

©Borgis

*Katarzyna Maciejewska, Miłosz Parczewski

Praktyczne aspekty powikłań terapii antyretrowirusowej**

Complications of antiretroviral treatment in clinical practice

Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Nabytych Niedoborów Immunologicznych,
Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin
Kierownik Kliniki: dr hab. med. Miłosz Parczewski, prof. PUM

Słowa kluczowe

HIV, leczenie antyretrowirusowe, działania niepożądane, toksyczność terapii

Key words

HIV, antiretroviral treatment, adverse effects, toxicity

Adres/address:

*Katarzyna Maciejewska
Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby
i Nabytych Niedoborów Immunologicznych
Pomorski Uniwersytet Medyczny
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin
tel. +48 (91) 813-94-55
fax +48 (91) 813-94-49
kafu@wp.pl

Streszczenie

Liczba zakażeń HIV oraz osób leczonych antyretrowirusowo w Polsce systematycznie rośnie. Aktualnie stosowane leczenie jest wysoce skuteczne wirusologicznie i klinicznie, a właściwie stosowane zapobiega progresji zakażenia i rozwojowi AIDS. Podczas wyboru terapii antyretrowirusowej należy pamiętać, że jest to z założenia leczenie dożywotnie, z jednej strony przedłużające życie, ale z drugiej obciążone istotnymi działaniami niepożądanymi. W związku z wydłużeniem się przeżycia osób HIV+ leczonych antyretrowirusowo długoterminowe działania niepożądane terapii, włączając zaburzenia funkcji nerek, ryzyko sercowo-naczyniowe, zaburzenia lipidowe oraz zmniejszenie gęstości mineralnej kości, stanowią pierwszoplanowy problem kliniczny. Szczegółowa znajomość tych zagadnień pozwala utrzymać kompleksową opiekę nad osobami żyjącymi z HIV na najwyższym poziomie, natomiast postęp w leczeniu antyretrowirusowym aktualnie koncentruje się nie tylko na kontroli zakażenia i minimalizacji ryzyka transmisji, ale także właśnie na minimalizacji ryzyka związanego z długoterminową terapią.

Summary

Number of HIV infections and antiretroviral-treated individuals in Poland has been increasing notably over the last years. Currently used antiretroviral treatment is highly effective in terms of virologic as well as clinical response, prevents the progression of the infection and limits development of AIDS. During the selection of antiretroviral therapy is must be considered that the treatment is usually lifelong, on the one hand extending life expectancy, but also it is burdened with significant adverse effects. Due to increased survival of the treated HIV infected subjects, long-term effects of antiretroviral therapy including renal dysfunction, cardiovascular risk increase, lipid disturbances and the reduction of bone mineral density become a key clinical problem. Detailed knowledge on these issues helps to maintain the highest quality of the care for people living with HIV, while advances in antiretroviral treatment currently focus not only on the control of infection and reduction of the risk of transmission, but also to minimize the risks and adverse effects associated with long-term therapy.

ZAKAŻENIE HIV I LECZENIE ANTYRETROWIRUSOWE

W Polsce od roku 1985, tj. od momentu rejestracji danych na temat nowych przypadków zakażeń HIV oraz AIDS, do końca lutego 2014 roku potwierdzono 17 693 nowych zakażeń HIV oraz 3075 przypadków AIDS. Udokumentowano 1 252 zgony z powodu AIDS, a dane szacunkowe mówią nawet o ponad 40 000 zakażonych HIV w Polsce (www.aids.gov.pl). W skali roku w Polsce dochodzi średnio do 200 zgonów

związanych z HIV/AIDS. Od połowy pierwszej dekady XXI wieku odnotowywany jest stały wzrost nowo wykrytych zakażeń HIV w Polsce. Aktualnie jest to liczba 1000-1300 nowych zakażeń HIV w skali roku.

Należy przyjąć, że obserwowany będzie dalszy wzrost częstości owych zakażeń, co wynika zarówno z większej dostępności testowania, lecz również wzrostu zapadalności i braku programów profilaktycznych skierowanych do młodych, aktywnych seksualnie mężczyzn, będących aktualnie populacją najbardziej

**Praca została sfinansowana przez grant Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS.

zagrożoną zakażeniem. Większość osób zakażonych będzie, wcześniej lub później, wymagała wdrożenia leczenia antyretrowirusowego.

Wskazania do leczenia antyretrowirusowego (ARV) z roku na rok ulegają znaczącym modyfikacjom oraz stopniowemu rozszerzaniu. Aktualnie, zgodnie z wytycznymi EACS (*European AIDS Clinical Society*) z 2014 roku oraz Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS do leczenia antyretrowirusowego włączani powinni być wszyscy chorzy z objawowym zakażeniem HIV i AIDS, tj. chorzy przypisani do kategorii klinicznych „B” oraz „C” według CDC (Centres of Disease Control). Niezależnie od powyższych wytycznych obowiązuje próba podjęcia leczenia u chorych bezobjawowych z liczbą limfocytów CD4 < 500 kom/μl. U pacjentów bez objawów niedoboru odporności, u których liczba limfocytów CD4 jest większa niż 500 kom/μl, zalecane jest wcześniejsze rozpoczęcie leczenia antyretrowirusowego z następujących wskazań: choroba Hodgkina, nefropatia związana z HIV, nowotwory związane z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego, zaburzenia neuropoznawcze związane z HIV, przewlekłe WZW typu B wymagające leczenia. U osób z liczbą limfocytów CD4 350-500 kom/μl rekomendowane jest rozpoczęcie leczenia ARV również, gdy współistnieje przewlekłe WZW typu C (przy planowanym lub już trwającym leczeniu). Dodatkowo niezależnie od liczby limfocytów CD4 należy rozważyć rozpoczęcie terapii ARV u pacjentów z 10-letnim ryzykiem niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych > 20% według skali Framingham i/lub takimi zdarzeniami w wywiadzie. Rozpoczęcie leczenia ARV jest również wskazane u osób z nowotworami niezwiązanymi z AIDS wymagającymi leczenia chemioterapią i/lub radioterapią, chorobami autoimmunologicznymi na niejasnym tle, a także przewlekłym WZW typu C u chorych, u których niemożliwe jest leczenie tego WZW. Do decyzji klinicysty, zgodnie z aktualnymi wytycznymi, pozostaje nadal kwestia włączenia lub odroczenia terapii ARV u pacjentów z ostrą infekcją retrowirusową (1).

Ponadto zalecane jest włączenie leczenia ARV u kobiet ciężarnych w czasie zależnym od stanu klinicznego oraz wiremii HIV ciężarnej. U ciężarnych z objawowym zakażeniem HIV terapię ARV rozpoczyna się tak szybko, jak to możliwe. U ciężarnych bez objawów niedoboru odporności rekomendowane jest włączenie leków ARV wraz z początkiem drugiego trymestru ciąży.

Poza wskazaniami klinicznymi istnieje również możliwość rozpoczęcia leczenia ARV u pacjentów, którzy posiadają niezakażonych partnerów seksualnych jako jednej z opcji redukcji ryzyka transmisji zakażenia HIV. Od kilku już lat obserwowany jest trend stałego poszerzania wskazań do rozpoczęcia terapii ARV. Mimo niewątpliwych działań niepożądanych leków ARV, korzyści z wcześniejszego rozpoczęcia leczenia wydają się niezaprzeczalne, niemniej przy stale rosnącej liczbie osób leczonych konieczność znajomości powikłań terapii staje się kluczowa dla lekarza praktyka. Na początku października 2013 roku leczeniem ARV w Polsce obję-

tych było 7004 osoby, w tym 118 dzieci, i liczba ta stale rośnie. Leczenie jest prowadzone i finansowane w ramach programu zdrowotnego Ministerstwa Zdrowia.

POWIKŁANIA LECZENIA ARV

W związku ze stałym wydłużaniem się życia wśród pacjentów leczonych ARV i rosnącym średnim wiekiem pacjenta z nowo zdiagnozowanym zakażeniem retrowirusowym, coraz częstszym wyzwaniem klinicznym staje się nie tylko kontrola zakażenia, ale także prawidłowa opieka w zakresie chorób towarzyszących, takich jak: choroby układu sercowo-naczyniowego, zaburzenia gospodarki lipidowej, osteoporoza czy przewlekła choroba nerek. W obliczu wydłużania się czasu leczenia antyretrowirusowego coraz istotniejszą rolę odgrywa również ścisłe monitorowanie działań niepożądanych leków antyretrowirusowych, a w szczególności działań długofalowych, które przyczyniać się mogą do rozwoju i progresji chorób przewlekłych (2). Działania niepożądane terapii ARV są zagadnieniem bardzo szerokim, szczegółowo omówionym poniżej.

TOKSYCZNOŚĆ MITOCHONDRIALNA

Już ponad dwadzieścia lat temu zdefiniowano **zjawisko toksyczności mitochondrialnej w przebiegu leczenia nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI) oraz związanego z nią podwyższenia stężenia kwasu mlekowego we krwi**. Powikłanie to wynikające z zahamowania mitochondrialnej polimerazy DNA γ przez leki z grupy NRTI zostało szeroko opisane w powiązaniu z leczeniem stawudyną, didanozyną czy azydodotymidyną. Opisano zarówno przypadki bezobjawowe, jak i przypadki o stosunkowo łagodnym przebiegu, niemniej często obserwowano powikłania bardzo ciężkie, takie jak: głęboka kwasica mlekczano-wa, zapalenie trzustki o ciężkim przebiegu czy piorunująca niewydolność wątroby (3).

POLINEUROPATIE

Typowym działaniem niepożądanym leków z grupy NRTI są także polineuropatie obwodowe o różnym stopniu nasilenia. Aktualnie leki te są stosowane w warunkach europejskich i polskich jako terapie drugiego wyboru, jednakże nadal można obserwować długofalowe efekty niepożądane tychże leków w populacji chorych z wieloletnim zakażeniem HIV, w szczególności tych leczonych w erze przed pojawieniem się wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej.

LIPODYSTROFIA, ZABURZENIA GOSPODARKI WĘGLOWODANOWEJ I TŁUSZCZOWEJ

Zaburzenia rozmieszczenia tkanki tłuszczowej, zwane dalej lipodystrofią, mogą przebiegać pod postacią lipoakumulacji oraz lipoatrofii. Lipoakumulacja charakteryzuje się gromadzeniem tkanki tłuszczowej głównie w obrębie tułowia, karku, tkanki tłuszczowej trzewnej, a lipoatrofia typowo dotyczy kończyn,

twarzy i pośladków. Zjawisko lipodystrofii wpisuje się w panel działań niepożądanych typowych dla indinawiru czy niestosowanych już w praktyce stawudyny, didanozyny, niemniej jednak może być ona również skutkiem stosowania inhibitorów proteazy, na przykład sakwinawiru i ritonawiru (4). Lipodystrofia jest często związana z hipertrójglicydemią oraz hipercholesterolemią, insulinoopornością i zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy (5). U podłoża rozwoju tych zaburzeń leży nie tylko podatność genetyczna gospodarza (polimorfizmy genów receptorów jądrowych RXRy [ang. *retinoid X receptor*]), lecz również sam mechanizm działania inhibitorów proteazy. CRABP-1 (ang. *cellular retinoic acid-binding protein 1*) i LPR (ang. *lipoprotein receptor-related proteins*) – białka o regulatorowej funkcji dla przemian tłuszczowych – posiadają w swojej budowie domeny w 60% podobne do tych występujących w proteazie HIV-1. Łącząc się z nimi, inhibitory proteazy doprowadzają do deregulacji metabolizmu lipidów, co skutkuje hipercholesterolemią i hipertrójglicydemią.

LECZENIE ARV A RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE

Szereg wyżej wymienionych efektów ubocznych leczenia ARV w zestawieniu ze zwiększeniem przewidywanej długości życia w populacji osób żyjących z HIV składa się na istotny wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego. Wśród osób leczonych ARV ryzyko zawału mięśnia sercowego może być nawet 4-krotnie wyższe w porównaniu z populacją HIV(-) (26,2 vs. 6,5%; iloraz szans [ang. *odds ratio* – OR] = 4,03, $p < 0,001$) (6). Tradycyjne czynniki ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, takie jak: cukrzyca, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, tłuszczowej, nadciśnienie tętnicze czy palenie tytoniu pozostają istotne w grupie osób żyjących z HIV. W porównaniu do populacji ogólnej ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego u osób HIV(+) wzrasta wielokrotnie: dla palaczy ponad dwukrotnie (współczynnik ryzyka [ang. *hazard ratio* – HR] = 2,45 [95% CI: 1,76-3,42]) (7), a dla osób chorych na cukrzycę nawet czterokrotnie (HR = 4,4 [95% CI: 2,4-7,9]) (8).

Podwyższone stężenia trójglicerydów, cholesterolu LDL oraz obniżone stężenie frakcji HDL cholesterolu są niezależnymi czynnikami ryzyka niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Nieprawidłowe wartości dwóch spośród wymienionych frakcji lipidowych znacząco wpływają na wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego (OR = 1,22; 95% CI: 1,08-1,37), a w przypadku hipertrójglicydemii, której towarzyszy podwyższone stężenie cholesterolu LDL i obniżone stężenie cholesterolu HDL, ryzyko niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych rośnie niemalże o 50% (OR = 1,45; 95% CI: 1,24-1,68) (9).

Należy podkreślić, że palenie papierosów czy zaburzenia gospodarki lipidowej są istotnie częstsze w populacji osób żyjących z HIV w porównaniu do populacji ogólnej. W dużej kohorcie europejskiej, w badaniu

D:A:D, palacze stanowili 51,5% badanej populacji, a hipercholesterolemia występowała znamiennej częściej w populacji osób żyjących z HIV, szczególnie wśród osób przyjmujących nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (OR = 1,79), inhibitory proteazy (OR = 2,35) lub leki z obu tych grup (OR = 5,48) (10).

Dodatkowym czynnikiem zwiększającym ryzyko niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych jest przewlekłe zapalenie – przetrwała uogólniona aktywacja układu immunologicznego stymulowana replikacją HIV. Wiadomo, że nieleczone zakażenie HIV koreluje ze zwiększonym osoczymym stężeniem cytokin prozapalnych, takich jak: TNF- α , IL-6, a także molekuł adhezyjnych: VCAM-1 (ang. *vascular cell adhesion molecule 1*), ICAM-1 (ang. *intercellular adhesion molecule 1*) czy też czynnika von Willebranda o uznanym znaczeniu w patomechanizmie miażdżycy (11).

Udowodniono, że rozpoczęcie leczenia ARV koreluje ze zmniejszeniem stężenia czynnika von Willebranda oraz VCAM-1. Szeroko opisano negatywny wpływ abakawiru na ryzyko niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (12). Patomechanizm tego zjawiska nie został do końca poznany. Abakawirovi przypisywano m.in. rolę w zwiększaniu stężenia czynników adhezyjnych, takich jak: MMP9 (ang. *matrix metalloproteinase 9*), MPO (ang. *myeloperoxidase*) o uszkodzającym wpływie na śródbłonek naczyniowy czy zwiększeniu stężenia cholesterolu (13). W badaniu D:A:D udowodniono, że stosowanie abakawiru wiąże się z niemalże dwukrotnie większym (OR: 1,90; 95% CI: 1,47-2,45 [$p = 0,0001$]) ryzykiem zawału mięśnia sercowego w porównaniu z osobami nieleczonymi ARV (14). Należy zauważyć, że niektóre z późniejszych badań nie potwierdziły negatywnego wpływu abakawiru na zwiększenie ryzyka niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (15). Niemniej, wobec tych wątpliwości, aktualne wytyczne nie rekomendują stosowania abakawiru u osób o zwiększonym ryzyku sercowo-naczyniowym czy też u osób z rozpoznanymi już schorzeniami sercowo-naczyniowymi. Grupą leków ARV o udowodnionym niekorzystnym wpływie na ryzyko niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych są inhibitory proteazy. W badaniu D:A:D z 2003 roku potwierdzono ich niekorzystny wpływ na profil lipidowy (16), a cztery lata później udowodniono, iż każdy rok przyjmowania inhibitorów proteazy wiąże się z 10% zwiększeniem ryzyka zawału mięśnia sercowego w stosunku do osób nieprzyjmujących inhibitory proteazy (17).

Z drugiej strony, w literaturze podnosi się fakt korzystnego wpływu newirapiny na profil lipidowy. Wiadomo, że w trakcie leczenia tym lekiem dochodzi nie tylko do korzystnego wzrostu stężenia cholesterolu HDL, lecz także obniżenia współczynnika cholesterol całkowity/cholesterol HDL (18). Co więcej, udokumentowano również poprawę w zakresie profilu lipidowego u pacjentów, u których newirapinę włączano po leczeniu ARV zawierającym inhibitory proteazy (19). Należy uznać, iż wobec mnogości działań niepożądanych

w obrębie wszystkich grup leków ARV nie istnieje jeden idealny schemat leczenia ARV o jedynie dobroczynnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe.

HEPATOTOKSYCZNOŚĆ

Do polekowego uszkodzenia wątroby może dochodzić w przypadku leczenia preparatami ARV z niemalże każdej grupy (20). Poza hepatotoksycznością na tle uszkodzenia mitochondriów w przebiegu leczenia NRTI należy również wspomnieć o uszkodzeniu komórki wątrobowej przy stosowaniu preparatów nienukleozydowych (NNRTI), a w szczególności newirapiny. Lek ten wywołuje zapalenie wątroby o różnej dynamice: od przemijającej hipertransaminazemii niewielkiego stopnia, do ciężkich ostrych zapaleń wątroby skutkujących niewydolnością narządu (21). Początkowo postulowano, że w mechanizmie uszkodzenia wątroby w przebiegu leczenia newirapiną istotną rolę pełni czynnik immunologiczny, a ryzyko uszkodzenia wątroby miało być podwyższone u chorych z liczbą limfocytów CD4 > 250 kom/μl. Jednakże niektóre spośród późniejszych badań nie potwierdziły tej hipotezy (22). Niemniej jednak, w zaleceniach dotyczących stosowania newirapiny umieszczono ograniczenie jej stosowania do osób z liczbą limfocytów CD4 poniżej 250 kom/μl (kobiety) lub poniżej 400 kom/μl (mężczyźni). Co interesujące, udowodniono również, iż u pacjentów leczonych ARV z pełną supresją wirerii zmiana schematu ARV na zawierający newirapinę nie wiązała się ze zwiększonym ryzykiem uszkodzenia wątroby, nawet przy wysokiej liczbie limfocytów CD4 (23).

Pośród inhibitorów proteazy największe ryzyko uszkodzenia komórki wątrobowej przypisuje się tipranawirovi, co ma mieć związek ze szczególnie większą w porównaniu do innych inhibitorów proteazy koncentracją leku w obrębie hepatocytów, a także jego wydzielaniem przez komórki dróg żółciowych (24). Stosunkowo częściej dochodziło również do uszkodzenia komórki wątrobowej w przypadku stosowania wyższych dawek ritonawiru (25).

W obliczu problemu częstej koinfekcji wirusami hepatotropowymi (HCV, HBV) w populacji osób żyjących z HIV, zaburzeń gospodarki tłuszczowej, stłuszczeniowej choroby wątroby, jak również okresowej konieczności stosowania potencjalnie hepatotoksycznych leków (m.in. tuberkulostatyków) problem zaburzeń funkcji wątroby wydaje się zyskiwać na znaczeniu.

METABOLIZM KOSTNY

Obniżenie gęstości mineralnej kości (BMD) jest zjawiskiem powszechnym w populacji osób żyjących z HIV. Doniesienia literaturowe podają, iż problem ten dotyka nie tylko osoby młode (20-45 r.ż.), lecz także starsze ($54,7 \pm 5$ lat) żyjące z HIV (26). Na metabolizm kostny wpływają niekorzystnie białka wirusowe, jak m.in. Vpr, które mają związek z deregulacją funkcji receptora RANKL (27). RANKL (ang. *Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand* – ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika κ B) to białko należące do

rodziny czynników martwicy nowotworów, które pełni istotną rolę w metabolizmie kostnym, wpływając na stopień aktywacji osteoklastów, a tym samym resorpcji kostnej. Udowodniono, iż podwyższone stężenie RANKL koresponduje z wysokimi wartościami HIV RNA w surowicy krwi i ma być odpowiedzialne za aktywację osteoklastów i zwiększony obrót kostny (28). Również inne białka wirusa HIV, takie jak gp120 czy gag mogą promować aktywność osteoklastów czy apoptozę osteoblastów w mechanizmie deregulacji stężeń cytokin prozapalnych (m.in. IL-2, IL-6, TNF), a tym samym prowadzić do wzmożonej resorpcji kości (29).

Klasyczne, wspólne z ogólną populacją czynniki ryzyka, takie jak: nikotynizm, nadużywanie alkoholu, niski BMI, stosowanie leków steroidowych również odgrywają istotną rolę w patogenezie osteoporozy w zakażeniu HIV. Szczególnie, że część z nich występuje istotnie częściej wśród osób żyjących z HIV. Według badań amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia w populacji osób żyjących z HIV w Stanach Zjednoczonych ok. 30-60% było diagnozowanych z powodu uzależnienia od alkoholu lub picia szkodliwego. Petry i wsp. udowodnili, że osoby zakażone HIV są bardziej skłonne do nadużywania alkoholu w porównaniu do populacji ogólnej (30). Dodatkowym czynnikiem zwiększającym ryzyko utraty mineralnej gęstości kości w populacji osób żyjących z HIV jest niska podaż wapnia oraz witaminy D, co skutkuje jej niedoborem, dotykającym blisko 50% populacji osób żyjących z HIV.

Wstępne doniesienia dotyczące zaburzeń metabolizmu kostnego opisywały populacje z zaawansowanym niedoborem odporności oraz licznymi czynnikami ryzyka osteoporozy, takimi jak: hypogonadyzm, zespół wyniszczenia, niedożywienie (31). Problem zwiększonej częstości występowania osteopenii i osteoporozy oraz niskoenergetycznych złamań kości u osób żyjących z HIV dotyczy zarówno pacjentów leczonych, jak i nieleczonych antyretrowirusowo.

Rozpoczęcie trójlekowej terapii ARV wiąże się z istotnym spadkiem mineralnej gęstości kości (2-6%), niezależnie od schematu ARV. Istnieją sprzeczne dane, czy na przestrzeni pierwszego roku, dwóch lat leczenia dochodzi do stabilizacji i zwiększenia mineralnej gęstości kości, czy też postępującej utraty mineralnej gęstości kości wraz z trwaniem leczenia ARV (32). Dane z badań obserwacyjnych wskazują na negatywny wpływ inhibitorów proteazy na mineralną gęstość kości – szczególnie inhibitorów proteazy stosowanych łącznie z tenofowirem (33). Sugeruje się, że inhibitory proteazy, takie jak: lopinawir, ritonawir czy atazanawir wpływają na opóźnienie maturacji osteoblastów poprzez upośledzenie wrażliwości i zdolności proliferacyjnych mezenchymalnych komórek macierzystych szpiku kostnego. Hipoteza ta została potwierdzona w najnowszych badaniach, gdzie obserwowano upośledzenie zdolności proliferacyjnej mezenchymalnych komórek macierzystych szpiku kostnego, a także upośledzenie ich zdolności do dojrzewania i przekształcania się w osteoblasty (34).

Niektórym inhibitorom proteazy (tipranawir, darunawir) przypisuje się niekorzystny wpływ na stężenie wspomnianego już wcześniej RANKL. Jednakże wpływ ten udowodniono tylko *in vitro* dla wysokich stężeń tych leków (35).

Leczenie tenofowirem jest uważane za jeden z kluczowych czynników ryzyka obniżenia mineralnej gęstości kości u osób zakażonych HIV-1. Wyniki randomizowanych badań porównujących spadek mineralnej gęstości kości u osób leczonych schematem ARV zawierającym abakawir lub tenofowir wskazują na zdecydowanie większy niekorzystny wpływ tenofowiru na proces demineralizacji kości. Udowodniono, że już po pierwszych 24 tygodniach leczenia tenofowirem BMD ulega obniżeniu nawet o 2,5% (36). Proces demineralizacji kości związany z tenofowirem jest najprawdopodobniej zależny od uszkodzenia proksymalnych cewek nerkowych przez tenofowir, a co za tym idzie, hipofosfatemii, zwiększonego uwalniania parathormonu (PTH) i zwiększonej resorpcji kości. Jest również prawdopodobne, że fosforanowe związki tenofowiru wchodzi w bezpośrednią interakcję z osteoblastami i osteoklastami, przyczyniając się do zwiększonej resorpcji kości (37).

ZABURZENIA FUNKCJI NEREK

Jednym z pierwszych preparatów ARV o niekorzystnym wpływie na nerki był indinawir. Lek ten (aktualnie już niestosowany) z uwagi na swoją niewielką rozpuszczalność w wodzie wykazywał tendencję do formowania kryształów w układzie moczowym i prowadził do rozwoju kamicy nerkowej nawet u 9% chorych. Opisano również przypadki ostrej martwicy brodawek nerkowych w przebiegu kamicy u chorych leczonych indinawirem oraz wtórną do odkładania się indinawiru w nerkach, zwiększoną predyspozycją do wystąpienia śródmiąższowego zapalenia nerek mogącą prowadzić do atrofii nerek (38). Z kolei u pacjentów leczonych zydowudyną, didanozyną lub raltegrawirem istnieje ryzyko rozwoju ostrej niewydolności nerek związanej z rabdomiolizą (39).

Lekiem szczególnie istotnym w kontekście występowania nefrotoksyczności jest tenofowir – lek pierwszego wyboru w większości schematów terapeutycznych. Nefrotoksyczność tenofowiru klasycznie ujawnia się jako uszkodzenie cewek proksymalnych nefronu, co ma związek z zahamowaniem mitochondrialnej polimerazy DNA γ (40) i prowadzi do sukcesywnego spadku filtracji kłębuszkowej. W badaniach klinicznych udowodniono związek stosowania tenofowiru z występowaniem białkomoczu, głównie pochodzenia cewkowego oraz istotnie wyższy spadek eGFR w porównaniu do schematów leczenia zawierających inne NRTI. Określono także inne czynniki predysponujące do szybszego spadku eGFR w trakcie leczenia tenofowirem, takie jak: rozpoznanie AIDS, liczba limfocytów CD4 < 50 kom/ μ l, wysoka wiremia HIV, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, wiek, niskie BMI, dyslipidemia, stosowanie statyn, płęć żeńska, koinfekcje HCV/HBV czy

wyjściowy klirens kreatyniny < 50 ml/min. Jednakże u wszystkich chorych przyjmujących tenofowir spadek eGFR określono jako łagodny, zwykle niewymuszający zmiany terapii ARV (41).

Leczenie tenofowirem jest także związane z ryzykiem wystąpienia ostrej niewydolności nerek. Jednakże w czteroletniej analizie działań niepożądanych u osób leczonych tenofowirem spośród wszystkich skutków ubocznych jedynie 0,5% zakwalifikowano jako poważne działania niepożądane dotyczące nerek (42). Szacuje się, że ciężkie nerkowe działania niepożądane w trakcie leczenia tenofowirem występują z częstością 1,5 na 1000 leczonych na rok.

Jednym z mechanizmów ostrej niewydolności nerek jest indukowany przez tenofowir zespół Fanconiego (43). Schorzenie to charakteryzuje się uszkodzeniem cewek proksymalnych, rozwojem białkomoczu, hipofosfatemii, hipourykemii, hipokalemii, fosfaturii, aminoacydurii, glukozurii i kwasicy metabolicznej. Przed wprowadzeniem tenofowiru do terapii ARV opisywano przypadki zespołu Fanconiego związane z leczeniem lamiwudyną, stawudyną, abakawirem i didanozyną (44).

Inną formą ostrej niedomogi nerek w przebiegu leczenia tenofowirem jest ostra martwica kanalików nerkowych (ATN) czy też śródmiąższowe zapalenie nerek. Fumaran dizoproksylu tenofowiru (TDF) jest prolekiem aktywnie wydzielanym do światła cewek przez komórki proksymalnych cewek nerkowych. Transport ten warunkowany jest prawidłową funkcją transportera błonowego MAP-4 (ang. *multi-drug-resistance associated protein 4*). W sytuacji zwiększonego śródkomórkowego stężenia TDF w komórce proksymalnej cewki nerkowej może dochodzić do uszkodzenia mitochondrialnej gamma polimerazy DNA, dysfunkcji łańcucha oddechowego w komórce, co skutkuje uszkodzeniem cewki nerkowej (45). Należy zauważyć, że wiele przypadków ostrej niewydolności nerek dotyczyło chorych, u których już przed włączeniem tenofowiru rozpoznano przewlekłą chorobę nerek, chorych po nefrektomii lub też pacjentów, u których równocześnie z tenofowirem stosowano inne, potencjalnie nefrotoksyczne leki. Opisano również przypadki nieodwracalnego uszkodzenia nerek w trakcie leczenia tenofowirem, uznając je za zdarzenia stosunkowo rzadkie. Niemniej nieliczne doniesienia podają, że nieodwracalne pogorszenie eGFR obserwowano nawet u 60% pacjentów leczonych tenofowirem (46). Dla kontrastu Rodriguez-Nóvoa i wsp. udowodnili, że pogorszenie eGFR u pacjentów leczonych tenofowirem ma zwykle charakter odwracalny (47).

Niekorzystny wpływ tenofowiru na nerki może być potęgowany przez jednoczesne stosowanie innych leków ARV, a w szczególności inhibitorów proteazy (atazanawir) (48). Mimo że tenofowir został uznany za niezależny czynnik ryzyka rozwoju przewlekłej choroby nerek, w praktyce klinicznej u pacjentów przyjmujących tenofowir dochodzi do pogorszenia filtracji kłębuszkowej w stopniu łagodnym do umiarkowanego (1-2 ml/min/1,73m²) (49). Udowodniono, że

ryzyko braku poprawy funkcji nerek, nawet po odstawieniu tenofowiru, wzrasta wraz z czasem ekspozycji na tenofowir. Nadal w toku są badania kliniczne nad nowym prolekiem tenofowiru (ang. tenofovir alafenamide fumarate – TAF), który ma się charakteryzować tendencją do osiągnięcia niższych stężeń w obrębie komórek nefronu, a co za tym idzie – mniejszym potencjałem nefrotoksycznym (50).

PODSUMOWANIE

Podczas wyboru terapii antyretrowirusowej należy pamiętać, że aktualnie jest to z reguły leczenie dożywotnie, z jednej strony przedłużające życie, z drugiej obciążone istotnymi działaniami niepożądanymi. Z tego powodu monitorowanie pacjen-

ta skutecznie leczonego anty-HIV, szczególnie w zakresie ryzyka sercowo-naczyniowego, dyslipidemii, zaburzeń funkcji nerek oraz gęstości mineralnej kości i ewentualna specjalistyczna opieka w tym zakresie stają się pierwszoplanowym zadaniem klinicysty zajmującego się zakażeniem HIV.

Należy podkreślić, że nowo rejestrowane preparaty antyretrowirusowe są optymalizowane pod względem nie tylko skuteczności wirusowej, ale także minimalizacji działań niepożądanych, dzięki czemu leczenie staje się coraz bezpieczniejsze. Postęp w leczeniu anty-HIV aktualnie koncentruje się nie tylko na kontroli zakażenia i minimalizacji ryzyka transmisji, ale także właśnie na minimalizacji ryzyka związanego z długoterminową terapią.

PIŚMIENNICTWO

- Weber J, Porter K, Babiker A: Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *N Engl J Med* 2013 May; 368(21): 2036-2037.
- Anurad E, Semrad A, Berglund L: Human immunodeficiency virus and highly active antiretroviral therapy-associated metabolic disorders and risk factors for cardiovascular disease. *Metab Syndr Relat Disord* 2009 Oct; 7(5): 401-410.
- Ter Hofstede HJ, de Marie S, Foudraire NA et al.: Clinical features and risk factors of lactic acidosis following long-term antiretroviral therapy: 4 fatal cases. *Int J STD AIDS* 2000 Sep; 11(9): 611-616.
- Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA: A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000 Feb; 14(3): F25-32.
- Calza L, Manfredi R, Chiodo F: Insulin Resistance and Diabetes Mellitus in HIV-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy. *Metab Syndr Relat Disord* 2004 Fall; 2(4): 241-250.
- Aboud M, Elgalib A, Pomeroy L et al.: Cardiovascular risk evaluation and antiretroviral therapy effects in an HIV cohort: implications for clinical management: the CREATE 1 study. *International journal of clinical practice* 2010 Aug; 64(9): 1252-1259.
- Gellert C, Schottker B, Muller H et al.: Impact of smoking and quitting on cardiovascular outcomes and risk advancement periods among older adults. *Eur J Epidemiol* 2013 Aug; 28(8): 649-658.
- Moreira LB, Fuchs SC, Wiehe M et al.: Cardiovascular risk attributable to diabetes in southern Brazil: a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2009 May; 32(5): 854-856.
- Stanek EJ, Sarawate C, Willey VJ et al.: Risk of cardiovascular events in patients at optimal values for combined lipid parameters. *Curr Med Res Opin* 2007 Mar; 23(3): 553-563.
- Complications and side effects. The DAD study: a large European database looks at heart attacks. *Treatment Update* 2009 Mar-Apr; 21(3): 11.
- Wolf K, Tsakiris DA, Weber R et al.: Antiretroviral therapy reduces markers of endothelial and coagulation activation in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2002 Feb 15; 185(4): 456-462.
- Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K et al.: Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS One* 2013; 8(3): e59551.
- Kristoffersen US, Kofoed K, Kronborg G et al.: Changes in biomarkers of cardiovascular risk after a switch to abacavir in HIV-1-infected individuals receiving combination antiretroviral therapy. *HIV medicine* 2009 Nov; 10(10): 627-633.
- Sabin CA, Worm SW, Weber R et al.: Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008 Apr 26; 371(9622): 1417-1426.
- Wohl DA, Arnoczky G, Fichtenbaum CJ et al.: Comparison of cardiovascular disease risk markers in HIV-infected patients receiving abacavir and tenofovir: the nucleoside inflammation, coagulation and endothelial function (NICE) study. *Antivir Ther* 2013 Aug 28.
- Friis-Moller N, Weber R, Reiss P et al.: Cardiovascular disease risk factors in HIV patients—association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003 May 23; 17(8): 1179-1193.
- Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA et al.: Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 2007 Apr 26; 356(17): 1723-1735.
- van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL et al.: Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. *AIDS* 2001 Dec 7; 15(18): 2407-2414.
- Clotet B, van der Valk M, Negredo E, Reiss P: Impact of nevirapine on lipid metabolism. *J Acquir Immune Defic Syndr [Review]* 2003 Sep; 34 (suppl. 1): S79-84.
- Servoss JC, Kitch DW, Andersen JW et al.: Predictors of antiretroviral-related hepatotoxicity in the adult AIDS Clinical Trial Group (1989-1999). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Nov 1; 43(3): 320-323.
- Buyse S, Vibert E, Sebah M et al.: Liver transplantation for fulminant hepatitis related to nevirapine therapy. *Liver Transpl [Case Reports]* 2006 Dec; 12(12): 1880-1882.
- Manfredi R, Calza L: Nevirapine versus efavirenz in 742 patients: no link of liver toxicity with female sex, and a baseline CD4 cell count greater than 250 cells/microl. *AIDS [Comparative Study]* 2006 Nov 14; 20(17): 2233-2236.
- De Lazzari E, Leon A, Arnaiz JA et al.: Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV medicine [Meta-Analysis]* 2008 Apr; 9(4): 221-226.
- Li F, Wang L, Guo GL, Ma X: Metabolism-mediated drug interactions associated with ritonavir-boosted tipranavir in mice. *Drug Metab Dispos* 2010 May; 38(5): 871-878.
- Vispo E, Fernandez-Montero JV, Labarga P et al.: Low risk of liver toxicity using the most recently approved antiretroviral agents but still increased in HIV-hepatitis C virus coinfecting patients. *AIDS* 2013 Apr 24; 27(7): 1187-1188.
- Arnsten JH, Freeman R, Howard AA et al.: Decreased bone mineral density and increased fracture risk in aging men with or at risk for HIV infection. *AIDS* 2007 Mar 12; 21(5): 617-623.
- Fakruddin JM, Laurence J: HIV-1 Vpr enhances production of receptor of activated NF-kappaB ligand (RANKL) via potentiation of glucocorticoid receptor activity. *Arch Virol* 2005 Jan; 150(1): 67-78.
- Yin M: Vitamin D, bone, and HIV infection. *Top Antivir Med* 2012 Dec; 20(5): 168-172.
- McComsey GA, Tebas P, Shane E et al.: Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis* 2010 Oct 15; 51(8): 937-946.
- Petry NM: Alcohol use in HIV patients: what we don't know may hurt us. *International journal of STD & AIDS* 1999 Sep; 10(9): 561-570.
- Fairfield WP, Treat M, Rosenthal DI et al.: Effects of testosterone and exercise on muscle leanness in eugonadal men with AIDS wasting. *J Appl Physiol* 2001 Jun; 90(6): 2166-2171.
- Grund B, Peng G, Gibert CL et al.: Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS* 2009 Jul 31; 23(12): 1519-1529.
- Grant PM, Kitch D, McComsey GA et al.: Low Baseline CD4+ Count Is Associated With Greater Bone Mineral Density Loss After Antiretroviral Therapy Initiation. *Clin Infect Dis* 2013 Nov; 57(10): 1483-1488.
- Hernandez-Vallejo SJ, Beaupere C, Larghero J et al.: HIV protease inhibitors induce senescence and alter osteoblastic potential of human bone

- marrow mesenchymal stem cells: beneficial effect of pravastatin. *Aging Cell* 2013 Dec; 12(6): 955-965.
35. Gibellini D, Borderi M, de Crignis E et al.: Analysis of the effects of specific protease inhibitors on OPG/RANKL regulation in an osteoblast-like cell line. *New Microbiol* 2010 Apr; 33(2): 109-115.
 36. Rasmussen TA, Jensen D, Tolstrup M et al.: Comparison of bone and renal effects in HIV-infected adults switching to abacavir or tenofovir based therapy in a randomized trial. *PLoS One* 2012; 7(3): e32445.
 37. Grigsby IF, Pham L, Mansky LM et al.: Tenofovir-associated bone density loss. *Ther Clin Risk Manag* 2010; 6: 41-47.
 38. Hanabusa H, Tagami H, Hataya H: Renal atrophy associated with long-term treatment with indinavir. *The New England journal of medicine [Case Reports Letter]* 1999 Feb 4; 340(5): 392-393.
 39. Tsai WJ, Lee SS, Tsai HC et al.: Rapid onset of rhabdomyolysis after switching to a raltegravir-based antiretroviral regimen. *J Microbiol Immunol Infect* 2013 Apr 20.
 40. Saumoy M, Vidal F, Peraire J et al.: Proximal tubular kidney damage and tenofovir: a role for mitochondrial toxicity? *AIDS* 2004 Aug 20; 18(12): 1741-1742.
 41. Poizot-Martin I, Solas C, Allemand J et al.: Renal impairment in patients receiving a tenofovir-cART regimen: impact of tenofovir trough concentration. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013 Apr 1; 62(4): 375-380.
 42. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS et al.: The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS* 2007 Jun 19; 21(10): 1273-1281.
 43. Malik A, Abraham P, Malik N: Acute renal failure and Fanconi syndrome in an AIDS patient on tenofovir treatment--case report and review of literature. *J Infect [Case Reports Review]* 2005 Aug; 51(2): E61-65.
 44. Nelson M, Azwa A, Sokwala A et al.: Fanconi syndrome and lactic acidosis associated with stavudine and lamivudine therapy. *AIDS [Case Reports]* 2008 Jul 11; 22(11): 1374-1376.
 45. Lebrecht D, Venhoff AC, Kirschner J et al.: Mitochondrial tubulopathy in tenofovir disoproxil fumarate-treated rats. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 Jul 1; 51(3): 258-263.
 46. Wever K, van Agtmael MA, Carr A: Incomplete reversibility of tenofovir-related renal toxicity in HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 Sep; 55(1): 78-81.
 47. Rodriguez-Nóvoa S, Alvarez E, Labarga P, Soriano V: Renal toxicity associated with tenofovir use. *Expert Opin Drug Saf* 2010 Jul; 9(4): 545-559.
 48. Mocroft A, Kirk O, Reiss P et al.: Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010 Jul 17; 24(11): 1667-1678.
 49. Hall AM: Update on tenofovir toxicity in the kidney. *Pediatr Nephrol* 2013 Jul; 28(7): 1011-1023.
 50. Ray AS, Vela JE, Boojamra CG et al.: Intracellular metabolism of the nucleotide prodrug GS-9131, a potent anti-human immunodeficiency virus agent. *Antimicrob Agents Chemother* 2008 Feb; 52(2): 648-654.

otrzymano/received: 05.03.2014
zaakceptowano/accepted: 12.05.2014