

داروهای ضد ویروسی رایج جهت درمان عفونت ویروس نقص ایمنی انسان: مقاله مروری

چکیده

دریافت: ۱۳۹۷/۱۰/۰۱ ویرایش: ۱۳۹۷/۱۰/۰۸ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۵/۲۱ آنلاین: ۱۳۹۸/۰۵/۳۱

در حال حاضر کمابیش ۳۷ میلیون نفر در سرتاسر جهان به عفونت ویروس نقص ایمنی انسانی مبتلا بوده و سالانه حدود دو میلیون نفر نیز به تعداد آن افزوده می‌شود. عفونت با این ویروس در ابتدا با میزان بالایی از ابتلا و مرگ‌ومیر همراه بوده، اما پیشرفت‌های اخیر درمانی منجر شده است تا این عفونت به سمت یک بیماری مزمن و قابل کنترل درآید. همچنین شواهد بسیاری وجود دارد که افراد عفونی تحت درمان با داروهای ضد رتروویروسی، احتمال پابینی در انتقال عفونت به شریک جنسی خود دارند. از زمان عرضه زیدوودین در سال ۱۹۸۷ به‌عنوان اولین داروی ضد رتروویروسی، پیشرفت‌های چشمگیری در زمینه درمان ایدز ایجاد شده است. با گذشت زمان، پیدایش رده‌های مختلف داروهای ضد رتروویروسی منجر به تغییر چهره ایدز از یک بیماری کشنده و مهلک به یک بیماری مزمن و قابل کنترل شده است. هم‌اکنون شش رده اصلی از داروهای ضد رتروویروسی وجود دارند که عبارتند از مهارکننده‌های نوکلئوزیدی/نوکلئوتیدی آنزیم رونوشت‌بردار معکوس، مهارکننده‌های غیرنوکلئوزیدی آنزیم رونوشت‌بردار معکوس، مهارکننده‌های پروتاز، مهارکننده‌های فیوژن، مهارکننده‌های گیرنده کمکی و مهارکننده‌های اینتگراز. امروزه جهت به‌دست آوردن بالاترین میزان مهار ویروسی، کاهش خطر ایجاد مقاومت در برابر دارو و همچنین کاهش مرگ‌ومیر در مبتلایان به ایدز، استفاده از رژیم درمان ضد رتروویروسی ترکیبی توصیه می‌شود. هدف از نوشتار کنونی، معرفی و مروری بر داروهای ضد رتروویروسی موجود با تمرکز بر روی فارماکوکینتیک، مکانیسم عمل، دوز مورد استفاده و اثرات جانبی و نامطلوب هر کدام از این رده‌های دارویی می‌باشد.

کلمات کلیدی: سندروم نقص ایمنی اکتسابی، درمان آنتی رتروویرال، دارو، ویروس نقص ایمنی انسانی، درمان.

احمد توکلی^۱

مریم اسقایی^۱

آنژیلا عطائی پیرکوه^۱

محسن موقوفه‌ئی^۲

هادی غفاری^۱

فرح بخارانی سلیم^{۱*}

۱- گروه ویروس‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

۲- گروه میکروبی‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، بزرگراه شهید همت، دانشگاه علوم پزشکی ایران.

تلفن: ۰۲۱-۸۶۷۰۳۰۱۴

E-mail: bokharaci.f@iums.ac.ir

مقدمه

طولانی‌بودن فرآیند درمان HIV، پیامدهای بسیاری قابل مشاهده است.^{۱-۴} چرخه تکثیر HIV شامل چندین مرحله بوده که بسیاری از این مراحل، به‌طور موفقیت‌آمیزی به‌عنوان اهدافی برای پیشرفت داروهای ضد رتروویروسی مورد استفاده قرار گرفته‌اند.^{۵-۷} تاکنون حدود ۳۰ دارو در شش کلاس مختلف جهت درمان عفونت HIV به تایید رسیده‌اند. این کلاس‌های مختلف شامل مهارکننده‌های نوکلئوزیدی رونوشت‌بردار معکوس، مهارکننده‌های غیرنوکلئوزیدی رونوشت‌بردار معکوس، مهارکننده‌های پروتاز، مهارکننده‌های ورود (آنتاگونیست‌های گیرنده کمکی)، مهارکننده‌های اینتگراز و مهارکننده‌های فیوژن ویروسی می‌باشند.

ویروس نقص ایمنی انسانی (Human immunodeficiency virus, HIV) به‌عنوان عامل سندروم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز) منجر به مرگ بیش از ۲۵ میلیون نفر در سرتاسر جهان شده و در حال حاضر هیچ واکسن مؤثری وجود ندارد. عرضه داروهای ضد رتروویروسی به‌طور چشمگیری باعث افزایش طول عمر افراد آلوده به HIV شده و مرگ‌ومیر مرتبط با آن را کاهش داده است. بااین‌حال به‌علت اثرات نامطلوب رژیم‌های درمانی، طول عمر طولانی بیماران آلوده و همچنین

تجویز کرد، زیرا این ترکیب دارویی با افزایش خطر ابتلا به سندروم اسیدوز لاکتیک در ارتباط است.^{۱۴}

زال‌سیتابین به‌عنوان سومین داروی رتروویروسی توسط سازمان غذا و داروی آمریکا به تایید رسید. در حال حاضر استفاده بالینی از این دارو به‌ندرت صورت می‌گیرد که این امر می‌تواند به علل مختلف از جمله نیاز به مصرف چندین دوز در یک روز، پتانسیل محدود و اثرات جانبی آن باشد. زال‌سیتابین در داخل سلول توسط آنزیم‌های سلولی به متابولیت فعال خود یعنی دی‌دئوکسی‌سیتیدین-۵'-تری‌فسفات تبدیل می‌شود.^{۱۵}

استاودین یک آنالوگ تیمیدین بوده و همانند دیدانوزین، دوز مصرفی آن براساس وزن بدن است. شایع‌ترین اثرات جانبی مصرف این دارو شامل نوروپاتی محیطی، آتروفی بافت چربی، پانکراتیت، هایپرلیپیدمی، استئاتوز کبدی و اسیدوز لاکتیک است که همگی آن‌ها تظاهرات سمیت میتوکندریایی هستند.^{۱۶، ۱۷} مصرف استاودین در بیمارانی که علائم نوروپاتی محیطی را از خود نشان می‌دهند باید قطع شود. پس از این که علائم به‌طور کامل برطرف شد، مصرف دوباره استاودین باید با احتیاط فراوان انجام شود.^{۱۸}

لامی‌وودین یک آنالوگ نوکلئوزیدی دی‌دئوکسی‌سیتیدین بوده که بر ضد هر دو ویروس HIV و هپاتیت B از خود فعالیت نشان می‌دهد. از لحاظ درمانی، لامی‌وودین و یا امتری‌سیتابین بیشتر به‌عنوان یکی از دو داروی اصلی از گروه مهارکننده‌های نوکلئوزیدی رونوشت‌بردار معکوس در رژیم‌های درمانی محسوب می‌شوند که می‌توان آن‌ها را به‌جای یکدیگر تجویز کرد.^{۱۹، ۲۰} شایع‌ترین اثرات جانبی آن شامل سردرد، تهوع، احساس کسالت و خستگی، اسهال، سرفه و پانکراتیت می‌باشد.^{۱۱}

آباکاویر توسط آنزیم‌های سلولی در داخل سلول به متابولیت فعال تری‌فسفات کربویر تبدیل می‌شود که این ترکیب، یک آنالوگ دئوکسی‌گوانوزین است. در صورت مصرف این دارو در افراد HLA-B*5701، ابتلا به واکنش ازدیاد حساسیت محتمل خواهد بود که با تب، راش، علائم گوارشی، احساس کسالت، خستگی، درد و یا علائم تنفسی همراه است و به‌طور معمول شش هفته پس از شروع مصرف این دارو نمایان می‌شوند. در صورت عدم تشخیص سریع این واکنش، احتمال مرگ فرد وجود دارد و افراد مبتلا به این واکنش باید بلافاصله مصرف آباکاویر را قطع کنند. بدین ترتیب تست HLA پیش از استفاده

امروزه مونوتراپی به‌طور معمول استفاده نمی‌شود، زیرا HIV به‌آسانی از یک تک‌دارو فرار می‌کند. در حال حاضر استفاده ترکیبی از این مهارکننده‌ها که به‌طور معمول متشکل از سه داروی مختلف است، بهترین راه درمانی جهت دستیابی به مهار ویروس محسوب می‌شود.^۴

مهارکننده‌های نوکلئوزیدی رونوشت‌بردار معکوس به‌عنوان اولین کلاس از داروهای ضد رتروویروسی جهت درمان HIV مورد تایید قرار گرفتند و در حال حاضر هشت دارو در این گروه وجود دارند. تمامی مهارکننده‌های نوکلئوزیدی رونوشت‌بردار معکوس به‌صورت پیش‌دارو هستند، به‌طوری‌که جهت اعمال اثرات ضد ویروسی خود به فسفریلاسیون داخل سلولی نیاز دارند. فسفریلاسیون داخل سلولی توسط چندین آنزیم میزبانی انجام می‌شود که به‌ترتیب داروی اولیه را به اشکال مونوفسفات، دی‌فسفات و در نهایت، فرم فعال تری‌فسفاتی تبدیل می‌کنند.^۸ اشکال تری‌فسفاتی این داروها، رونویسی معکوس و تکثیر ویروسی را از طریق دو مکانیسم مختلف مهار می‌کنند. این دو مکانیسم شامل رقابت با سوبستراهای دئوکسی‌نوکلئوزید تری‌فسفات طبیعی برای وارد شدن به داخل زنجیره ژنوم ویروسی در حال ساخت و همچنین، خاتمه ساخت زنجیره ژنوم پس از ورود آن‌ها به داخل ژنوم ویروسی است.^۹

زیدوودین یا آزیدوتیمیدین به‌عنوان یک آنالوگ نوکلئوزیدی تیمیدین، اولین دارو جهت درمان HIV بود که استفاده از آن منجر به کاهش میزان ابتلا و مرگ‌ومیر مرتبط با عفونت HIV شد. اثرات جانبی شایع این دارو شامل آنمی، نوتروپنی، حالت تهوع و استفراغ، سردرد، احساس کسالت و بی‌اشتهایی است.^{۱۰} علت عدم استفاده از زیدوودین در بیشتر دستورکارهای دارویی کنونی ناشی از ارتباط آن با آتروفی بافت چربی در درازمدت می‌باشد.^{۱۱}

دیدانوزین یکی از دو مهارکننده نوکلئوزیدی رونوشت‌بردار معکوس است که دوزبندی آن در بالغین براساس وزن بدن صورت می‌گیرد و سمیت ناشی از مصرف آن شامل پانکراتیت (در ۹-۵٪ از موارد)، نوروپاتی محیطی (در ۲۰-۱۰٪ از موارد) و استئاتوز کبدی است که تظاهراتی از سمیت میتوکندریایی هستند.^{۱۲، ۱۳} به‌علت تداخلات دارویی بین دیدانوزین و تنوفویر که منجر به کاهش لنفوسیت‌های T و عدم پاسخ ویروس به درمان می‌شود، این دو دارو نباید به‌صورت هم‌زمان تجویز شوند. همچنین دیدانوزین را نباید همراه با ریبویرین جهت درمان هپاتیت C در بیماران آلوده به HIV

نوکلئوزیدهای طبیعی را جهت اتصال به این قسمت فعال کاهش می‌دهد. در نتیجه، انعطاف‌پذیری رونوشت‌بردار معکوس کمتر و پلیمریزاسیون DNA مهار می‌شود. در ادامه، طول‌سازی cDNA کاهش می‌یابد که در نهایت منجر به کاهش تکثیر ویروسی می‌شود.^{۲۷} موتاسیون‌های ایجادکننده مقاومت در برابر داروهای موجود در این گروه به سرعت رخ می‌دهد. اما به‌تازگی با پیشرفت نسل دوم از مهارکننده‌های غیرنوکلئوزیدی رونوشت‌بردار معکوس، مقاومت نسبت به این داروها به‌ندرت ایجاد می‌شود. در حال حاضر سه دارو از نسل اول (دلاویردین، نوی‌راپین و افویرنز) و دو دارو از نسل دوم (اتراویرین و رلپی‌ویرین) جهت مصرف وجود دارد. پروفایل‌های مقاومت به‌طور قوی تصمیمات درمانی را تحت تأثیر قرار خواهند داد. افویرنز، نوی‌راپین و دلاویردین الگوهای موتاسیونی مشترک دارند. به‌عنوان نمونه حضور موتاسیون K103N، مقاومت گسترده‌ای را نسبت به هرکدام از این عوامل اعطا می‌کند. با این حال اتراویرین هنوز هم بر ضد ایزوله ویروسی با این موتاسیون خاص فعالیت دارد.^{۲۸}

بیشتر پزشکان از تجویز نوی‌راپین در بیمارانی که مبتلا به بیماری کبدی هستند (از جمله عفونت‌های هپاتیت ویروسی) خودداری می‌کنند. اثرات جانبی کلیدی این دارو شامل هپاتیت، واکنش افزایش حساسیت، راش، سمیت‌های کبدی و به‌ندرت سندروم استیون جانسون است.^{۲۹} سندروم واکنش افزایش حساسیت ممکن است شامل راش، تب، کاهش وزن و خستگی باشد و به‌طور معمول طی ۶ هفته پس از شروع درمان رخ می‌دهد. پیدایش راش در زمان بالا بودن تعداد لنفوسیت + CD4 T، شایع‌تر است. در واقع تعداد سلول CD4 بیشتر از ۲۵۰ سلول در هر میلی‌متر مکعب به‌عنوان فاکتور خطری برای بروز راش محسوب می‌شود. از این رو توصیه می‌شود تا درمان با نوی‌راپین تنها در زنان با تعداد CD4 کمتر از ۲۵۰ سلول در هر میلی‌متر مکعب و در مردان با تعداد CD4 کمتر از ۴۰۰ سلول در هر میلی‌متر مکعب شروع شود.^{۳۰}

دلاویردین به‌ندرت به‌عنوان رژیم دارویی ضد رتروویروسی استفاده می‌شود، زیرا کمترین قدرت را در بین مهارکننده‌های غیرنوکلئوزیدی رونوشت‌بردار معکوس داشته و دوز مصرفی آن سه بار در روز است. نیمه‌عمر سرمی دلاویردین کوتاه‌تر از سایر مهارکننده‌های غیرنوکلئوزیدی رونوشت‌بردار معکوس و در حدود شش ساعت بوده و فاصله بین

از این دارو توصیه می‌شود.^{۳۱} خطر ایجاد عوارض قلبی-عروقی نیز با مصرف این دارو گزارش شده است و از این رو بیمارانی که در معرض خطر بیماری‌های قلبی-عروقی هستند، باید با احتیاط این دارو را مصرف کنند.^{۳۲}

امتری‌سیتابین یک آنالوگ نوکلئوزیدی سنتتیک سیتیدین است که علیه HIV فعالیت دارد. علائم مصرف امتری‌سیتابین در دوز بالا شامل مشکلات جدی کبدی (سمیت کبدی، همراه با بزرگ شدن کبد و حضور چربی در کبد که استئاتوز نامیده می‌شود) یا اسیدوز لاکتیک است.^{۳۳} این دارو می‌تواند باعث تغییر رنگ پوست شود که به‌صورت هایپرپیگمنتاسیون مشخص می‌شود و به‌طور معمول بر روی کف دست و پا ظاهر می‌کند. مکانیسم این تظاهر بالینی مشخص نیست و میزان بروز آن کمابیش در ۲٪ از مصرف‌کنندگان گزارش شده است.^{۳۴}

تنوفویر یک آنالوگ نوکلئوزیدی آدنوزین مونوفسفات بوده که فرم فعال آن در داخل سلول، تنوفویر-دی‌فسفات است. سمیت عمده ناشی از مصرف این دارو، نفروتوکسیسیته است که با افزایش کراتینین سرم، وجود گلوکز در ادرار، کم شدن فسفات خون و نکروز حاد توبولار همراه است. این مجموعه علائم به‌عنوان سندروم فانکونی شناخته می‌شود که نادر است.^{۳۵}

مهارکننده‌های غیرنوکلئوزیدی رونوشت‌بردار معکوس، کلاس دیگری از داروهای ضد رتروویروسی هستند. این گروه از داروها برخلاف مهارکننده‌های آنالوگ نوکلئوزیدی، به متابولیسم داخل سلولی جهت انجام اثرات ضد رتروویروسی خود نیاز ندارند.^{۳۶} مهارکننده‌های غیرنوکلئوزیدی رونوشت‌بردار معکوس از رونویسی معکوس ویروس جلوگیری کرده و باعث مهار اضافه شدن نوکلئوتیدهای جدید به زنجیره cDNA ویروسی در حال ساخت می‌شوند. این گروه از داروها، طول‌سازی cDNA ویروسی را در یک ناحیه آلواستریک ثانویه مهار می‌کنند که این ناحیه، متفاوت از ناحیه فعالی است که توسط مهارکننده‌های نوکلئوزیدی هدف قرار می‌گیرد. ناحیه اتصالی اختصاصی بر روی رونوشت‌بردار معکوس شناسایی شده است، مهارکننده‌های غیرنوکلئوزیدی رونوشت‌بردار معکوس به قسمت هیدروفوبیک در ساب‌دمین p66 Palm که کمابیش ۱۰ آنگستروم از ناحیه فعال پلیمراز فاصله دارد، متصل می‌شوند. این اتصال باعث تغییر فضایی در این پروتیین می‌شود که این امر به نوبه خود، توانایی

برای سایر پروتئازها (به جز نلفیناویر) توصیه می‌کند.^{۳۵} برش پلی‌پروتئینی یک مرحله ضروری در اواخر چرخه زندگی HIV بوده که باعث گردهمایی پروتئین‌های ویروسی نابالغ به پارتیکل‌های ویروسی می‌شود. این پارتیکل‌ها سپس اسمبل شده و به صورت ویروئیدهای بالغ و عفونی از سلول جوانه می‌زنند. مهارکننده‌های پروتئازی برای ناحیه فعال پروتئاز رقابت می‌کنند و بدین ترتیب باعث توقف برش پلی‌پروتئین‌ها شده و از تشکیل پارتیکل‌های ویروسی بالغ جدید جلوگیری می‌کنند.^{۳۶} مهارکننده‌های پروتئازی قابلیت بسیار بالایی جهت اتصال به پروتئین‌های پلازما دارند (بیش از ۹۰٪) و موارد استثنا شامل ایندیناویر (۶۰٪) و آتازاناویر (۸۶٪) می‌باشد.^{۳۷} شواهد زیادی وجود دارد که نشان‌دهنده این است که بیماری کبدی، فارماکوکینتیک مهارکننده‌های پروتئازی را بیشتر از سایر کلاس‌های داروهای ضد رتروویروسی تحت تأثیر قرار می‌دهند و این موضوع به طور عمده به علت متابولیسم کبدی گسترده این داروها و قابلیت بالای آن‌ها جهت اتصال به پروتئین‌های پلازما است. از آنجایی که سویه‌های مقاوم به مهارکننده‌های پروتئازی به میزان کمتری ایجاد می‌شوند، بنابراین این کلاس دارویی از اهمیت بالایی برخوردار است.^{۳۸}

آتازاناویر به دلایل فارماکوکینتیکی نباید همراه با مهارکننده‌های پمپ پروتونی تجویز شود.^{۳۹} استفاده هم‌زمان این دارو همراه با مهارکننده‌های اسیدی مانند مهارکننده‌های پمپ پروتونی و عوامل کاهش‌دهنده اسید معده به طور چشمگیری باعث کاهش غلظت‌های سرمی آتازاناویر می‌شوند. از آنجایی که متابولیسم آتازاناویر به طور عمده از طریق CYP3A4 انجام می‌شود، پتانسیل تداخلات دارویی قابل توجه در آن بالاست. دوز تقویت‌نشده آتازاناویر (بدون ریتوناویر) که ۴۰۰ mg یک‌بار در روز است، تنها برای بیمارانی توصیه می‌شود که سابقه درمانی پیشین نداشته‌اند و تنوفویر یا مهارکننده پمپ پروتونی را دریافت نکرده‌اند. شایع‌ترین اثرات جانبی ناشی از مصرف آتازاناویر شامل افزایش بیلی‌روبین غیرمستقیم، یرقان و راش می‌باشد.^{۴۰} داروناویر را باید در بیماران مبتلا به نارسایی کبدی با احتیاط مصرف کرد. اثرات جانبی آن شامل هایپرکلسترولمی، هایپرتری‌گلیسریدمی و راش است.^{۴۱} در هنگام مصرف این دارو، عملکرد کبد باید مورد ارزیابی و نظارت قرار گیرد. برخلاف آتازاناویر و فوزامپروناویر، داروناویر در تمامی بیماران باید همراه با ریتوناویر تجویز شود.

دوزهای مصرفی کوتاه و به‌طور معمول هر هشت ساعت می‌باشد. اثرات جانبی این دارو شامل راش، افزایش ترانس‌آمینازها و سردرد است.^{۳۱}

افاویرنز پرمصرف‌ترین مهارکننده غیرنوکلئوزیدی رونوشت‌بردار معکوس و یکی از داروهای برتر جهت استفاده در درمان ترکیبی بیمارانی است که سابقه درمانی نداشته‌اند. این دارو در دستیابی به مهار ویروسی، از جمله بیماران با بار ویروسی بیشتر از ۱۰۰ هزار کپی بسیار کارآمد است. افاویرنز را باید در بیماران مبتلا به سایکوزیس، اضطراب، افسردگی یا اختلالات عصبی شناختی با احتیاط مصرف کرد. مهم‌ترین اثرات جانبی این دارو شامل راش، علائم سیستم اعصاب مرکزی، گیجی، اختلال خواب، رویاهای غیرطبیعی و هپاتیت است.^{۳۲}

اتراویرین در ژانویه ۲۰۰۸ توسط اداره دارو و غذای آمریکا جهت درمان بیمارانی که پیشتر سابقه درمانی با داروهای ضد رتروویروسی دیگر را داشته و شواهدی از تکثیر ویروسی و مقاومت دارویی را از خود نشان می‌دادند، تایید شد. این دارو یک دی‌آریل‌پیریمیدین بوده و اثرات جانبی آن شامل راش و به‌ندرت سندروم استیون جانسون و نوروپاتی محیطی است. در حال حاضر این دارو تنها در بیمارانی که سابقه درمان پیشین با داروهای ضد رتروویروسی را داشته‌اند تجویز می‌شود. در زمان بروز علائم و نشانه‌های پوستی شدید یا واکنش ازدیاد حساسیت، مصرف اتراویرین باید بی‌درنگ قطع شود.^{۳۳}

ریلپی‌ویرین در سال ۲۰۱۱ توسط اداره دارو و غذای آمریکا در ترکیب با دیگر عوامل ضد رتروویروسی جهت درمان بیمارانی که سابقه درمانی نداشته‌اند مجوز گرفت و مصرف آن باید به بیمارانی محدود شود که سطوح پایه ویروسی در آن‌ها کمتر از ۱۰۰ هزار کپی در هر میلی‌لیتر است. شایع‌ترین اثرات جانبی مصرف این دارو شامل افسردگی، بی‌خوابی، سردرد و راش است.^{۳۴}

در حال حاضر چندین مهارکننده پروتئازی وجود دارد که جهت مصرف بالینی مجوز گرفته‌اند. این داروها شامل ایندیناویر، ساکویناویر، ریتوناویر، نلفیناویر، آمپرناویر، فوزامپروناویر، لوپی‌ناویر، آتازاناویر، تیپراناویر، داروناویر هستند. از آنجایی که مهار CYP3A4 توسط ریتوناویر منجر به افزایش غلظت‌های پلاسمایی سایر مهارکننده‌های پروتئازی می‌شود، از این رو دستورکارهای استاندارد رایج، استفاده از ریتوناویر را به‌عنوان یک تقویت‌کننده فارماکوکینتیکی

معکوس، رالتگراویر به‌عنوان اولین مهارکننده اینتگراز با یک مکانیسم عمل جدید وارد بازار گردید. مهارکننده‌های اینتگراز، آنزیم اینتگراز را از کاتالیز کردن تشکیل پیوندهای کووالانسی بین DNA ویروس و میزبان باز می‌دارند و این موضوع به نوبه خود منجر به جلوگیری از وارد شدن DNA ویروسی به داخل کروموزوم میزبانی می‌شود. مهارکننده‌های اینتگراز، قوی بوده و قادرند به‌سرعت سطوح RNA ویروس HIV را کاهش دهند.^{۴۷} در حال حاضر سه مهارکننده اینتگراز به نام‌های رالتگراویر، الویتگراویر و دولوتگراویر مجوز گرفته‌اند. الویتگراویر، همانند یک مهارکننده پروتئاز به تقویت‌کننده نیاز دارد و در حال حاضر تنها در قرص ترکیبی استریبیلد موجود است. استریبیلد حاوی ترکیبی از داروهای تنوفویر، امتری‌سیتابین، الوی‌تگراویر و کوپیسیتات است. نام تجاری کوپیسیتات، Tybost و مجوز ساخت آن در اختیار شرکت Gilead است و در حال حاضر تنها به‌شکل قرص ترکیبی استریبیلد مجوز گرفته است. این ترکیب، یک تقویت‌کننده فارماکولوژیک است که فعالیت ضد ویروسی ندارد.^{۴۸}

جذب الویتگراویر همراه با غذا افزایش می‌یابد. این دارو قابلیت بالایی جهت اتصال به پروتئین دارد (۹۹٪) و نه تنها توسط CYP3A متابولیزه می‌شود، بلکه متحمل گلوکوروئیداسیون توسط UGT1A1 نیز می‌شود. یک گلوکوروئید که گلوکوروئید نیز نامیده می‌شود، به ترکیبی گفته می‌شود که از اتصال گلوکوروئیک اسید به ترکیبی دیگر از طریق پیوند گلیکوزیدی ایجاد شود. گلوکوروئیداسیون، تبدیل ترکیبات شیمیایی به گلوکوروئیدها، روشی است که موجودات از آن برای کمک به دفع مواد سمی، داروها یا دیگر ترکیباتی که نمی‌توانند به‌عنوان منبع انرژی به‌کار برده شوند، استفاده می‌کنند. گلوکوروئیک اسید از طریق یک پیوند گلیکوزیدی به ماده متصل می‌شود و گلوکوروئید حاصل که انحلال‌پذیری در آب بسیار بالاتری از ماده اصلی دارد، در نهایت از طریق کلیه‌ها دفع می‌شود.^{۴۹} سمیت‌های مرتبط با استریبیلد همان‌هایی هستند که در مورد درمان با تنوفویر مشاهده می‌شوند و شامل کاهش غلظت مواد معدنی استخوان، آسیب توبولار کلیوی، اسهال، تهوع و سردرد است. استریبیلد در حال حاضر به‌عنوان یک ترکیب ترجیحی در درمان بیمارانی که سابقه درمان نداشته‌اند توصیه می‌شود. میزان مصرف استریبیلد، یک قرص در روز است.^{۴۵}

پتانسیل پایین‌تر رالتگراویر در ایجاد تداخلات دارویی در واقع ناشی از این است که این دارو به‌جای استفاده از سیستم آنزیمی

داروناویر پس از تجویز خوراکی به‌سرعت جذب می‌شود. بهتر است این دارو به‌همراه غذا مصرف شود. داروناویر توسط سیستم CYP3A4 متابولیزه می‌شود و نیمه‌عمر آن در زمانی که با ریتوناویر تقویت شود، کمابیش ۱۵ ساعت است. پیدایش راش طی چهار هفته اول درمان و در ۱۰٪ از بیماران تحت درمان با داروناویر رخ می‌دهد.^{۴۰}

ریتوناویر یک مهارکننده بالقوه CYP3A4 بوده و بر روی بسیاری از ترانسپورترها و آنزیم‌های دیگر تأثیرگذار است. تداخلات دارویی آن بسیار شایع بوده و باید همیشه مورد بررسی قرار بگیرند. هم‌اکنون این دارو تنها جهت تقویت سایر مهارکننده‌های پروتئاز مورد استفاده قرار می‌گیرد. ریتوناویر در ابتدا به‌عنوان یک عامل درمانی مورد توجه قرار گرفت، اما تحمل‌پذیری بسیار پایینی در دوزهای درمانی از خود نشان داد.^{۴۲}

از مصرف فوزآمپرنویر در بیمارانی که در معرض خطر بالایی از بیماری‌های قلبی-عروقی هستند باید اجتناب کرد. عوارض جانبی این دارو شامل علائم گوارشی، هایپرلیپیدمی و راش است.^{۴۳} فوزآمپرنویر، پیش‌داروی فسفریله‌شده آمپرنویر است. دسترسی زیستی خوراکی آمپرنویر زمانی که به‌صورت پیش‌دارو مصرف می‌شود، به‌شدت افزایش می‌یابد (تا کمابیش ۶۳٪). فوزآمپرنویر به‌طور عمده در کبد و از طریق CYP3A4 متابولیزه می‌شود که بدین ترتیب، پتانسیل بالا برای تداخلات دارویی چشمگیر ناشی از مصرف این دارو دور از انتظار نخواهد بود.^{۴۱}

کالتر نام تجاری ترکیب دارویی لوپیناویر و ریتوناویر بوده و مجوز ساخت آن در اختیار شرکت AbbVie است. این قرص ترکیبی حاوی ۲۰۰ mg لوپیناویر و ۵۰ mg ریتوناویر است. دوز استاندارد آن، دو قرص دو بار در روز می‌باشد.^{۴۴} اثرات جانبی مصرف این دارو شامل علائم گوارشی و افزایش تری‌گلیسریدها است. از مصرف این دارو در بیماران در خطر بیماری‌های قلبی-عروقی باید اجتناب کرد.^{۴۵} ساکویناویر اولین مهارکننده پروتئازی بود که به تأیید رسید. دسترسی زیستی خوراکی این دارو ضعیف بوده و با یک وعده غذایی پرچرب افزایش می‌یابد. ساکویناویر را باید همیشه همراه با غذا و ریتوناویر مصرف کرد. اثرات جانبی مصرف این دارو شامل اسهال، تهوع، سوءهاضمه و درد شکمی است.^{۴۶}

کمابیش دو دهه پس از عرضه و معرفی ترکیبات جدیدی مانند مهارکننده‌های پروتئازی و مهارکننده‌های غیرنوکلئوزیدی رونوشت‌بردار

کلاس جدیدتری از داروهای ضد رتروویروسی به نام مهارکننده‌های فیوژن است. انفوویرتید یک پپتید سنتتیک است که دسترسی زیستی بالایی (۸۴٪) دارد.^{۵۳} این دارو از طریق اتصال به توالی تکرار هفت‌تایی اول واقع در گلیکوپروتئین gp41 انولپ ویروسی با فرآیند ادغام مداخله می‌کند و بدین ترتیب مانع از تغییرات کنفورماسیونی لازم جهت انجام ادغام غشای ویروسی و سلولی می‌شود.^{۵۴} به علت مکانیسم منحصربه‌فرد این دارو، هیچ مقاومت متقاطع با داروهای ضد رتروویروسی دیگر وجود ندارد و بدین ترتیب می‌توان از آن به عنوان قسمتی از رژیم دارویی نجات‌بخش در بیماران مبتلا به مقاومت چند دارویی استفاده کرد. انفوویرتید تنها به صورت فرمولاسیون تزریقی موجود است و به صورت تزریق زیرجلدی به میزان ۹۰ mg دو بار در روز تجویز می‌شود. کمابیش تمامی بیماران درجاتی از واکنش‌های غیرعادی در محل تزریق را تجربه می‌کنند که به صورت درد، قرمزی، سفتی، برجستگی و اکیموز می‌باشد. مواردی از واکنش‌های ازدیاد حساسیت نیز گزارش شده است.^{۵۵}

پیشرفت‌ها در زمینه داروهای ضد رتروویروسی به طور چشمگیری چهره عفونت HIV را در سرتاسر جهان از یک بیماری کشنده به سمت یک عفونت مزمن قابل کنترل تغییر داده است. در حال حاضر داروهای ضد رتروویروسی موجود دارای پتانسیل بالاتر، قابلیت تحمل‌پذیری بیشتر و همچنین میزان مصرف کمتری نسبت به داروهای اولیه هستند. دانش در مورد پتانسیل داروها و رژیم‌های دارویی، سمیت آن‌ها، پتانسیل تداخلات دارویی و پتانسیل ایجاد مقاومت در برابر آن‌ها به پزشکان کمک خواهد کرد تا مناسب‌ترین رژیم درمانی را برای یک بیمار خاص انتخاب کنند.

CYP، به طور عمده از طریق گلوکونیداسیون با واسطه UGT1A1 متابولیزه می‌شود. غلظت این دارو در صورت تجویز هم‌زمان با مهارکننده‌ها یا القاکننده‌های بالقوه UGT1A1 مانند ریفامپین، ممکن است دچار افزایش یا کاهش شود. این دارو هم در مدفوع (۵۱٪) و هم در ادرار (۳۲٪) بدون تغییر دفع می‌شود.^{۵۶} رالتگراویر به خوبی قابل تحمل است و بیشتر اثرات جانبی ناشی از مصرف این دارو شامل سردرد، تهوع و خستگی است. این دارو در بیمارانی که در خطر رابدومیولیز یا میوپاتی هستند باید با احتیاط مصرف شود. احتمال ایجاد سویه‌های مقاوم نسبت به رالتگراویر بسیار است و این دارو، سد ژنتیکی پایینی نسبت به مقاومت از خود نشان داده است.^{۵۷}

دولوتگراویر جدیدترین مهارکننده اینتگرز است که وارد بازار شده است. جذب این دارو همراه با وعده غذایی پرچرب افزایش می‌یابد. قابلیت اتصال به پروتئین دولوتگراویر در حدود ۹۹٪ بوده و به طور عمده از طریق UGT1A1 و به میزان خیلی کمتر توسط سیستم آنزیمی CYP3A متابولیزه می‌شود. دوز ۵۰ mg دو بار در روز نیز در بیمارانی توصیه می‌شود که مشکوک به مقاومت به مهارکننده اینتگرز هستند. دولوتگراویر بر ضد برخی از سویه‌های HIV مقام به الویتگراویر و رالتگراویر فعال است و بنابراین در بیمارانی که عدم پاسخ به درمان با رژیم‌های درمانی حاوی الویتگراویر یا رالتگراویر داشته‌اند، دولوتگراویر یک انتخاب خوب و با ارزش خواهد بود.^{۵۸}

دولوتگراویر کمابیش به خوبی قابل تحمل است و شایع‌ترین اثرات جانبی گزارش شده این دارو در کارآزمایی‌های بالینی شامل سردرد (۲٪) و بی‌خوابی (۳٪) بوده‌اند.^{۵۹}

در حال حاضر انفوویرتید اولین و تنها عضو مجوز گرفته از یک

References

1. Tavakoli A, Karbalaie Niya MH, Keshavarz M, Ghaffari H, Asoodeh A, Monavari SH, et al. Current diagnostic methods for HIV. *Future Virol* 2017;12(3):141-55.
2. Moghoofei M, Bokharaci-Salim F, Esghaei M, Keyvani H, Honardoost M, Mostafaei S, et al. microRNAs 29, 150, 155, 223 level and their relation to viral and immunological markers in HIV-1 infected naive patients. *Future Virol* 2018;13(09):637-45.
3. Ghaffari H, Tavakoli A, Javanmard D, Mollaei H, Mortazavi HS, Monavari SH. No molecular evidence of Hepatitis E infection among patients with HIV in Iran. *Med J Islam Repub Iran* 2017;31(1):893-5.
4. Jahanbakhsh F, Hattori J, Matsuda M, Ibe S, Monavari S-HR, Memamejadian A, et al. Prevalence of transmitted HIV drug resistance in Iran between 2010 and 2011. *PLoS One* 2013;8(4):e61864.
5. Bokharaci-Salim F, Kalantari S, Gholampour Z, Najafi A, Keyvani H, Esghaei M, et al. Investigation of the effects of a prevention of mother-to-child HIV transmission program among Iranian neonates. *Arch Virol* 2018;163(5):1179-85.
6. Vahabpour R, Bokharaci-Salim F, Kalantari S, Garshasbi S, Monavari SH, Esghaei M, et al. HIV-1 genetic diversity and transmitted drug resistance frequency among Iranian treatment-naive, sexually infected individuals. *Arch Virol* 2017;162(6):1477-85.
7. Jahanbakhsh F, Ibe S, Hattori J, Monavari SHR, Matsuda M, Maejima M, et al. Molecular epidemiology of HIV type 1 infection in Iran: genomic evidence of CRF35_AD predominance and CRF01_AE infection among individuals associated with injection drug use. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013;29(1):198-203.

8. Bazzoli C, Jullien V, Le Tiec C, Rey E, Mentré F, Taburet A-M. Intracellular pharmacokinetics of antiretroviral drugs in HIV-infected patients, and their correlation with drug action. *Clin Pharmacokinet* 2010;49(1):17-45.
9. Esposito F, Corona A, Tramontano E. HIV-1 reverse transcriptase still remains a new drug target: structure, function, classical inhibitors, and new inhibitors with innovative mechanisms of actions. *Mol Biol Int* 2012;2012.
10. Kumar P, Lakshmi YS, Bhaskar C, Golla K, Kondapi AK. Improved safety, bioavailability and pharmacokinetics of zidovudine through lactoferrin nanoparticles during oral administration in rats. *PLoS One* 2015;10(10):e0140399.
11. Margolis AM, Heverling H, Pham PA, Stolbach A. A review of the toxicity of HIV medications. *J Med Toxicol* 2014;10(1):26-39.
12. Group W, Williams I, Churchill D, Anderson J, Boffito M, Bower M, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012 (Updated November 2013. All changed text is cast in yellow highlight.). *HIV Med* 2014;15:1-6.
13. Piliero PJ. Pharmacokinetic properties of nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37:S2-S12.
14. Costa P, Bozzano F, Fenoglio D, Beltrame A, Cenderello G, Di Biagio A, et al. Conserved T cell and natural killer cell function in treatment-experienced adults receiving tenofovir plus didanosine as nucleoside reverse transcription inhibitor backbone. *Clin Exp Immunol* 2009;158(1):55-63.
15. Zhang X. Anti-retroviral drugs: current state and development in the next decade. *Acta Pharm Sin B* 2018.
16. Grasela DM, Stoltz RR, Barry M, Bone M, Mangold B, O'Grady P, et al. Pharmacokinetics of single-dose oral stavudine in subjects with renal impairment and in subjects requiring hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(8):2149-53.
17. Joly V, Flandre P, Meiffredy V, Leturque N, Harel M, Aboulker J-P, et al. Increased risk of lipoatrophy under stavudine in HIV-1-infected patients: results of a substudy from a comparative trial. *Aids* 2002;16(18):2447-54.
18. Bleeker-Rovers C, Kadir S, Van Leusen R, Richter C. Hepatic steatosis and lactic acidosis caused by stavudine in an HIV-infected patient. *Neth J Med* 2000;57(5):190-3.
19. Anderson PL, Rower JE. Zidovudine and lamivudine for HIV infection. *Clin Med Rev Ther* 2010;2:a2004.
20. Ford N, Shubber Z, Hill A, Vitoria M, Doherty M, Mills EJ, et al. Comparative efficacy of lamivudine and emtricitabine: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One* 2013;8(11):e79981.
21. Tangamomsuksan W, Lohitnavy O, Kongkaew C, Chaiyakunapruk N, Reifeld B, Scholfield NC, et al. Association of HLA-B* 5701 genotypes and abacavir-induced hypersensitivity reaction: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci* 2015;18(1):68-76.
22. Marcus JL, Neugebauer RS, Leyden WA, Chao CR, Xu L, Quesenberry Jr CP, et al. Use of abacavir and risk of cardiovascular disease among HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;71(4):413-9.
23. Molina J-M, Cox SL. Emtricitabine: a novel nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Drugs Today (Barc)* 2005;41(4):241-52.
24. Nelson M, Schiavone M. Emtricitabine (FTC) for the treatment of HIV infection. *Int J Clin Pract* 2004;58(5):504-10.
25. Kapadia J, Shah S, Desai C, Desai M, Patel S, Shah AN, et al. Tenofovir induced Fanconi syndrome: a possible pharmacokinetic interaction. *Indian J Pharmacol* 2013;45(2):191.
26. Ma Q, Okusanya OO, Smith PF, DiCenzo R, Slish JC, Catanzaro LM, et al. Pharmacokinetic drug interactions with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2005;1(3):473-85.
27. Sluis-Cremer N, Tachedjian G. Mechanisms of inhibition of HIV replication by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Virus Res* 2008;134(1-2):147-56.
28. Johnson VA, Brun-Vézinet F, Clotet B, Gunthard H, Kuritzkes DR, Pillay D, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: December 2009. *Top HIV Med* 2009;17(5):138-45.
29. Metry DW, Lahart CJ, Farmer KL, Hebert AA. Stevens-Johnson syndrome caused by the antiretroviral drug nevirapine. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(2):354-7.
30. Wit FW, Kesselring AM, Gras L, Richter C, van der Ende ME, Brinkman K, et al. Discontinuation of nevirapine because of hypersensitivity reactions in patients with prior treatment experience, compared with treatment-naïve patients: the ATHENA cohort study. *Clin Infect Dis* 2008;46(6):933-40.
31. Davey R, Chait D, Reed G, Freimuth W, Herpin B, Metcalf J, et al. Randomized, controlled phase I/II, trial of combination therapy with delavirdine (U-90152S) and conventional nucleosides in human immunodeficiency virus type 1-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(7):1657-64.
32. Rakhmanina NY, Van den Anker JN. Efavirenz in the therapy of HIV infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010;6(1):95-103.
33. Viani RM. Role of etravirine in the management of treatment-experienced patients with human immunodeficiency virus type 1. *HIV/AIDS (Auckland, NZ)* 2010;2:141.
34. Teeranaipong P, Sirivichayakul S, Mekprasarn S, Ohata PJ, Avihingsanon A, Ruxrungtham K, et al. Role of rilpivirine and etravirine in efavirenz and nevirapine-based regimens failure in a resource-limited country: a cross-sectional study. *PLoS One* 2016;11(4):e0154221.
35. Larson KB, Wang K, Delille C, Otofokun I, Acosta EP. Pharmacokinetic enhancers in HIV therapeutics. *Clin Pharmacokinet* 2014;53(10):865-72.
36. Lv Z, Chu Y, Wang Y. HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity. *HIV/AIDS (Auckland, NZ)* 2015;7:95.
37. Sudhakaran S, Rayner CR, Li J, Kong DC, Gude NM, Nation RL. Differential protein binding of indinavir and saquinavir in matched maternal and umbilical cord plasma. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63(3):315-21.
38. Wyles DL, Gerber JG. Antiretroviral drug pharmacokinetics in hepatitis with hepatic dysfunction. *Clin Infect Dis* 2005;40(1):174-81.
39. Achenbach CJ, Darin KM, Murphy RL, Katlama C. Atazanavir/ritonavir-based combination antiretroviral therapy for treatment of HIV-1 infection in adults. *Future Virol* 2011;6(2):157-77.
40. Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy: current drugs. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28(3):371-402.
41. Deeks ED. Darunavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection. *Drugs* 2014;74(1):99-125.
42. Cooper C, Van Heeswijk R, Galliciano K, Cameron D. A review of low-dose ritonavir in protease inhibitor combination therapy. *Clin Infect Dis* 2003;36(12):1585-92.
43. Wire MB, Shelton MJ, Studdenberg S. Fosamprenavir. *Clin Pharmacokinet* 2006;45(2):137-68.
44. Kityo C, Walker A, Dickinson L, Lutwama F, Kayiwa J, Ssali F, et al. Pharmacokinetics of lopinavir-ritonavir with and without nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors in Ugandan HIV-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(7):2965-73.
45. McArthur MA, Kalu SU, Foulks AR, Aly AM, Jain SK, Patel JA. Twin preterm neonates with cardiac toxicity related to lopinavir/ritonavir therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(12):1127-9.
46. Hughes PJ, Cretton-Scott E, Teague A, Wensel TM. Protease inhibitors for patients with HIV-1 infection: a comparative overview. *Pharm Ther* 2011;36(6):332.
47. Hicks C, Gulick RM. Raltegravir: the first HIV type 1 integrase inhibitor. *Clin Infect Dis* 2009;48(7):931-9.
48. Nathan B, Bayley J, Waters L, Post FA. Cobicistat: a novel pharmacoenhancer for co-formulation with HIV protease and integrase inhibitors. *Infect Dis Ther* 2013;2(2):111-22.
49. Zielinska A, Lichti CF, Bratton S, Mitchell NC, Gallus-Zawada A, Le V-H, et al. Glucuronidation of monohydroxylated warfarin metabolites by human liver microsomes and human recombinant UDP-glucuronosyltransferases. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;324(1):139-48.
50. Larson KB, King JR, Acosta EP. Raltegravir for HIV-1 infected children and adolescents: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Adolesc Health Med Ther* 2013;4:79.
51. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, Wright D, Mills A, Grossberg R, et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with

- raltegravir-and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *J Infect Dis* 2014;210(3):354-62.
52. Ribera E, Podzamczar D. Mecanismo de acción, farmacología e interacciones de Dolutegravir. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33:2-8.
53. Jamjian MC, McNicholl IR. Enfuvirtide: first fusion inhibitor for treatment of HIV infection. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61(12):1242-7.
54. Jenwitheesuk E, Samudrala R. Heptad-repeat-2 mutations enhance the stability of the enfuvirtide-resistant HIV-1 gp41 hairpin structure. *Antivir Ther* 2005;10(8):893.
55. Hardy H, Skolnik PR. Enfuvirtide, a new fusion inhibitor for therapy of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2004;24(2):198-211.

Current antiretroviral drugs for human immunodeficiency virus infection: *review article*

Ahmad Tavakoli Ph.D.¹
Maryam Esghaei Ph.D.¹
Angila Ataei-Pirkooh Ph.D.¹
Mohsen Moghoofei Ph.D.²
Hadi Ghaffari Ph.D.¹
Farah Bokharaei-Salim Ph.D.^{1*}

1- Department of Virology, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2- Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

* Corresponding author: Iran University of Medical Sciences, Shahid Hemmat Highway, Tehran, Iran.
Tel: +98 21 86703014
E-mail: bokharaei.f@iums.ac.ir

Abstract

Received: 22 Dec. 2018 Revised: 29 Dec. 2018 Accepted: 12 Aug. 2019 Available online: 22 Aug. 2019

Currently, there are about 37 million people worldwide living with human immunodeficiency virus (HIV) /AIDS, with an estimated two million new cases per year globally. According to estimates from the World Health Organization (WHO), only 75% of the population with HIV know their status. Initially, HIV infection was associated with significantly increased rates of mortality and morbidity. However, the rapid advances in treatment and the advent of different classes of antiretroviral drugs over time have led to change the face of HIV/AIDS from a deadly infection to chronic and manageable disease. There is strong evidence that HIV-infected patients undergoing antiretroviral therapy have longer lives and are less likely to transmit infection to their sexual partners. Since the introduction of zidovudine in 1987 as the first antiretroviral drug, significant strides have been made in antiretroviral therapy. The introduction of potent antiretroviral drugs for the treatment of HIV infection has been one of the significant events in the evolution of modern medicine. Antiretroviral therapy refers to the use of drugs in the treatment of HIV. Generally, these drugs are categorized based on the steps of the HIV life cycle suppressed by them. There are six main classes of antiretroviral agents including nucleoside/ nucleotide reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, fusion inhibitors, co-receptor inhibitors, and integrase inhibitors. Combination antiretroviral therapy should be considered for HIV patients to achieve the highest viral suppression rate, and to reduce the risk of resistance development and morbidity and mortality associated with AIDS. Achieving and maintaining HIV viral load suppression among treated patients has remarkably increased over the last years due to the development of potent and well-tolerated agents which can be co-formulated as a once-daily single-tablet or fixed-dose combination for simplification. However, there are some limitations preventing patients to benefit from this treatment. The main goals of HIV therapy in the future are to overcome the limitations of current treatment, including side effects. This review will provide an overview of advances in the current antiretroviral drugs by focusing on their pharmacokinetics, mechanism of action, dosing recommendations, and adverse events for each drug class.

Keywords: acquired immunodeficiency syndrome, antiretroviral therapy, drug, HIV, treatment.