

## Atazanavir

JL. del Pozo\*, A. Manubens\*\*, S. Hernáez\*\*\*

\*Área de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. \*\*Servicio de Farmacología Clínica. \*\*\*Servicio de Microbiología Clínica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Correspondencia:

Dr. Jose Luis del Pozo León

Área de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Clínica Universitaria

Avenida de Pío XII nº 36. 31008 Pamplona. Navarra.

(jldelpozo@unav.es)

### 1. Introducción

A comienzos del 2005, y según datos de la OMS, había aproximadamente 37 millones de adultos y 2 millones de niños infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en todo el mundo. Aunque el tratamiento antirretroviral de alta actividad (TARGA) ha sido capaz de reducir el número de muertes relacionadas con la infección por VIH en países desarrollados, durante el año 2004 unos 3 millones de personas fallecieron a causa del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Los tratamientos actuales son incapaces de erradicar el VIH del organismo debido a que éste es capaz de permanecer en estado latente en el interior de los linfocitos T<sup>1,2</sup>. Ninguno de los fármacos antirretrovirales (ART) desarrollados hasta la fecha es capaz de acceder y eliminar el VIH del interior del linfocito T. No obstante, el tratamiento mediante la asociación de tres ART de al menos dos familias diferentes, es capaz de reducir la morbimortalidad asociada a la infección por VIH. De hecho éste es el principal objetivo del tratamiento antirretroviral. Objetivos secundarios, aunque no menos importantes, son la supresión de la carga viral, la preservación de la función inmunitaria y la mejora en la calidad de vida de estos pacientes. El manejo de la infección por el VIH requiere la administración de forma crónica de varios fármacos a las dosis adecuadas. Los problemas a largo plazo, derivados de este tratamiento, incluyen una pobre adherencia al mismo, cuadros de toxicidad que pueden variar desde leves a graves, y una disminución en la calidad de vida de los enfermos debido al gran número de pastillas que tienen que tomar diariamente. El uso de fármacos inhibidores de la proteasa (IP) como parte del TARGA ha supuesto un importante avance en el tratamiento de esta infección, a pesar de que el uso de estos fármacos no esté tampoco exento de generar problemas de tolerancia y toxicidad.

Atazanavir (Reyataz<sup>®</sup>) es un nuevo azapéptido IP más potente *in vitro* que indinavir, saquinavir, nelfinavir, ritonavir y amprenavir, y aprobado para su uso en combinación con otros

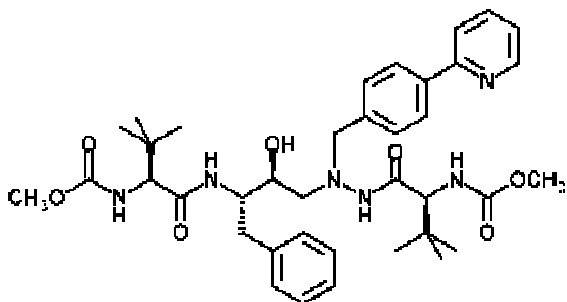
fármacos antirretrovirales en el tratamiento de la infección por el VIH<sup>3,4</sup>. Este fármaco se ha estudiado tanto combinado con bajas dosis de ritonavir (*potenciado*) como sin combinar y tanto en pacientes *naïve* (pacientes que no han recibido tratamiento antirretroviral) como en pacientes tratados (pacientes *no-naïve*). En pacientes adultos con infección VIH, las pautas TARGA que contienen atazanavir producen una clara mejoría tanto de la carga viral como de los marcadores inmunológicos. Estas pautas no se toleran peor que otras que no contienen atazanavir, y los pacientes tratados en estos grupos tampoco tienen peores respuestas al tratamiento (incluso cuando se comparan con las pautas que contienen lopinavir/ritonavir)<sup>5</sup>. Atazanavir supera al resto de inhibidores de la proteasa en su menor efecto sobre el perfil lipídico de los pacientes<sup>6</sup> en su mejor posología (posible administración en una única dosis diaria) y en su escasa resistencia cruzada con otros fármacos de la misma clase<sup>4</sup>.

### 2. Estructura química

Atazanavir (BMS-232632) o sulfato (3S,8S,9S,12S)-3,12-Bis(1,1-dimetiletil)-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-pirindil)fenil]metil]-2,5,6,10,13-ácido pentaazatetradecanodioico dimetil éster (C<sub>38</sub>H<sub>52</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub> \* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) (Figura 1) es un azapéptido (PM 802,9) que difiere de las moléculas peptidomiméticas por su simetría C-2 de la estructura química (Figura 1).

### 3. Mecanismo de acción y resistencia

Atazanavir es un IP que inhibe la proteasa del VIH-1 (DI50: 2-5 nm). Evita la formación de partículas virales maduras mediante la inhibición, en el citoplasma de las células infectadas, del procesamiento de las cadenas poliproteicas precursoras (gag y gag-pol) de numerosas proteínas y enzimas esenciales para la supervivencia del VIH-1<sup>7</sup>. Atazanavir ha demostrado efectos aditivos con otros antirretrovirales frente al VIH-1 *in vitro*<sup>8</sup>. Se ha

**Figura 1:** Estructura química de atazanavir

descrito la aparición de cepas resistentes a Atazanavir tanto *in vivo* como *in vitro*. Las mutaciones más frecuentemente encontradas han sido N88S, I50L, I84V, A71V y M46I<sup>9</sup>. Una sustitución de leucina por isoleucina en la posición 50 del gen de la proteasa (I50L) genera resistencia a atazanavir y, paradójicamente, aumenta la sensibilidad a otros IP<sup>10,11,12</sup>. No se ha descrito hasta la fecha ninguna resistencia cruzada entre atazanavir y otros IP, sin embargo, sí se ha observado una reducción en la susceptibilidad a atazanavir en aquellos casos en los que se acumulaban varias mutaciones asociadas con resistencia a otros IP<sup>13</sup>. Hoy en día los datos que existen en la literatura respecto a la resistencia cruzada de los aislados resistentes a atazanavir son contradictorios. Los aislados provenientes de pacientes pretratados con otros antiretrovirales que desarrollaron fracaso virológico con atazanavir mostraban resistencia cruzada a: indinavir, ritonavir, lopinavir, nelfinavir y amprenavir, mientras que los aislados con la mutación I50L mostraron la misma o mayor sensibilidad al resto de IP<sup>14</sup>.

## 4. Propiedades farmacocinéticas

### 4.1. Absorción y distribución

Atazanavir se administra en dosis de 400 mg como tratamiento no combinado. En regímenes combinados con 100 mg de ritonavir se administra en dosis de 300 mg. Atazanavir se absorbe rápidamente tras la administración oral de una dosis diaria de 400 mg con un tiempo medio de 2-3 horas hasta alcanzar la concentración máxima en plasma. El estado de equilibrio se alcanza a los 4-8 días del inicio del tratamiento. Atazanavir se acumula con la administración de dosis múltiples. Existe gran variabilidad farmacocinética inter e intraindividual. La unión a proteínas de atazanavir es de un 86%, con una unión independiente de las concentraciones plasmáticas del fármaco. El volumen de distribución estimado en el equilibrio estacionario es de 88,8 L. Atazanavir se distribuye en el semen y en el LCR. La comida tiene un efecto significativo sobre su absorción ya que cuando se administra con alimentos las concentraciones plasmáticas aumentan entre un 35% y un 70%. Se recomienda, por ello, la administración conjunta con la comida para disminuir la variabilidad farmacocinética y aumentar la exposición al fármaco, mejorando su biodisponibilidad<sup>15,16</sup>.

### 4.2. Metabolismo y eliminación

Atazanavir se metaboliza a través de la isoenzima hepática CYP3A del citocromo P450, mediante mono y dioxigenación, dando lugar a dos metabolitos farmacológicamente inactivos. Atazanavir es un inhibidor competitivo de CYP3A y de UDP-GT 1A1<sup>17</sup>. El área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (ABC) aumenta de 6,4 a 12,1 en pacientes con Child-Pugh B o C. En pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave debe usarse con precaución y se recomienda ajustar la dosificación según el grado de afectación de la función hepática. No existen datos sobre el efecto que pueda tener la insuficiencia renal sobre los parámetros farmacocinéticos de atazanavir, aunque no se recomiendan precauciones especiales en este tipo de pacientes<sup>18</sup>. La edad y el sexo no tienen efectos clínicos significativos en las propiedades farmacocinéticas. La semivida de eliminación tras la administración de dosis múltiples es de aproximadamente 7 horas, manteniéndose la misma cifra tras la administración de 400 mg al día con una comida ligera y una vez alcanzado el equilibrio estacionario. La eliminación renal es mínima. La mayor parte se elimina por la vía biliar. Una única dosis de 400 mg se elimina en un 13% por la orina y en un 79% por las heces (con un 7-20% de forma inalterada)<sup>16,17</sup>.

## 5. Eficacia clínica

Se han realizado estudios de eficacia con pautas TARGA conteniendo atazanavir tanto en pacientes *naïve* como en pacientes *no-naïve*<sup>14,19,20,21,22</sup>.

En pacientes *naïve* la eficacia de atazanavir se ha comparado con nelfinavir o efavirenz en varios ensayos fase II y fase III. Los tratamientos con atazanavir tuvieron una eficacia similar a los que emplearon nelfinavir o efavirenz. No hubo diferencias significativas en cuanto a la reducción de la carga viral entre atazanavir 400 mg/d y nelfinavir en cualquiera de sus dos posologías (750 mg/8h y 1250 mg/12h). Tras 48 semanas de tratamiento no se detectaron diferencias significativas en la carga viral de los pacientes tratados con cualquiera de las tres pautas. Además, las tasas de fracaso virológico fueron similares en los tres grupos. En el grupo de pacientes tratados con atazanavir se produjo un aumento en las cifras de linfocitos TCD4 (aunque no fue significativo con respecto a las observadas en los otros grupos de tratamiento). La mayoría de pacientes incluidos en los grupos tratados con atazanavir 400 mg/d durante un mínimo de 24 semanas mantuvieron cargas virales indetectables así como aumentos significativos en las cifras de linfocitos TCD4. El 82% de los pacientes que completaron 108 semanas de tratamiento mantuvieron cargas virales indetectables. Además no hubo diferencias significativas en cuanto a la reducción de la carga viral en los pacientes coinfectados con VHB o VHC.

En pacientes *no-naïve*, la eficacia de atazanavir combinado con ritonavir fue similar a la de la combinación lopinavir/ritonavir<sup>23,24</sup>. La eficacia de la asociación lopinavir/ritonavir fue claramente superior a atazanavir sin combinar. Sin embargo la asociación lopinavir/ritonavir fue más eficaz que la de atazanavir/saquinavir. No se demostraron diferencias significativas en cuanto a efectos adversos entre las asociaciones lopinavir/ritonavir y atazanavir/ritonavir.

## 6. Efectos adversos

Atazanavir es un fármaco generalmente bien tolerado tanto en pacientes *naive* como en pacientes *no-naive* independientemente de que se administre asociado o no a ritonavir. Los datos analizados hasta la fecha no sugieren que las pautas que contiene atazanavir provoquen una insulin-resistencia (como generan otros IP). Además, los pacientes tratados con atazanavir tienen una propensión muy escasa a desarrollar dislipemias si se comparan con los que reciben tratamiento con nelfinavir, efavirenz o ritonavir/lopinavir. El tratamiento más prolongado documentado hasta la fecha alcanzó las 120 semanas.

En varios ensayos realizados en pacientes *naive*, atazanavir (a dosis de 400 mg/día) tuvo que ser suspendido debido a la aparición de efectos adversos en un porcentaje similar (3-8%) a los grupos que recibían efavirenz (600 mg/d), nelfinavir (750 mg/8h) o nelfinavir (1250 mg/12h). Los principales efectos adversos que condicionaron la retirada de atazanavir fueron la aparición de lipodistrofia severa (redistribución de la grasa corporal con pérdida de la grasa periférica, aumento de la grasa intraabdominal y visceral, y la acumulación de la grasa dorso-cervical), hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia y acidosis láctica<sup>25,26,27</sup>. En ensayos realizados con pacientes *no-naive*, atazanavir tuvo que ser sus-

pendido en un 2-6% de pacientes debido a la aparición de efectos adversos, una frecuencia similar a la observada en pacientes que recibían ritonavir/lopinavir. En ensayos en fase III realizados en pacientes *naive*, los efectos adversos que aparecieron con mayor frecuencia fueron ictericia, náuseas y rash cutáneo. Otros efectos adversos incluyeron los mostrados en la tabla 1.

Hay que hacer mención especial a dos de los efectos adversos que con mayor frecuencia se asocian al uso de IP; la resistencia insulínica y la lipodistrofia. La resistencia insulínica es parte del síndrome metabólico que aparece en los pacientes sometidos a TARGA que contiene algún IP. En dos estudios sobre voluntarios sanos, atazanavir no se asoció con resistencia insulínica de forma significativa<sup>28</sup>. Sin embargo, esta resistencia insulínica sí apareció en los voluntarios que tomaron indinavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir. Por otra parte, atazanavir tuvo un escaso efecto sobre el perfil lipídico y sobre la génesis de una lipodistrofia en los estudios realizados tanto en pacientes *naive* como *no-naive*<sup>6</sup>. Atazanavir produjo menores incrementos en las cifras de colesterol y triglicéridos que nelfinavir o efavirenz. De hecho, en pacientes con alteraciones en el perfil lipídico causada por un IP, el cambio de ese IP por atazanavir mejoró de manera sustancial dicho perfil<sup>15,29</sup>.

En cuanto a las alteraciones de laboratorio conviene citar las siguientes: aumento de la bilirrubina total (45%), elevación

**Tabla 1.** Principales efectos adversos relacionados con la administración de Atazanavir

Órgano o sistema	Efecto secundario	Frecuencia (%)
Metabolismo	Lipodistrofia	1-10
	Anorexia	0,1-1
S. inmune	Reacciones alérgicas	0,1-1
S. nervioso	Cefalea, insomnio	1-10
	Ansiedad, depresión. Amnesia, confusión	0,1-1
S. cardiovascular	Síncope, prolongación del intervalo PR	0,1-1
	HTA, edemas	0,01-0,1
S. respiratorio	Disnea	0,1-1
Gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, ictericia	1-10
	Alteraciones del gusto, pancreatitis, gastritis, estomatitis, hepatitis	0,1-1
Dermatológicos	Rash	1-10
	Alopecia, prurito, urticaria	0,1-1
Renales	Hematuria, cálculos	0,1-1
	Proteinuria	0,01-0,1
Aparato reproductor y mama	Ginecomastia	0,1-1
Generales	Astenia	1-10
	Dolor torácico, malestar general	0,1-1

de la amilasa (11%), elevación de la CPK (7%), elevación de GOT/GPT (5%), neutropenia (4%), elevación de lipasa (3%). Los pacientes coinfectados por el VHB y el VHC presentaron más posibilidades de elevación de las concentraciones de transaminasas<sup>4,30</sup>.

## 7. Interacciones

La correcta absorción de atazanavir requiere un medio ácido. Los fármacos que aumentan el pH gástrico disminuyen la solubilidad de atazanavir y producen una reducción de las concentraciones plasmática del fármaco. Cuando atazanavir se combina con ritonavir puede coadministrarse con antagonistas de los receptores H2 asumiendo pequeñas reducciones en sus concentraciones plasmáticas probablemente sin significado clínico. Si no se combina con ritonavir entonces se debe administrar atazanavir con 12 horas de diferencia en relación con la administración de antagonistas de los receptores H2 y 2 horas antes o 1 hora después de fármacos antiácidos<sup>4,14,15</sup>. La administración conjunta con tenofovir produce una disminución de un 25-40% en las concentraciones plasmáticas de atazanavir por lo que se recomienda que se utilice siempre en estos casos combinado con ritonavir. La ABC de atazanavir se reduce en un 70% con la administración concomitante de efavirenz<sup>14,17</sup>. Se ha observado que esta disminución también se compensaría administrándolo con ritonavir. Cuando atazanavir se administra conjuntamente con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), debe realizarse un seguimiento estrecho del paciente, por la posible aparición de efectos adversos (hipotensión, priapismo, cambios en la visión), y deben administrarse las dosis mínimas efectivas. Atazanavir presenta un moderado efecto sinérgico cuando se combina con didanosina, estavudina, lamivudina, zidovudina, indinavir, amprenavir, saquinavir, ritonavir o nelfinavir.

Se recomienda evitar la administración conjunta con: anticonceptivos orales, astemizol, cisaprida, derivados ergóticos, estatinas (excepto fluvastatina y pravastatina), hierba de San Juan, midazolam, pimizoda, rifampicina, terfenadina y triazolam. También se debe evitar la administración conjunta con indinavir, ya que ambos pueden producir hiperbilirrubinemia e ictericia, que posiblemente sean aditivas o empeoren al administrarlos conjuntamente<sup>16,17</sup>.

## 8. Contraindicaciones y precauciones

No existen estudios adecuados durante el embarazo. Atazanavir sólo debería utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial supera el riesgo.

Se desconoce si Atazanavir se excreta en la leche humana, aunque es cierto que como norma general se recomienda a las mujeres infectadas con el VIH que no amamenten a sus hijos para evitar la transmisión.

No existe experiencia suficiente con atazanavir en niños.

La seguridad y eficacia de atazanavir no ha sido bien establecida en pacientes con alteraciones hepáticas si bien las tasa de hepatotoxicidad encontradas con atazanavir fueron similares a las de los fármacos con los que se ha comparado en los diversos ensayos clínicos que se han realizado. Los pacientes con

VHB y VHC crónica tratados con TARGA pueden sufrir reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente fatales.

Se debe administrar con precaución cuando se utilice conjuntamente con fármacos que prolonguen el PR debido a que esta alteración se ha descrito con Atazanavir<sup>14</sup>.

Se ha descrito la aparición de fenómenos hemorrágicos (hemartrosis y hemorragias cutáneas espontáneas) en pacientes hemofílicos.

El uso de cualquier IP se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal. Actualmente se desconocen las consecuencias a largo plazo de estas alteraciones. Además, se han comunicado nuevas apariciones de diabetes mellitus así como exacerbaciones de diabetes ya diagnosticadas en pacientes tratados con IP<sup>3,16</sup>.

Se han observado elevaciones reversibles de bilirrubina (indirecta) y transaminasas. En estos casos no se recomienda una reducción de dosis puesto que ello podría provocar una disminución del efecto terapéutico o la aparición de resistencias<sup>3, 14, 16</sup>.

## 9. Indicaciones y posología

En numerosos países incluyendo USA, Canadá, Japón, Australia y algunos de la Unión Europea, atazanavir está aprobado para su uso en combinación con otros ART en el tratamiento de pacientes adultos con infección por el VIH. En la mayor parte de países de la Unión Europea, atazanavir está aprobado solamente en pacientes no-*naive*, mientras que en USA, atazanavir se puede utilizar también en pacientes *naive*<sup>14,20</sup>.

La dosificación de atazanavir aprobada en Europa es de 300 mg coadministrado con 100 mg de ritonavir una vez al día (como ya se ha dicho, ritonavir mejora las características farmacocinéticas del atazanavir). En pacientes *naive* la dosificación recomendada en USA es de 400 mg/día. Atazanavir se administra por vía oral. La absorción de este fármaco mejora si se administra conjuntamente con una comida ligera<sup>14,17</sup>. Si atazanavir/ritonavir se coadministran junto con didanosina, se recomienda que la didanosina se tome 2 horas después de la administración de estos fármacos.

## 10. Presentación

Atazanavir se presenta con el nombre comercial de Reyataz®. Hay tres presentaciones: cápsulas de 100, 150 y 200 mg. Las cápsulas deben tragarse enteras. El precio de un envase de 60 cápsulas de cualquiera de las tres formulaciones es de 4438 euros.

## 11. Conclusiones

Atazanavir es una opción a valorar en las pautas TARGA como fármaco inhibidor de la proteasa en pacientes *naive* en los que se quieran evitar los efectos secundarios de los otros IP, y combinado con bajas dosis de ritonavir en pacientes previamente tratados. Además de su baja asociación con la aparición de lipodistrofia, resistencia insulínica y alteraciones del perfil lipídico, otras ventajas que aporta este nuevo IP son su

mejor perfil farmacocinético, lo cual permite su administración cada 24 horas, y su menor tasa de resistencias cruzadas con otros IP.

## Bibliografía

- Colombo S, Beguin A, Telenti A, Biollaz J, Buclin T, Rochat B, et al. Intracellular measurements of anti-HIV drugs indinavir, amprenavir, saquinavir, ritonavir, nelfinavir, lopinavir, atazanavir, efavirenz and nevirapine in peripheral blood mononuclear cells by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2005;819(2):259-76.
- Poirier JM, Robidou P, Jaillon P. Simple and simultaneous determination of the hiv-protease inhibitors amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir and saquinavir plus M8 nelfinavir metabolite and the nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors efavirenz and nevirapine in human plasma by reversed-phase liquid chromatography. *Ther Drug Monit* 2005;27(2):186-92.
- Barreiro P, Rendon A, Rodriguez-Novoa S, Soriano V. Atazanavir: the advent of a new generation of more convenient protease inhibitors. *HIV Clin Trials* 2005;6(1):50-61.
- Fuster D, Clotet B. Review of atazanavir: a novel HIV protease inhibitor. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(9):1565-72.
- Cohen C, Nieto-Cisneros L, Zala C, Fessel WJ, Gonzalez-Garcia J, Gladysz A, et al. Comparison of atazanavir with lopinavir/ritonavir in patients with prior protease inhibitor failure: a randomized multinational trial. *Curr Med Res Opin* 2005;21(10):1683-92.
- Cahn PE, Gatell JM, Squires K, Percival LD, Piliro PJ, Sanne IA, et al. Atazanavir -a once-daily HIV protease inhibitor that does not cause dyslipidemia in newly treated patients: results from two randomized clinical trials. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill)* 2004;3(3):92-8.
- Raffi F. Releasing the true power of protease inhibitors. *Int J STD AIDS* 2003;14(Suppl 1):29-33.
- Colonna R, Rose R, McLaren C, Thiry A, Parkin N, Friborg J. Identification of I50L as the signature atazanavir (ATAZANAVIR)-resistance mutation in treatment-naive HIV-1-infected patients receiving ATAZANAVIR-containing regimens. *J Infect Dis* 2004;189(10):1802-10.
- Weinheimer S, Discotto L, Friborg J, Yang H, Colonna R. Atazanavir signature I50L resistance substitution accounts for unique phenotype of increased susceptibility to other protease inhibitors in a variety of human immunodeficiency virus type 1 genetic backbones. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(9):3816-24.
- Colonna RJ, Thiry A, Limoli K, Parkin N. Activities of atazanavir (BMS-232632) against a large panel of human immunodeficiency virus type 1 clinical isolates resistant to one or more approved protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(4): 1324-33.
- Vora S, Marcelin AG, Gunthard HF, Flandre P, Hirsch HH, Masquelier B, et al. Clinical validation of atazanavir/ritonavir genotypic resistance score in protease inhibitor-experienced patients. *Aids* 2006;20(1):35-40.
- Yanchunas J, Jr., Langley DR, Tao L, Rose RE, Friborg J, Colonna RJ, et al. Molecular basis for increased susceptibility of isolates with atazanavir resistance-conferring substitution I50L to other protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(9): 3825-32.
- Gong YF, Robinson BS, Rose RE, Deminie C, Spicer TP, Stock D, et al. In vitro resistance profile of the human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor BMS-232632. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(9):2319-26.
- Swainston Harrison T, Scott LJ. Atazanavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2005;65(16):2309-36.
- Feldt T, Oette M, Kroidl A, Gobels K, Leidel R, Sagir A, et al. Atazanavir for treatment of HIV infection in clinical routine: efficacy, pharmacokinetics and safety. *Eur J Med Res* 2005;10(1):7-10.
- Goldsmith DR, Perry CM. Atazanavir. *Drugs* 2003;63(16):1679-93; discussion 1694-5.
- Le Tiec C, Barrail A, Goujard C, Taburet AM. Clinical pharmacokinetics and summary of efficacy and tolerability of atazanavir. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(10):1035-50.
- Izzedine H, Launay-Vacher V, Peytavin G, Valantin MA, Deray G. Atazanavir: a novel inhibitor of HIV-protease in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(4):852-3.
- Murphy RL, Sanne I, Cahn P, Phanuphak P, Percival L, Kelleher T, et al. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naive subjects: 48-week results. *Aids* 2003;17(18):2603-14.
- Murphy RL. Reviving protease inhibitors: new data and more options. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33 Suppl 1:S43-52; quiz S53, S55-6.
- Sanne I, Piliro P, Squires K, Thiry A, Schnittman S. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naive subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32(1):18-29.
- Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, Powderly WG, Pokrovskiy V, Delfraissy JF, et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36(5):1011-9.
- Hill A. Atazanavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir: equivalent or different efficacy profiles? *Aids* 2005;19(17):2054-5.
- Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *Aids* 2005; 19(7):685-94.
- Jemsek JG, Arathoon E, Arlotti M, Perez C, Sosa N, Pokrovskiy V, et al. Body fat and other metabolic effects of atazanavir and efavirenz, each administered in combination with zidovudine plus lamivudine, in antiretroviral-naive HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2006;42(2):273-80.
- Rodriguez Novoa S, Barreiro P, Rendon A, Barrios A, Corral A, Jimenez-Nacher I, et al. Plasma levels of atazanavir and the risk of hyperbilirubinemia are predicted by the 3435C->T polymorphism at the multidrug resistance gene 1. *Clin Infect Dis* 2006;42(2): 291-5.
- Zaccarelli M, Zinzi D, Trotta MP, Liuzzi G, Sette P, Marconi P, et al. Lipodystrophy is associated with a low rate of treatment failure in HIV-positive patients switched to atazanavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39.
- Noor MA, Parker RA, O'Mara E, Grasela DM, Currie A, Hodder SL, et al. The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults. *Aids* 2004;18(16):2137-44.
- Mobius U, Lubach-Ruitman M, Castro-Frenzel B, Stoll M, Esser S, Voigt E, et al. Switching to atazanavir improves metabolic disorders in antiretroviral-experienced patients with severe hyperlipidemia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39(2):174-80.
- Wood R, Phanuphak P, Cahn P, Pokrovskiy V, Rozenbaum W, Pantaleo G, et al. Long-term efficacy and safety of atazanavir with stavudine and lamivudine in patients previously treated with nelfinavir or atazanavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36 (2):684-92.