

Received: 2012.06.06
Accepted: 2012.08.01
Published: 2012.09.10

Potencjalne działanie nefrotoksyczne leków antyretrowirusowych

The potential nephrotoxicity of antiretroviral drugs

Zofia Marchewka, Beata Szymańska, Joanna Płonka

Pracownia Markerów Nefrotoksyczności Środowiskowej, Katedra i Zakład Toksykologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Streszczenie

Intensywne prace wielu ośrodków naukowo-badawczych oraz starania firm farmaceutycznych doprowadziły do wprowadzenia leków, które mogą skutecznie hamować namnażanie HIV. Obecnie dysponujemy wieloma lekami antyretrowirusowymi o różnych mechanizmach działania. Niestety, wieloletnie stosowanie leków antyretrowirusowych nie pozostaje jednak obojętne dla organizmu pacjenta i może być przyczyną istotnych działań niepożądanych.

W pracy przedstawiono najczęściej stosowane w praktyce klinicznej leki antyretrowirusowe z wyszczególnieniem preparatów potencjalnie nefrotoksycznych. Zwrócono również uwagę na nefropatię związaną z samym zakażeniem HIV oraz wpływ czynników genetycznych na występowanie patologicznych zmian w nerkach.

Słowa kluczowe:

nefrotoksyczność • leki antyretrowirusowe

Summary

The intensive studies carried out in many scientific laboratories and the efforts of numerous pharmaceutical companies have led to the development of drugs which are able to effectively inhibit HIV proliferation. At present, a number of antiretroviral agents with different mechanisms of action are available. Unfortunately, long-term use of antiretroviral drugs, however, does not remain indifferent to the patient and can cause significant side effects.

In the present work, the antiretroviral drugs with a nephrotoxicity potential most commonly used in clinical practice are described. In the review attention has also been focused on the nephropathy resulting from the HIV infection alone and the influence of genetic factors on the occurrence of pathological changes in the kidney.

Key words:

nephrotoxicity • antiretroviral drugs

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1009704>

Word count:

2302

Tables:

–

Figures:

–

References:

33

Adres autorki:

dr Zofia Marchewka, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław; e-mail: zofia.marchewka@am.wroc.pl

WSTĘP

Dzięki wprowadzeniu bardzo aktywnej terapii antyretrowirusowej (HAART-Highly Active Antiretroviral Therapy, kombinowanej terapii antyretrowirusowej-cART-combined Antiretroviral Therapy), zmniejszyła się śmiertelność oraz zapadalność na zakażenia oportunistyczne i nowotwory związane z zespołem nabytego upośledzenia odporności (AIDS). Odpowiedni schemat terapii jest w stanie zapewnić osobom zakażonym HIV długoletnie przeżycie i uniknięcie AIDS [10]. Jednakże leczenie antyretrowirusowe jest obciążone wieloma działaniami niepożądanymi, co negatywnie wpływa na zdrowie i jakość życia pacjentów. Jednym z przykładów niekorzystnego działania leków antyretrowirusowych jest nefrotoksyczność. Może to być przyczyną niewydolności nerek, która jest poważnym problemem klinicznym, a dodatkowo zwiększa ryzyko powikłań terapii antyretrowirusowej. Ponadto obserwowana jest nefropatia związana z samym zakażeniem wirusem HIVAN (HIV-Associated Nephropathy) [23]. Przewlekła choroba nerek (PCHN) jest coraz częstszym schorzeniem stwierdzanym u pacjentów zakażonych HIV, a także stała się jedną z głównych przyczyn, zwiększających śmiertelność w tej grupie pacjentów [7].

Chociaż współistnienie infekcji HCV i HIV jest bardzo powszechne, informacje na temat ich wpływu na funkcję nerek dotyczą głównie przypadków kłębuszkowego zapalenia nerek, błoniasto-rozplemowego zapalenia kłębuszków nerkowych oraz stwardnienia kłębuszków nerkowych [22].

CECHY SKUTECZNEJ TERAPII ANTYRETROWIRUSOWEJ I STOSOWANE LEKI

Stosowanie skojarzonej terapii antyretrowirusowej – cART, czyli połączenie kilku leków o synergistycznym działaniu z różnych klas, powoduje u większości chorych długotrwałe zmniejszenie intensywności namnażania wirusa, poprawia również działanie układu immunologicznego.

Leczenie antyretrowirusowe powinno spełniać cele kliniczne, wirusologiczne, immunologiczne, terapeutyczne i epidemiologiczne [7].

Ponadto podczas terapii antyretrowirusowej należy zwrócić uwagę na stosowanie dodatkowych leków, ponieważ istnieje ryzyko wystąpienia interakcji osłabiających działanie leków antyretrowirusowych, bądź zwiększenia ich toksyczności [9].

Często ujawnia się też niekorzystny wpływ leków przeciw-wirusowych na komórki gospodarza [9].

Można wyróżnić kilka klas leków antyretrowirusowych wpływających na różne fazy replikacji HIV.

1. Analogi nukleozydowe (NRTI) i nukleotydydowe (NtRTI) – kompetycyjnie hamują aktywność odwrotnej transkryptazy (HIV) blokując centrum aktywne enzymu;
 - NRTI: zydowodyna, dydanozyna, stawudyna, lamitudyna, abakawir, emtrycytabina
 - NtRTI: tenofowir.
2. Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI) – blokują odwrotną transkryptazę poza centrum aktywnym, co uniemożliwia powstawanie konformacji

niezbędnych do działania enzymu: newirapina, efawirenz, etrawiryna, ryłpiwiryna.

3. Inhibitory proteazy (PI) – przez kompetycyjne blokowanie centrum aktywnego proteazy hamują tworzenie kompletnych potomnych wirionów i zamknięcie cyklu replikacyjnego: indynawir, sakwinawir, nelfinawir, fosamprenawir, lopinawir, typranawir, atazanawir, darunawir.
4. Inhibitory integrazy (II) – blokujące działanie enzymu integrazy niezbędnego do integracji materiału genetycznego wirusa z ludzkim DNA: raltegrawir.
5. Inhibitory wejścia – hamują proces wnikiwania wirusa do komórek mających receptor CD4: enfuwirtyd (działa poprzez blokowanie zmian struktury gp41), marawirok (inhibitor CCR5, blokowanie koreceptorów niezbędnych do wnikięcia HIV) [7].

NEFROPATIA ZWIĄZANA BEZPOŚREDNIO Z ZAKAŻENIEM HIV

Choroby nerek stanowią istotny problem w grupie osób zainfekowanych HIV, przyczyniając się do znacznej zachorowalności i śmiertelności [1]. Wyróżniono trzy typy ostrej i przewlekłej nefropatii, których patogeneza jest związana z infekcją HIV, tj.: zakrzepowe mikroangiopatie (zakrzepowa płamica małopłytkowa i zespół hemolityczno-mocznicy), choroby nerek związane z kompleksami immunologicznymi (w tym nefropatia IgA) i nefropatia związana z zakażeniem HIV (HIVAN) [15]. Zakrzepowe mikroangiopatie i choroby nerek związane z kompleksami immunologicznymi u pacjentów zakażonych HIV występują stosunkowo rzadko. Zespół hemolityczno-mocznicy jest powiązany z anemią, objawami hemolizy i niewydolności nerek. Zakrzepową płamicę małopłytkową charakteryzują następujące objawy: trombocytopenia, anemia hemolityczna mikroangiopatyczna, zaburzenia neurologiczne i gorączka [15].

Nefropatia związana z zakażeniem HIV (HIVAN) jest jedną z głównych przyczyn przewlekłej niewydolności nerek u pacjentów seropozytywnych. Schorzenie to dotyczy przede wszystkim osób pochodzenia afroamerykańskiego i latynoskiego. HIVAN opisano po raz pierwszy w 1984 r. Charakteryzuje się masywnym białkomoczem i szybko postępującą niewydolnością nerek. Klinicznie nefropatia związana z zakażeniem HIV objawia się jako zapalenie kłębuszków nerkowych z towarzyszącym zespołem nerczycowym i obrzękami. HIVAN jest przeważnie powikłaniem późnego stadium zakażenia HIV, ale niekiedy występuje podczas ostrej choroby retrowirusowej [3,4,7].

Zakażony nabłonek nerki pełni funkcję oddzielnego wirusowego kompartmentu i ułatwia rozwój szczepów w oddaleniu od krwi. Dysregulacja procesów komórkowych gospodarza, w tym tych, które są zaangażowane w cykl komórkowy i apoptozę, ostatecznie doprowadza do rozwoju HIVAN [20,32].

HIVAN jest przejawem infekcji wirusowej, genetycznych predyspozycji i obecności swoistych czynników w organizmie gospodarza, takich jak aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dane kliniczne wskazują nie tylko bezpośrednią rolę tych czynników w infekcji wirusowej, ale także to, że nerki służą jako rezerwuar wirusa. Jakkolwiek komórki nerki nie wykazują ekspresji konwencjonalnych receptorów dla HIV-1. Badania *in vitro* sugerują, że HIV-1 może wnikać do komórek nerki poprzez niekonwencjonalne receptory i przechodzić do komórek docelowych.



Obecność mRNA HIV-1 wykryto za pomocą biopsji w nabłonku nerki. Aktywacja systemu renina–angiotensyna–aldosteron, a zwłaszcza angiotensyna II (Ang II) bierze udział w rozwoju HIVAN. Sugeruje się, że zarówno zahamowanie wytwarzania Ang II, jak i blokowanie skutków jej działania spowalnia progresję HIVAN.

HIVAN charakteryzuje się znamienym uszkodzeniem kanalików z apoptozą tych komórek. Stwierdzono, że zarówno komórki mezangium w kłębuszku, jak i komórki kanalików są podatne na wtargnięcie HIV i zdolne do podtrzymywania replikacji wirusa. Ponadto obserwowano zmienioną żywotność tych komórek po infekcji. HIV-1 zabija komórki kanalików przez wyzwalanie apoptozy w wyniku aktywacji kaspaz. Histologicznie HIVAN objawia się uszkodzeniem kłębuszków nerkowych, pęcherzykowatymi rozszerzeniami kanalików oraz zapaleniem i włóknieniem tkanki śródmiąższowej. Dodatkowo obserwowano przerost komórek nabłonkowych oraz rozrost macierzy pozakomórkowej w mezangium i tkance śródmiąższowej, otaczającej cewki nerkowe [18,21].

Wykazano, że cART spowalnia progresję niewydolności nerek u osób z HIVAN, co sugeruje bezpośrednie oddziaływanie na nerki w patogenezie nefropatii związanej z zakażeniem HIV. Ponadto obserwowano nawrót HIVAN po odstawieniu leczenia bardzo aktywną terapią antyretrowirusową. Rozpoznanie u pacjenta HIVAN stanowi wskazanie do wprowadzenia terapii antyretrowirusowej. Wyniki badań Atta i wsp. [2] sugerują, że terapia antyretrowirusowa jest efektywna w leczeniu nefropatii związanej z zakażeniem HIV. W przypadku braku terapii, nefropatia związana z zakażeniem HIV rozwija się, prowadząc do schyłkowej niewydolności nerek w przeciągu kilku miesięcy [25,31].

Skuteczna kombinowana terapia antyretrowirusowa zmniejsza ryzyko pojawienia się HIVAN nawet o 60% [31].

WPLYW CZYNNIKÓW GENETYCZNYCH NA WYSTĘPOWANIE PATOLOGICZNYCH ZMIAN W NERKACH

HIVAN dotyczy 2–10% osób zakażonych, głównie ludzi pochodzenia afroamerykańskiego między 21 a 64 rokiem życia. Ten związek może sugerować wpływ działania czynników genetycznych i zakażenia HIV na patogenezę tego rodzaju nefropatii [17].

Wiadomo, które geny HIV-1 są odpowiedzialne za rozwinięcie się HIVAN. W wirusowym RNA zakodowanych jest dziewięć genów, tj. trzy strukturalne (*env*, *gag*, *pol*), dwa regulatorowe (*tat*, *rev*) oraz cztery dodatkowe (*vif*, *vpr*, *vpu*, *nef*) [20].

Uszkodzenie nerek wynika bezpośrednio z infekcji HIV i jest związane z ekspresją genów wirusa, zwłaszcza *nef* i *vpr* w komórkach nabłonkowych nerki, u genetycznie predysponowanego gospodarza. Badania sugerują, że wirusowe białko Nef odgrywa główną rolę w rozwoju HIVAN i zapewnią podstawę do rozwoju nowych strategii terapeutycznych. Na podstawie biopsji ludzkich i mysich nerek wiadomo, że wirus bezpośrednio zakaża komórki kanalików i podocytów [20,25].

Stwierdzono że gen *nef* odpowiedzialny jest za proliferację podocytów oraz ich różnicowanie. Ekspresja genu

vpr powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G2, transport nukleoproteiny złożonej z materiału genetycznego wirusa do wnętrza jądra oraz inicjuje apoptozę poprzez wzrost przepuszczalności dla mitochondriów. Podsumowując, wymienione geny mają znaczący wpływ w rozwoju HIVAN.

Zhong i wsp. [33] stwierdzili, że ekspresja genów HIV-1 selektywnie w podocytach jest wystarczająca do rozwoju pełnego zakresu zarówno typowej, jak i atypowej nefropatii związanej z zakażeniem HIV. Podocyty odgrywają ważną rolę wchodząc w skład bariery filtracyjnej kłębuszków. Ponadto zaobserwowano, że uszkodzenie podocytów poprzedza stwardnienie kłębuszków nerkowych, które jest morfologiczną oznaką schyłkowej niewydolności nerek.

Ekspresja pozostałych genów nie pozostaje jednak bez znaczenia, ich koekspresja oraz sumowanie się oddziaływań na komórkę również się przyczynia do powstania patologicznych zmian w obrębie nerek. Na podstawie przeprowadzonych badań w grupach ludzi przynależnych do określonej rasy stwierdzono, że skrajna niewydolność nerek pojawia się 12-krotnie częściej u osób pochodzenia afroamerykańskiego niż u rasy białej. Interesujący jest jednak to, że u Afroamerykanów nie obserwuje się zwiększonej predyspozycji do rozwoju przewlekłej niewydolności nerek (PNN) [16,27]. Czynniki ryzyka predysponującymi do wystąpienia HIVAN, poza rasą afroamerykańską jest wirmia powyżej 100 000 kopii/ml, płeć męska, dożylnie stosowanie narkotyków, rodzinne obciążenie schorzeniami nerek.

POTENCJALNE DZIAŁANIE NEFROTOKSYCZNE ANALOGÓW NUKLEOTYDOWYCH I NUKLEOZYDOWYCH

Wieloletnie stosowanie cART często prowadzi do działań niepożądanych, nierzadko również toksycznych na organizm pacjenta. Narządem narażonym w dużym stopniu są nerki.

Jednym z leków stosowanych w pierwszym rzucie terapii antyretrowirusowej jest tenofowir (TDF), którego substancją czynną jest dizoproksyl tenofowiru. TDF to pierwszy (jedyne) nukleotydyowy inhibitor odwrotnej transkryptazy, stosowany w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności. Wykazuje dużą aktywność przeciwwirusową w stosunku do opornych szczepów HIV [6].

Tenofowir został dopuszczony do leczenia w 2001 roku przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA – Food and Drug Administration). W lutym 2002 r. Komisja Europejska wydała pozwolenie na dopuszczenie leku do obrotu. Mimo iż w głównych badaniach klinicznych nie stwierdzono nefrotoksyczności leku, w badaniach porejestacyjnych zgłaszano przypadki: niewydolności nerek, ostrej martwicy kanalików nerkowych, zespołu Fanconiego, śródmiąższowego zapalenia nerek, białkomoczu, podwyższonego stężenia kreatyniny [5,26,28].

Dokładny mechanizm nefrotoksycznego działania tenofowiru nie jest zrozumiały. Przypuszcza się, że lek ten kumuluje się w komórkach cewek nerkowych i powoduje ich apoptozę, poprzez bezpośrednie uszkodzenie cewek. Tenofowir jest eliminowany głównie z moczem w procesach filtracji kłębuszkowej oraz aktywnej sekrecji w cewkach nerkowych.

Jego wnikięcie do komórki możliwe jest dzięki transporterem organicznym anionów OAT-1 i OAT-3, opuszcza ją z udziałem glikoproteiny P, MRP2 i/lub MRP4. Gdy dochodzi do zahamowania aktywności tych przenośników następuje nagromadzenie się leku we wnętrzu komórki, co nasila efekt nefrotoksyczny [8].

Poza bezpośrednim uszkodzeniem cewek, toksyczność tenofowiru związana jest prawdopodobnie również z uszkodzeniem mitochondrialnego DNA, podobnie jak w przypadku adenofowiru i cidofowiru. W obrazie mikroskopowym uwidocznią się nekrozy cewek bliższych oraz uszkodzenie mitochondriów.

Toksyczność tenofowiru może się przejawiać różnego rodzaju zaburzeniami w funkcjonowaniu kanalików proksymalnych, w tym zespołem Fanconiego. Schorzenie to charakteryzuje się dysfunkcją kanalików proksymalnych, skutkującą zmniejszeniem absorpcji zwrotnej elektrolitów i składników odżywczych, tj. glukozy, aminokwasów, fosforanów, dwuwęglanów. Prowadzi to do hipofosfatemii, powiązanej z fosfaturią, białkomoczem, aminoacydurią, glukozurią, kwasicą, hipokalemią i hiperchloremią [1].

Leki eliminowane w podobny sposób mogą konkurować z tenofowirem na etapie wydalania [14].

Uszkodzenie cewek indukowane tenofowirem obserwowano również u pacjentów otrzymujących inhibitory proteazy: rytonawir i lopinawir. Stwierdzono, że rytonawir, lopinawir oraz inne inhibitory proteazy mogą wchodzić w interakcje z tenofowirem, konkurując o transportery anionów organicznych w nerce. Prowadzi to do kumulacji tenofowiru w komórkach kanalika proksymalnego. Skutkiem tego może być zespół Fanconiego. Tenofowir zmniejsza stężenia atazanawiru. Jednoczesne podawanie atazanawiru z tenofowirem powoduje zwiększone narażenie na tenofowir [1,7,24].

Większość przypadków opisywanych w literaturze dotyczy sytuacji długotrwałego podawania tenofowiru lub podawania go w terapii skojarzonej z rytonawirem. Przypuszcza się, że rytonawir blokuje MRP-2 w cewce proksymalnej, a to powoduje zahamowanie wydalania do moczu tenofowiru, znajdującego się wewnątrzkomórkowo [8,11].

Należy unikać jednoczesnego stosowania innych substancji nefrotoksycznych (antybiotyków aminoglikozydowych, amfoterycyny B czy wankomycyny) oraz substancji wydalanych na tej samej drodze nerkowej.

Wiele innych czynników wpływa na transport w nerkach, prowadząc do kumulacji tenofowiru w cewkach proksymalnych. Przykładem jest: niska liczba limfocytów T CD4⁺, niska masa ciała, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, koinfekcja HCV i/lub HBV, infekcja *Treponema pallidum*, wcześniejsza ekspozycja na nefrotoksyny, stosowanie dydanozyny [19,30].

Według oceny Jonesa i wsp. [13] tenofowir nie powoduje uszkodzenia nerek częściej niż inne leki antyretrowirusowe. Zaleca się monitorowanie osób nawet z wyjściową prawidłową funkcją nerek. Stosowanie innych nefrotoksycznych leków, bądź pierwotne nefropatie mogą być podstawą do rezygnacji z tego leku, celem uniknięcia poważnego uszkodzenia nerek. Ze względu na częste stosowanie

tenofowiru w leczeniu antyretrowirusowym należy rozpatrywać jego ewentualne działania niepożądane, które mogą się pojawić dopiero po długoterminowym leczeniu [7,13].

Leki z grupy analogów nukleozydowych, NRTI (dydanozyna, stawudyna, lamiwudyna) powodują najczęściej zaburzenia kanalikowe. Stawudyna wydalana jest aktywnie przez kanaliki nerkowe, co stwarza możliwość interakcji stawudyny z innymi, aktywnie wydalanyimi lekami, np. z trimetoprimem. Nie obserwowano jednak mających znaczenie kliniczne interakcji farmakokinetycznych między stawudyną i lamiwudyną.

Abakawir u części pacjentów może prowadzić do rozwoju bardzo silnej reakcji nadwrażliwości, nawet zagrażającej życiu. Wiąże się ona z genem *HLA-B*5701* i dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy zrobić badanie na obecność tego genu. W wyniku jego stosowania może rozwinąć się ostre alergiczne śródmiąższowe zapalenie nerek [23].

POTENCJALNE DZIAŁANIE NEFROTOKSYCZNE INHIBITORÓW PROTEAZY I INTEGRAZY

Inhibitory proteazy HIV hamują replikację HIV przez działanie na białko niezbędne do namnażania wirusa. Leki te kompetycyjnie hamują wirusowy asparginian proteazy. Enzym ten jest homodimerem, co oznacza że jego strukturę czwartorzędową tworzą dwa identyczne polipeptydy. Ludzkie enzymy tej klasy zawierają jedynie jeden łańcuch polipeptydowy, a więc nie są w znaczący sposób hamowane przez inhibitory proteaz HIV.

Konsekwencją jest zmniejszenie liczby wirusa w organizmie i wzmocnienie układu odpornościowego [17].

Oporność może wystąpić w wyniku stosowania monoterapii większością inhibitorów proteazy.

Nefropatia śródmiąższowa jest powikłaniem indynawiru – leku, który obecnie nie jest już w powszechnym użyciu. Przebiega ona z jałową leukocyturią. U pacjentów z niską masą, odwodnionych, przy dużym stężeniu leku we krwi dochodzi do jego wytrącania w kanalikach nerkowych i powstania kamicy nerkowej [7]. Przeprowadzone badania wśród 57 pacjentów przyjmujących inhibitory proteazy HIV rytonawir/indynawir w połączeniu z NRTI wykazały skuteczność terapii po 48 tygodniach od jej wdrożenia. Jednak u 19 pacjentów, stanowiących 33% badanych zrezygnowano ze stosowania leków, ze względu na wystąpienie kamicy nerkowej [29].

Terapia atazanawirem może prowadzić również do tworzenia się kamieni nerkowych. Odnotowano także przypadki błoniasto-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek.

Rytonawir oraz wcześniej wymieniony atazanawir mogą indukować ostre śródmiąższowe zapalenie nerek [24].

Rytonawir stosowany w małej dawce jako inhibitor enzymatyczny, wzmacnia skuteczność innych inhibitorów proteazy. Stosowany w połączeniu z lopinawirem może prowadzić do niezbyt częstych zaburzeń funkcji nerek i dróg moczowych (zapalenie nerek, krwiomocz, zmniejszenie klirensu kreatyniny) [24].



Skojarzone leczenie antyretrowirusowe może powodować także zwiększenie stężenia kwasu mlekowego i glukozy we krwi, oporność na insulinę, rozwój cukrzycy i hiperlipidemii. Czynniki te również mogą mieć wpływ pośrednio na zaburzenia funkcji nerek.

Stosowanie inhibitora integrazy (raltegrawiru) może spowodować tworzenie kamieni nerkowych i rozwój torbielowatości nerek [2,10].

Biorąc pod uwagę przedstawione wyżej zaburzenia funkcji nerek, będące wynikiem stosowania cART, zawsze zalecana jest systematyczna kontrola funkcji nerek, celem ewentualnej modyfikacji tego leczenia [8].

PIERWOTNA NIETYDOLNOŚĆ NEREK A DZIAŁANIE LEKÓW ANTYRETROWIRUSOWYCH

U pacjentów z pierwotną niewydolnością nerek zakażenie HIV znacząco pogarsza stan kliniczny. Niewydolność

nerek powoduje wzrost ryzyka wystąpienia powikłań terapii antyretrowirusowej. Szczególnie trudne jest kontrolowanie stężenia leków w osoczu u pacjentów dializowanych.

Należy często kontrolować funkcję nerek przez pomiar stężenia kreatyniny, mocznika, obliczanie szybkości przesączania kłębuszkowego. Zaleca się również badania obrazowe. U pacjentów z niewydolnością nerek należy uwzględnić modyfikację skojarzonej terapii antyretrowirusowej.

Zmiana dawkowania cART u osób z niewydolnością nerek dotyczy przede wszystkim leków z grupy analogów nukleozydowych (NRTI) i nukleotydowych (NtRTI). Należy dostosować dawkę leku w zależności od wartości klirensu kreatyniny i masy pacjenta [7].

W przypadku inhibitorów proteazy (PI) nelfinawir należy przyjmować po zakończeniu hemodializy [7,23].

PIŚMIENICTWO

- [1] Alsaukas Z.C., Medapalli R.K., Ross M.J.: Expert opinion on pharmacotherapy of kidney disease in HIV-infected patients. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2011; 12: 691–704
- [2] Atta M.G., Gallant J.E., Rahman M.H., Nagajothi N., Racusen L.C., Scheel P.J., Fine D.M.: Antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2006; 21: 2809–2813
- [3] Bani-Hani S., Patel V., Larsen P., Walker P.D., Cooke C.R., Showkat A.: Renal disease in AIDS: it is not always HIVAN. *Clin. Exp. Nephrol.*, 2010; 14: 263–267
- [4] Cohen A.H.: HIV-associated nephropathy: current concepts. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1998; 13: 540–542
- [5] European Medicines Agency. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000419/WC500051731.pdf (17.03.2012)
- [6] Gallant J.E., Staszewski S., Pozniak A.L., DeJesus E., Suleiman J.M., Miller M.D., Coakley D.F., Lu B., Toole J.J., Cheng A.K.: Efficacy and safety of tenofovir vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients. *JAMA*, 2004; 292: 191–201
- [7] Gładysz A., Knysz B.: Diagnostyka, profilaktyka, klinika i terapia zakażeń HIV/AIDS – współczesne możliwości i problemy. Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2009
- [8] Gupta S.K., Eustace J.A., Winston J.A., Boydston I.L., Ahuja T.S., Rodriguez R.A., Tashima K.T., Roland M., Franceschini N., Palella F.J., Lennox J.L., Klotman P.E., Nachman S.A., Hall S.D., Szczech L.A.: Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV medicine association of the infectious diseases of America. *Clin. Infect. Dis.*, 2005; 40: 1559–1585
- [9] Hammer S.M., Eron J.J., Reiss P., Schooley R.T., Thompson M.A., Walmsley S., Cahn P., Fischl M.A., Gatell J.M., Hirsch M.S., Jacobsen D.M., Montaner J.S., Richmann D.D., Yeni P.G., Volberding P.A.: Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*, 2008; 5: 555–570
- [10] Harris M.: Nephrotoxicity associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Expert Opin. Drug Saf.*, 2008; 7: 389–400
- [11] Izzedine H., Hulot J.S., Villard E., Goyenville C., Dominguez S., Ghoson J., Valantin M.A., Lechat P., Deray A.G.: Association between ABCC2 gene haplotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy. *J. Infect. Dis.*, 2006; 194: 1481–1491
- [12] Izzedine H., Hulot J.S., Vittecoq D., Gallant J.E., Staszewski S., Launay-Vacher V., Cheng A., Deray G.: Long-term safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. Data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2005; 20: 743–746
- [13] Jones R., Stebbing., Nelson M., Moyle G., Bower M., Mandalia S., Gazzard B.: Renal dysfunction with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy regimens is not observed more frequently: a cohort and case-control study. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, 2004; 37: 1489–1495
- [14] Kalyesubula R., Perazella M.A.: Nephrotoxicity of HAART. *AIDS Res. Treat.*, 2011; 2011: 562790
- [15] Kimmel P.L.: The nephropathies of HIV infection: pathogenesis and treatment. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2000; 9: 117–122
- [16] Lerma E.V., Berns J.S., Nissenson A.R.: Current diagnosis and treatment: nephrology and hypertension. New York: McGraw-Hill Medical; 2009, 296–302
- [17] Levy J.A.: HIV and the pathogenesis of AIDS. Third Edition. Washington, DC: ASM Press, 2007
- [18] Marras D., Bruggeman L.A., Gao F., Tanji N., Mansukhani M.M., Cara A., Ross M.D., Gusella G.L., Benson G., D'Agati V.D., Hahn B.H., Klotman M.E., Klotman P.E.: Replication and compartmentalization of HIV-1 in kidney epithelium of patients with HIV-associated nephropathy. *Nat. Med.*, 2002; 8: 522–526
- [19] Mathew G., Knaus S.J.: Acquired Fanconi's syndrome associated with tenofovir therapy. *J. Gen. Intern. Med.*, 2006; 21: C3–C5
- [20] Medapalli R.K., He J.C., Klotman P.E.: HIV-associated nephropathy: pathogenesis. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2011; 20: 306–311
- [21] Mikulak J., Singhal P.C.: HIV-1 and kidney cells: better understanding of viral infection. *Nephron Exp. Nephrol.*, 2010; 115: 15–21
- [22] Ramos-Casals M., Forns X., Brito-Zeron P., Vargas A., Ruiz M., Laguno M., Yagüe J., Sánchez-Tapias J.M., Gatell J.M., Font J.: Cryoglobulinaemia associated with hepatitis C virus: influence of HCV genotypes, HCV-RNA viraemia and HIV coinfection. *J. Viral Hepat.*, 2007; 14: 736–742
- [23] Roling J., Schmid H., Fischeder M., Draenert R., Goebel F.D.: HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy – induced nephropathy. *Clin. Infect. Dis.*, 2006; 42: 1488–1495
- [24] Rollet F., Nazal E.M., Chauvelot-Moachon L., Kélaïdi C., Daniel N., Saba M., Abad S., Blanche P.: Tenofovir-related Fanconi syndrome with nephrogenic diabetes insipidus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: the role of lopinavir-ritonavir-didanosine. *Clin. Infect. Dis.*, 2003; 37: 174–176
- [25] Shah S.N., He C.J., Klotman P.: Update on HIV-associated nephropathy. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2006; 15: 450–455
- [26] Stephan C.: Experience with tenofovir disoproxil fumarate for antiretroviral therapy. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2008; 9: 1197–1209
- [27] Szczech L.A.: Renal diseases associated with human immunodeficiency virus infection: epidemiology, clinical course and management. *Clin. Infect. Dis.*, 2001; 33: 115–159
- [28] Viread® Full Prescribing Information. http://www.viread.com/global_pdfs/Viread_FPI.pdf (17.03.2012)

- [29] Voigt E., Wickesberg A., Wasmuth J.C., Gute P., Locher L., Salzberger B., Wohrmann A., Adam A., Weitner L., Rockstroh J.K.: First-line ritonavir/indinavir 100/800 mg twice daily plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in a German multicentre study: 48-week results. *HIV Med.*, 2002; 3, 277–282
- [30] Wiercińska-Drapała A., Mikuła T., Winiarczyk M., Sikora A.: Nephrotoxicity of tenofovir true or myth? *HIV AIDS Rev.*, 2009; 8: 17–20
- [31] Winston J., Deray G., Hawkins T., Szczech L., Wyatt C., Young B.: Kidney disease in patients with HIV infection and AIDS. *Clin. Infect. Dis.*, 2008; 47:1449–1457
- [32] Winston J.A., Bruggeman L.A., Ross M.D., Jacobson J., Ross L., D'Agati V.D., Klotman P.E., Klotman M.E.: Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. *N. Eng. J. Med.*, 2001; 344: 1979–1984
- [33] Zhong J., Zuo Y., Ma J., Fogo A.B., Jolicoeur P., Ichikawa I., Matsusaka T.: Expression of HIV-1 genes in podocytes alone can lead to the full spectrum of HIV-1-associated nephropathy. *Kidney Int.*, 2005; 68: 1048–1060

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.

