dacă este necesar. Edemul în general ca și edemul feței și leziunile din cavitatea bucală pot fi de asemenea, tratate prin iradiere ca și leziunile sângerânde de la palat, penis, membrele inferioare. Chimioterapia intralezională cu Vinblastină este dureroasă și nu dă rezultate mai bune decât iradierea. SK care progresează rapid poate fi tratat cu imunoterapie și chimioterapie. Se asociază interferonul alfa în doze mari cu Etoposide (UP-16) sau Vinblastină, obținându-se răspuns favorabil în 30-80%, dar remisiunile sunt incomplete și de scurtă durată.

Tratamentul limfomului este dificil, chimioterapia produce remisia unipasageră, iradierea adâncește imunodeficiența iar infecțiile oportuniste grăbesc sfârșitul.

Metodologia terapeutică care-și face loc este asocierea constantă a medicației etiologice anti-HIV sau anti-germeni oportuniști cu medicație imunomodulantă și de restaurare a imunității.

## 5. TRATAMENT NUTRITIONAL ȘI DE RECUPERARE

Nutriția trebuie să fie hipercalorică, hipolipidică, lipsită de lactaze. Etapele și indicațiile asistenței nutritive ale pacientului HIV-pozitiv:

- dietă orală corectă - când pierderea în greutate este moderată și sub 10%;
- tratament medicamentos - pentru stimularea apetitului și tratarea anorexiei;
- nutriția enterală - când pierderea în greutate este peste 10% sau albuminemia este sub 3 g/dl;
- nutriția parenterală - când există tulburări digestive severe, când nutriția enterală este imposibilă și ineficace.

Terapia de recuperare constă în fiziokinetoterapie.

Înainte de a încheia capitolul „tratament”, menționăm, cu titlu informativ, o posibilă cale terapeutică de viitor, prin introducerea în organism, a unui virus HIV standard „defectiv”, competitiv cu virusul natural în „ocuparea” limfocitului.

### **BIBLIOGRAFIE:**

1. CONSTANTIN VOICULESCU: - „Actualități în infecția HIV/SIDA”, Ed. Medicală, București, 2000;
2. CUPȘA A., BULUICEA D.: - „Infecția cu HIV la copii și adulți” – Ed. Universitaria, Craiova, 1995;
3. CUPȘA A. – „Infecția cu virusul imunodeficienței umane” – Ed. Universitaria, Craiova, 2007;
4. PĂUN LUDOVIC – „Infecția cu HIV”, Ed. Medicală, 1989.