

Bezbednost primene lekova koji se koriste u terapiji HIV infekcije

**Milena Anđelković¹, Aleksandra Buha², Predrag Vukomanović³,
Vesna Matović^{2*}**

¹ Zdravstveni centar „Kosovska Mitrovica”, Aneri Dinana bb,
38220 Kosovska Mitrovica, Srbija

² Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za toksikologiju „Akademik
Danilo Soldatović”, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

³ ZUA „LEKO-VITA”, Kralja Petra I 248, 11400 Mladenovac, Srbija

*Autor za korespondenciju: Vesna Matović, e-mail: vevodi@pharmacy.bg.ac.rs
tel: +381 113951251

Kratak sadržaj

Virus humane imunodeficijencije, izolovan zahvaljujući istraživačima Paster Instituta 1983. godine, uzročnik je milionskih žrtava u XXI veku. Kako inicijalna monoterapija nije uspela da pokaže zavidne rezultate, razvojem visoko aktivne antiretrovirusne terapije započeta je nova era HIV terapije. Nov pristup lečenju produžio je životni vek obolelih, smanjio pojavu rezistencija kao i stopu morbiditeta i mortaliteta obolelih. Antiretrovirusna terapija je doživotna i nosi sa sobom ozbiljne neželjene i toksične efekte. Mitohondrijska toksičnost može se ispoljiti kao periferna lipoatrofija, hepaticna steatoza, laktična acidoza, neuropatija i miopatija. Metabolički poremećaji udruženi sa lipodistrofijom uključuju hipertrigliceridemiju, hiperholestirolemiju, insulinsku rezistenciju i abnormalnu glukoznu toleranciju. Hepatotoksičnost, nefrotoksičnost, oštećenja, pojava raša i smetnje na nivou gastrointestinalnog trakta takođe se mogu javiti pri primeni antiretrovirusne terapije. Cilj ovoga rada je bio da da prikaz najznačajnijih neželjenih i toksičnih efekata lekova koji se koriste u terapiji HIV-a.

Cljučne reči: antiretrovirusna terapija, toksičnost

Uvod

Sindrom stečene imunodeficijencije (*Acquired Immunodeficiency Sindrom, AIDS*) je najteža manifestacija infekcije izazvane virusom humane imunodeficijencije (*Human Immunodeficiency Virus, HIV*). Broj osoba zaraženih HIV infekcijom je u stalnom porastu na šta ukazuju podaci Agencije EU za borbu protiv HIV-a (*Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, UNAIDS*): 1995. godine je zabeleženo 19 miliona slučajeva zaraženih osoba, 2005. godine 32 miliona, dok je 2014. godine bilo zaraženo čak 34 do 41 milion ljudi (1). Međutim, zahvaljujući antiretrovirusnoj terapiji, koja je zasigurno jedan od najznačajnijih trijumfa borbe protiv bolesti savremenog čoveka, neizbežnu smrt zaraženih ovim virusom zamenila je hronična bolest.

Centar za kontrolu bolesti (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*) je 1981. godine ukazao na tada nov slučaj pneumonije čiji je uzročnik bila protozoa *Pneumocystis carinii*, a iste godine su registrovani i prvi slučajevi Kaposi sarkoma. Istraživači sa Instituta Paster u Francuskoj uspeali su 1983. godine da izoluju HIV virus koji je doveo da imunodeficijencije i posledičnog razvoja pneumonije i Kaposi sarkoma. *Zidovudin* je bio prvi lek koji je uveden u terapiju HIV infekcije 1987. godine. Kako monoterapija nije pokazala zavidan rezultat, 1992. godine počinje da se primenjuje tzv. „koktel” terapija što ovu godinu čini prekretnicom terapije HIV infekcije. Primena najmanje dva leka smanjila je pojavu rezistencije. Veliki korak napred u lečenju HIV infekcije desio se 1995. godine kada je u terapiju uveden *sakvinavir*, prvi lek iz grupe inhibitora proteaze, čime je započeta era visoko aktivne antiretrovirusne terapije (*Highly Active Antiretrovirat Therapy, HAART*) (2).

Antiretrovirusni lekovi

Prema mehanizmu delovanja i mestu dejstva, antiretrovirusni lekovi koji se danas koriste u terapiji HIV infekcije se dele u nekoliko grupa (Tabela I). Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NIRT) i nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNIRT) blokiraju sintezu virusne DNK dovodeći do kompetitivne odnosno nekompetitivne inhibicije enzima DNK zavisne RNK polimeraze tzv. reverzne transkriptaze. Meta lekova iz grupe inhibitora proteaze (IP) je enzim proteaza čijom se kompetitivnom i selektivnom inhibicijom sprečava sinteza strukturnih i regulatornih proteina virusa. Lekovi iz grupe inhibitora integraze blokiraju ključan enzim HIV-a koji je odgovoran za inkorporaciju virusnog genoma u genom domaćina, enzim integrazu. Posebnu grupu čine lekovi koji imaju za cilj da spreče ulazak virusne čestice u ćeliju domaćina blokirajući vezivanje glikoproteina lipoproteinskog omotača HIV-a (gp120) za ko-receptor (CCR5), dok izvesni lekovi inhibiraju fuziju tako što blokiraju glikoprotein lipoproteinskog omotača HIV-a (gp41) (3,4,5).

Tabela I Antiretrovirusni lekovi**Table I** Antiretroviral drugs

Grupa antiretrovirusnih lekova	Najznačajniji predstavnici
Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NIRT)	<i>zidovudin, didanozin, stavudin, lamivudin, abakavir, tenofovir, emtricitabin</i>
Nenuklozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNIRT)	<i>efavirenz, nevirapin, etravirin, delaviridin, rilpivirin</i>
Inhibitori HIV proteaze (IP)	<i>indinavir, ritonavir, fosamprenavir, darunavir, sakvinavir, tipranavir, atazanavir, nelfinavir</i>
Inhibitori HIV integraze	<i>raltegravir, dolutegravir, elvitegravir</i>
Inhibitori ulaska/fuzije	<i>maravirok/enfuvirtid</i>

Zbog nedovoljne efikasnosti, razvoja rezistencije, ali i toksičnosti pojedinačnih grupa lekova, već duži niz godina se u terapiji HIV infekcije koristi kombinacija različitih grupa lekova poznata pod nazivom visoko aktivna antiretrovirusna terapija. Uobičajena kombinacija obuhvata dva leka iz grupe NIRT sa jednim lekom iz grupe NNIRT ili IP. Međutim, i pored postignutog značajnog napretka u tretmanu HIV infekcije, brojni neželjeni i toksični efekti vezuju se za primenu ovih lekova.

Neželjeni i toksični efekti antiretrovirusnih lekova

Najznačajniji neželjeni i toksični efekti antiretrovirusnih lekova vezani za starije lekove iz grupe NIRT su mitohondrijska toksičnost (koja je ređa kod novijih lekova iz ove grupe kao što su *lamivudin, tenofovir* i *emtricitabin*), lipodistrofija i metaboličke karakteristike udružene sa lipodistrofijom (promena lipidnog statusa, insulinska rezistencija, hiperglikemija) koje su pripisane grupama lekova NIRT i IP (4,6).

Mitohondrijska toksičnost

Terapija lekovima iz grupa NIRT i NNIRT može dovesti do različitih toksičnih efekata prvenstveno usled inhibicije enzima mitohondrijske DNK polimeraze γ . Inhibicijom ovog enzima ometa se sinteza esencijalnih proteina respiratornog lanca mitohondrija uz akumulaciju disfunkcionalnih mitohondrijskih proteina što rezultira gubitkom sposobnosti mitohondrija da obavljaju osnovne metaboličke funkcije kao što su oksidativna fosforilacija i oksidacija masnih kiselina. Poremećaj oksidativne fosforilacije rezultira u povećanoj produkciji reaktivnih kiseoničnih vrsta usled čega dolazi do oštećenja proteina, lipida i DNK. Redukovana sinteza ATP-a i porast nivoa slobodnih radikala narušava funkciju mitohondrija uz posledično povećanje anaerobnog metabolizma. Glikolizom nastao piruvat se konvertuje u laktat, što se kod pacijenata reflektuje povećanjem plazmatskog nivoa laktata (laktična acidemija ili hiperlaktatemija), sa ili bez pojave acidoze. Na nivou mitohondrija može doći i do poremećaja procesa oksidacije masnih kiselina; slobodne masne kiseline se akumuliraju i metabolišu do triglicerida, a višak triglicerida akumulira u jetri, dovodeći do steatoze (4,6,7,8).

Literaturni podaci ukazuju da se mitohondrijska toksičnost uzrokovana terapijom lekovima iz grupa NIRT može ispoljiti kao periferna lipoatrofija, hepatična steatoza, laktična acidoza, periferna neuropatija, miopatija, a u ređim slučajevima može rezultirati pankreatitisom, kardiomiopatijom, renalnom tubularnom acidozom i neonatalnom encefalopatijom, kao i eventualnom osteopenijom. Od navedenih, u najozbiljnije poremećaje spadaju hepatična steatoza i pankreatitis, kod kojih su dokazani i najveći nivoi laktata (4,6,7).

Mitohondrijsku DNK polimerazu γ inhibiraju sledeći lekovi: zalcitabin> didanozin> stavudin> zidovudin> lamivudin> abakavir = tenofovir (4,9).

Sindrom redistribucije masti

Sindrom redistribucije masti, često nazvan lipodistrofija, javlja se kod pacijenata čija terapija obuhvata inhibitore proteaze i NIRT, posebno kada se lekovi iz ove dve grupe daju zajedno. Redistribuciju masnog tkiva karakteriše gubitak perifernog potkožnog masnog tkiva lica i ekstremiteta, uvećanje visceralnog masnog tkiva abdomena i nakupljanje masnog tkiva u dorzocervikalnoj regiji („buffalo hump”) i u predelu grudi. Učestalost lipodistrofije posle jednogodišnje terapije je u rasponu od 10 do 64% (7,8,10). Metaboličke karakteristike koje su udružene sa lipodistrofijom su promena lipidnog statusa, insulinska rezistencija sa pojavom dijabetes melitusa tip 2 (8-10%) ili abnormalne glukozne tolerancije (15-40%), laktična acidemija i porast jetrinih transaminaza. Inhibitori proteaze se predominantno dovode u vezu sa promenom lipidnog statusa i insulinskom rezistencijom, dok nukleozidni analozi najpre uzrokuju

laktičnu acidemiju. *Stavudin* je vodeći uzročnik lipodistrofije naspram *zidovudina*, *abakavira* i *tenofovira* koji ređe dovode do ovog poremećaja (6).

Dislipidemija

Rezultati studija u kojima su praćeni nivoi lipidnih parametra pri antiretrovirusnoj terapiji ukazuju da je prevalenca hiperlipidemije posle jednogodišnje primene iznosila oko 50% (8). Iako je dislipidemija generalno vezana za primenu lekova iz grupe inhibitora proteaze, Thompson i saradnici izračunali su prevalencu hipertrigliceridemije od oko 8% kada su iz antiretrovirusne terapije inhibitori proteaze izostavljeni (10,11).

Uočenu dislipidemiju pri antiretrovirusnoj terapiji karakterišu porast ukupnog holesterola sa smanjenim vrednostima high-density lipoprotein (HDL) holesterola, povećanim vrednostima triglicerida i low-density lipoprotein (LDL) holesterola (6,7,8,12). Takođe, pri primeni inhibitora proteaze uočena je povećana sinteza uz smanjen klirens very-low density (VLDL) holesterola, povećana sinteza uz redukovan katabolizam apolipoproteina B kao i povećanje nivoa malih gustih LDL čestica, lipoproteina a, apolipoproteina C-III i E. Ovakav trend promena lipidnih parametra pri primeni IP objašnjava se, sa jedne strane strukturnom homologijom od oko 60% između katalitičkog regiona HIV proteaze za koji se lekovi iz grupe IP vezuju, sa dva proteina koja učestvuju u metabolizmu lipida, dok sa druge strane, inhibicijom proteozoma (13,14). *Ritonavir*, *nelfinavir* i *sakvinavir* su potentni inhibitori proteozoma pri čemu je inhibirana proteozomalna degradacija apolipoproteina B (13).

Poremećaj nivoa glukoze

Hiperglikemija, intolerancija na glukozu (15-40%), insulinska rezistencija i dijabetes melitus tip 2 (8-10%) uočeni su kod HIV pacijenata na režimu antiretrovirusne terapije, pri čemu je za IP dominantna pojava insulinske rezistencije (6). Inhibitori proteaze redukuju aktivnost GLUT-4 receptora koji su odgovorni za unos glukoze u adipocite, miocite i skeletne mišiće među kojima je *indinavir* snažan kompetitivni inhibitor GLUT-4 receptora (6,8,13,15). Takođe, lekovi iz grupe IP smanjuju nivo adiponektina (6,13). Sa druge strane, povećanje nivoa visceralnog i abdominalnog masnog tkiva je u pozitivnoj korelaciji sa insulinskom rezistencijom (6,7). Nezavisno od lekova, i sam virus HIV-a direktno negativno deluje na β ćelije pankreasa i na sekreciju insulina te ometa normalan metabolizam glukoze (7).

Kardiovaskularne bolesti

Poremećaj lipidnog statusa, abnormalnost nivoa glukoze, oksidativni stres, redistribucija masnog tkiva u predelu abdomena, dobro su poznati faktori rizika za kardiovaskularne bolesti. Prospektivna studija procene kardiovaskularnog rizika pri antiretrovirusnoj terapiji obuhvatila je primenu jednog ili dva leka iz grupe NIRT sa

jednim lekom iz grupe NNIRT ili IP. Ova studija je utvrdila incidencu 3.5 slučaja infarkta miokarda na 1000 osoba na godišnjem nivou. Incidenca raste sa produženom primenom antiretrovirusne terapije i za svaku godinu relativan rizik iznosi 1.26 (6,16). Sa druge strane, terapija koja obuhvata lekove iz grupe IP imala je veću verovatnoću pojave infarkta miokarda za 2.5 puta (14).

Pojava aterosklerotskih plakova femoralne i karotidne arterije, nezavisna od primene lekova iz grupe IP, pokazana je u jednoj kohortnoj studiji od 168 HIV pozitivnih osoba (14,17). Ista studija je ukazala na pozitivnu korelaciju između pojave aterosklerotskih plakova sa razvojem endotelne disfunkcije i zadebljanja zida arterija (6,14,15). Za razliku od ove kohortne studije, Maggi i saradnicu su pokazali visoku prevalencu, veću od očekivane, lezija karotide kod pacijenata koji su u terapiji koristili lekove iz grupe IP (14,18). Shodno dobijenim rezultatima, nameće se pitanje da li sama HIV infekcija ima udela u tome ili su i lekovi iz HAART uzročnici ove pojave? Sa jedne strane, infekcija izazvana HIV-om indukuje aktivaciju inflamatornog odgovora uz produkciju citokina kao što su faktor nekroze tumora- α (TNF- α), transformišući faktor rasta- β (TGF- β), nuklearni faktor-kB (NF-kB), interleukin-6 (IL-6), vaskularni celularni adhezivni molekul-1 (VCAM-1), intercelularni adhezivni molekul-1 (ICAM-1), koji mogu inicirati aterosklerotski proces, dok sa druge strane, lekovi iz grupe inhibitora proteaze interferiraju sa istim citokinima (8,14,19).

Neuropatija i miopatija

Antiretrovirusnu terapiju prati najmanje pet oblika periferne neuropatije: distalna simetrična polineuropatija, inflamatorna demijelinizaciona polineuropatija, mononeuritis multiplex, progresivna poliradikulopatija i autonomna neuropatija. Inflamatornu demijelinizacionu neuropatiju prate progresivna slabost, parestezija i arefleksija. Periferna neuropatija se predomnantno javlja pri terapiji lekovima iz grupe NIRT (*didanozin, stavudin*). Prevalenca neuropatije iznosi 25.3% kada terapija obuhvata *stavudin* zbog čega je WHO 2006. godine preporučila zamenu ovog leka u antiretrovirusnoj terapiji *zidovudinom* ili *tenofovirom* (4,9).

Miopatija se manifestuje generalizovanim bolom mišića, umorom, slabošću proksimalnih mišića i mialgijom. Atrofija mišića i povećanje serumskih vrednosti enzima kreatin kinaze ukazuju na oštećenje mišića. Prevalenca miopatije je oko 17% pri terapiji koja obuhvata *zidovudin*. U osnovi miopatije su, pored inhibicija mitohondrijske DNK polimeraze γ , oksidativan stres, inhibicija mehanizma sinteze ATP-a, deplecija ćelijskog L-karnitina i apoptoza (4,8,20).

Hepatotoksičnost

Terapiju HIV infekcije može da prati hepatotoksičnost koja se klinički manifestuje hepatitisom, hepatičnom nekrozom i steatozom. Lekovi iz grupe inhibitora

proteaza su vodeći uzročnici hepatotoksičnosti. U prospektivnoj kohortnoj studiji inicijalna terapija *ritonavira* kod 30% pacijenata ispoljila je hepatotoksičnosti, dok svega 6 do 7% pri inicijalnoj terapiji *sakvinavira*, *nelfinavira* ili *indinavira* (7,21). Reisler i saradnici su 2001. godine (22) hepatotoksičnost i povećanje nivoa serumskih transaminaza uočili pri primeni lekova iz grupa NIRT i NNIRT. Verovatnoća je iznosila 8.9% pri primeni *nevirapina*, 10.8% kod *efavirensa* te 12% za lekove iz grupe NIRT (*stavudin*, *didanozin*). Znaci i simptomi hepatotoksičnosti zavise od težine i stepena oštećenja jetre pa se mogu ispoljiti nespecifičnim znacima od strane gastrointestinalnog trakta ali i pojavom žutice i hepatomegalijom (7).

Hepatična steatoza, hiperlaktatemija i laktična acidoza

Pojava hepatične steatoze vezana je za primenu lekova iz grupe NIRT. Mehanizam nastanka hepatične steatoze uslovljen je smanjenom β oksidacijom masnih kiselina, dok je mehanizam nastanka laktične acidoze i hiperlaktatemije usko vezan za smanjenu oksidativnu fosforilaciju uz akumulaciju piruvata koji se konvertuje do laktata.

Narušavanje homeostaze laktata manifestuje se kao asimptomatska hiperlaktatemija koja može progredirati do životno ugrožavajuće laktične acidoze. Prvi put laktična acidoza uočena je kod HIV pozitivnih osoba čija se terapija sastojala od *didanozina* ili *zidovudina*. Mnogi od njih su imali masivnu hepatičnu steatozu i otkazivanje jetre, što je rezultovalo letalnim ishodom u kratkom vremenskom periodu (7,23). Prevalenca laktične acidoze procenjene od strane Fortgang i saradnika iznosila je 1.3 na 1000 pacijenata na godišnjem nivou, pri čemu je prevalenca izračunata pri monoterapiji sa lekovima iz grupe NIRT (7,24). Iako redak, ovaj ozbiljan sindrom kod 20 do 30% obolelih pratila je blaga do umerena asimptomatska hiperlaktatemija (nivo laktata ≤ 2.5 mmol/l bez acidemije) koja se javila nekoliko nedelja po započetoj terapiji i obično je bila prolaznog karaktera. Većina pacijenata sa asimptomatskom hiperlaktatemijom je stabilna i ne razvija simptomatsku laktičnu acidozu (7,23).

Iako je prvobitno uočena kod monoterapije i u periodu pre HAART ere, Moore i saradnici su u prospektivnoj studiji pokazali da i HAART može dovesti do razvoja hiperlaktatemije (asimptomatske). Takođe, uočili su da terapija NIRT, posebno primena *stavudina*, povećava rizik fulminantne laktične acidoze i hepatične steatoze (10,25).

Ozbiljna laktična acidoza (nivo laktata > 5 mmol/l sa acidemijom) je ređa, i javlja se sa verovatnoćom od 1.5 do 2.5%. Ostali lekovi iz grupe NIRT, NNIRT i IP nisu dovedeni u vezu sa povećanim rizikom od hronične hiperlaktatemije (10,23).

Kliničke manifestacije hiperlaktatemije su nespecifične i obuhvataju abdominalne bolove, gubitak apetita, nauzeju, povraćanje, dispneu, tahipneu, disaritmiju i promenu mentalnog statusa (4). Težina bolesti korelira sa vrednostima serumskih laktata.

Incidenca letaliteta je izrazito visoka pri vrednosti laktata iznad 10 mmol/l (80%), dok za vrednosti laktata od 5 do 10 mmol/l iznosi 5-10% (6,23,26).

Osteonekroza, osteopenija i osteoporoza

Prvi slučaj osteonekroze kod HIV pozitivnih osoba bio je slučaj HIV pozitivne žene kod koje je opisana avaskularna nekroza više kostiju. Osteonekroza se retko javlja, i u jednoj studiji koja je obuhvatila 508 HIV pozitivnih osoba, pri čemu je njih 280 primalo trojnu terapiju, javila se samo kod šest osoba (7,27). Osteoporoza je u pre HAART eri proučavana kao posledica sa jedne strane loše ishrane HIV pozitivnih osoba, a sa druge strane hronične infekcije sa stalnim povećanim vrednostima citokina. Po uvođenju HAART, Tebas i saradnici su 2000. godine (28) dobili pozitivan rezultat osteoporoze ili osteopenije kod 50% ispitanika koji su primali lekove iz grupe IP a 23% kod onih koji nisu primali IP (7).

Patofiziologija osteoporoze je još uvek nejasna. U nekim studijama dovodi se u vezu sa antiretrovirusnom laktičnom acidozom pri čemu fosfati imaju ulogu pufera. Takođe, lekovi iz grupe inhibitora proteaze inhibiraju hepatski citohrom P450 enzim koji učestvuje u metabolizmu vitamina D. Dusso i saradnici su u *in vitro* studijama pokazali da IP (*indinavir*, *ritonavir*, *nelfinavir*) inhibiraju konverziju 25-hidroksi vitamina D u 1,25-dihidroksi vitamin D (7,29). *Nelfinavir* i *sakvinavir* inhibiraju adipogenezu i osteogenezu, dok je za *nelfinavir* dodatno utvrđeno da stimuliše osteoklasnu aktivnost. Interakcija osteoklasta i/ili osteoblasta sa oslobođenim citokinima od strane aktiviranih T limfocita je još jedan od mogućih puteva nastanka osteoporoze (7,8,14).

Hipersenzitivnost i pojava raša

Antiretrovirusnu terapiju, posebno lekove iz grupe NNIRT, karakteriše pojava raša (makulopapularan, eritematozan) koji može ali ne mora biti praćen groznicom. Obično se javlja u predelu trupa i ruku. Raš se javlja u prvim nedeljama terapije u formi blage, srednje ili pak ozbiljne pojave koja može ugroziti život. Prevalenca pojave raša pri primeni lekova iz grupe NNIRT kreće se u rasponu od 10 do 17% (19). Oko 16% osoba koji u terapiji koriste *nevirapin* suočeni su sa blagom do srednjom formom raša, a 6.5% sa ozbiljnom formom, uključujući Steven-Johnson sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (manje od 1%) (7,26).

NNIRT, *abakavir* i *amprenavir* mogu dovesti do pojave hipersenzitivne reakcije. Hipersenzitivnu reakciju, sa incidencom od 2.3-9% pri primeni *abakavira*, prate nespecifični znaci kao što su raš, malaksalost, groznica, rigor, mialgija, atralgija, abdominalni bolovi, porast vrednosti serumskih transaminaza, letargija, respiratorni distress, parestezija, edem, renalno ili hepatski otkazivanje koji mogu progredirati do fatalne anafilaktičke reakcije (4,7,19,26). Hipersenzitivna reakcija pri primeni

abakavira dovodi se u vezu sa prisustvom HLA-B5701 (human leukocyte antigen) alela te se pre uvođenja *abakavira* u terapiju preporučuje testiranje na ovu genetsku predispoziciju čime se rizik od pojave hipersenzitivne reakcije gotovo eliminiše (4,19).

Patogeneza hipersenzitivne reakcije je nepoznata. Brojni uzroci i mehanizmi su uključeni u njen nastanak, počevši od stepena imunodeficijencije i imunoaktivacije, dužine terapije i komplikacije, metaboličkog kapaciteta organizma kao i postojanja koinfekcija. Citokinima se takođe pridaje određeni značaj, posebno za pojavu mukokutanih promena, pri čemu osnovu čine citotoksični CD8+ T limfociti i makrofagi koji proizvode IL-6, IL-1 β i TNF- α (6,26). Kod 50% pacijenata hipersenzitivna reakcija se povlači i bez prekida terapije. Terapiju je potrebno prekinuti u slučaju pojave hepatomegalije, izrazitog povećanja nivoa transaminaza, visoke telesne temperature kao i ekfolijacije (6,19,26).

Enfuvirtid, inhibitor fuzije, veoma retko izaziva hipersenzitivnu reakciju (manje od 1%) naspram lokalne reakcije koja se javlja pri aplikaciji leka. Injekcija *enfuvirtida* kod oko 98% pacijenata može biti okarakterisana infiltracijom eozinofila i neutrofila praćena bolom, pruritisom, eritemom i induracijom (4,6).

Efekti na gastrointestinalni trakt

Abdominalni bolovi, nauzeja, povraćanje i dijareja prate primenu antiretrovirusnih lekova. Obično su prolaznog karaktera ali su jedan od vodećih uzroka prekida terapije. Neželjene efekte na gastrointestinalni trakt izazivaju lekovi iz grupe NIRT I IP. Takođe, uočeni su i pri primeni *maraviroka* i *raltegravira*. *Indinavir* kod oko 3% pacijenata može ispoljiti ezofagusni refluks (4,6,19).

Efekti na centralni nervni sistem

Efavirenz ispoljava neželjan efekat na CNS (insomnia, somnolencija, poremećaj raspoloženja i koncentracije, manija) koji može da se javi kod 53% pacijenata na početku terapije (prvih nekoliko dana do nedelja). Takođe, kod 1% pacijenata mogu da se jave psihoze i suicidalne namere (4,6).

Iako niske incidence (13 od 6840), primenu *tipranavira* prati i pojava intrakranijalnog krvarenja. U osnovi ove hemoragije je smanjena agregacija trombocita (4,12,30).

Efekti na bubrege

Asimptomatska kristaluria, akutni intersticijalni nefritis, obstruktivno akutno renalno otkazivanje i nefrolitijaza primećeni su kod primene *indinavira*. Prevalenca nefrolitijaze pri hroničnoj terapiji je oko 33% i javlja se zbog smanjene rastvorljivosti

leka. Rastvorljivost *indinavira* je zavisna od pH urina (visoka je rastvorljivost pri pH < 3.5) zbog čega se lek taloži u obliku kristala u bubrežima (4,23).

Primena *tenofovira* može dovesti do disfunkcije proksimalnih i distalnih tubula kao i do akutnog renalnog otkazivanja. Verhelst i saradnici su prvi opisali pojavu reverznog Fanconi-jevog sindroma i nefrogenog dijabetes insipidusa kod pacijenta koji je primao ovaj lek (23,31).

Renalna kalkuloza uočena je i kod nekih lekova iz grupe IP (*nelfinavir*, *sakvinavir*) (23).

Zaključak

Virus humane imunodeficijencije je veliki problem na globalnom nivou. Kako iz godine u godinu poprima sve veće razmere, čovečanstvo je nemoćno da iskoreni infekciju koja poprima razmere epidemije. Sindrom stečene imunodeficijencije kao najteža posledica HIV infekcije odnosi velike žrtve među kojima ni deca nisu pošteđena. Veliki naponi se usmeravaju ka pronalaženju vakcine koja bi konačno stavila tačku na ovaj problem. U međuvremenu, antiretrovirusna terapija je postala efektivnija ali i kompleksnija uz brojne neželjene i toksične efekte koji ne zaobilaze gotovo nijedan organ. Iako se ne može poreći veliki napredak u sintezi novih antiretrovirusnih lekova kao i uspeh u suzbijanju virusne replikacije, neosporno je da postoje ograničenja i prepreke koja umanjuju sliku terapijskog uspeha.

Literatura

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). People living with HIV (all ages). <http://aidsinfo.unaids.org/> (Accessed/poslednji pristup: 10. 05. 2016.)
2. Lange MA J, Ananworanich J. The discovery and development of antiretroviral agents. *Antiviral Therapy* 2014; 19(3): 5-14.
3. US Food and Drug Administration. Antiretroviral drugs used in the treatment of HIV infection. <http://www.fda.gov/forpatients/illness/hivaids/treatment/ucm118915.htm> (Accessed/poslednji pristup: 10. 05. 2016.)
4. Margolis MA, Heverling H, Pham AP, Stolbach A. A Review of the Toxicity of HIV Medications. *J. Med. Toxicol* 2014; 10: 26-39.
5. Pang W, Tam SC, Zheng YT. Current peptide HIV type-1 fusion inhibitors. *Antiviral Chemistry&Chemotherapy* 2009; 20: 1-18.

6. Carr A. Toxicity of antiretroviral therapy and implications for drug development. *Nature reviews. Drug discovery* 2003; 2: 624-633.
7. Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner SGJ. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ* 2004; 170(2): 229-238.
8. Herman JS, Easterbook PJ. The metabolic toxicities of antiretroviral therapy. *Int J of STD & AIDS* 2001; 12: 555-564.
9. Nila A, Setiwati IH, Andrajati R, Djauzi S. Evaluation of side effects events peripheral neuropathy and lipodystrophy in patients with HIV/AIDS who used stavudine in antiretroviral regimens. *Elsevier HIV & AIDS Review* 2013; 12: 4-8.
10. Smith YK. Selected Metabolic and Morphologic Complication Associated with Highly Active Antiretroviral Therapy. *The Journal of Infection Diseases* 2002; 185(2): 123-127.
11. Thompson M, Gable J, Lawrence J, Rimland D, McCarthy W and the AIDS Research Consortium of Atlanta ASD Investigators. The prevalence of hypertriglyceridemia in HIV infected individuals who have been exposed to various antiretroviral drug classes since January 1996. 6th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, Jan 31 - Feb 4, 1999. Abstract book: 649.
12. El-Sadr WM, Mullin CM, Carr A, Gibert C, Rappoport C, Visnegarwala F et al. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral - naive cohort. *HIV Medicine* 2005; 6: 114-121.
13. Wang Y, Chu Y, Zhengtong L. HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity. *HIV/AIDS - Research and palliative care* 2015; 5: 95-104.
14. Anuurad E, Semrad A, Berglund L. Human Immunodeficiency Virus and Highly Active Antiretroviral Therapy - Associated Metabolic Disorders and Risk Factors for Cardiovascular Disease. *Metabolic syndrome and related disorder* 2009; 7: 401-409.
15. Giuseppe B. HIV infection, highly active antiretroviral therapy and the cardiovascular system. *Elsevier Cardiovascular Research* 2003; 60: 87-95.
16. Friis-Moller N et al. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, USA, Feb 10-14, 2003. Abstract book: 130.
17. Depairon M, Chessex S, Sudre P, Rodondi N, Doser N, Chave JP et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals-focus on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001; 15: 329-334.
18. Maggi P, Serio G, Epifani G, Fiorentino G, Saracino A, Fico C et al. Premature lesion of the carotid vessels in HIV-1 infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS* 2000; 14: 123-128.
19. Hawkins T. Understanding and managing the adverse effects of antiretroviral therapy. *Elsevier. Antiviral Research* 2010; 85: 201-209.
20. Scruggs RE, Naylor Dirks JA. Mechanisms of Zidovudine - induced mitochondrial toxicity and miopathy *Pharmacology* 2008; 82: 83-88.
21. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000; 283(1): 74-80.

22. Reisler R, Liou S, Servoss JC, Robbins G, Theodore D, Murphy R et al. Incidence of hepatotoxicity and mortality in 21 adult antiretroviral treatment trials. ACTG liver disease focus group. 1st International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires, Jul 8-11, 2001. Abstract book: 43.
23. Berns J, Kasbekar N. Highly active antiretroviral therapy and the kidney: An update on antiretroviral medications for nephrologists. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 117-129.
24. Fortgang I, Belitsos P, Chaisson R, Moore R. Hepatomegaly and steatosis in HIV-infected patients receiving nucleoside analogue antiretroviral therapy. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1433-1436.
25. John M, Moore CB, James IR et al. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15: 717-723.
26. Carr A, Coopre D. Adverse effects of antiretroviral therapy *Lancet* 2000; 356: 1423-1430.
27. Roudiere L, Viard JP. Osteonecrosis of hip, lipodystrophy and antiretroviral treatment. *AIDS* 2000; 14(13): 2056
28. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SL et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: 63-67.
29. Dusso A, Vidal M, Powderly WG, Yarasheski KE, Tebas P. Protease inhibitors inhibit in vitro conversion on 25(OH)-vitamin D to 1,25(OH)₂-vitamin D. 2nd International workshop on adverse drug reaction and lipodystrophy, Toronto, Sep 13-15, 2000. Abstract book: 30.
30. Streeck H, Rockstroh J. Review of tipranavir in the treatment of drug-resistant HIV. *Therapeutic and clinical risk management* 2007; 3(4): 641-651.
31. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, Fouquearay B, Mougnot B, Girard PM et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: A first case report. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1331-1333.

Safety of antiretroviral drugs

**Milena Anđelković¹, Aleksandra Buha², Predrag Vukomanović³,
Vesna Matović^{2*}**

¹ Health Center „Kosovska Mitrovica”, Aneri Dinana bb,
38220 Kosovska Mitrovica, Serbia

² University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Toxicology „Akademik
Danilo Soldatović”, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

³ ZUA „LEKO-VITA”, Kralja Petra I 248, 11400 Mladenovac, Serbia

*Author for correspondence: Vesna Matović, e-mail: vevodi@pharmacy.bg.ac.rs
tel: +381 113951251

Summary

Human immunodeficiency virus (HIV), isolated in 1983 by Paster Institute researches, has been recognised as the cause of million fatalities in 21st century. Initial monotherapy failed to show promising results, however, with the development of highly active antiretroviral therapy new era of HIV treatment has started. This new approach resulted in extended life time, reduced development of virus resistance as well as morbidity and mortality of HIV patients. Antiretroviral therapy is longlife and connected with serious adverse and toxic effects. Mitochondrial toxicity can be manifested as periferal lipoatrophy, hepatic steatosis, lactic acidosis, neuropathy and miopathy. Metabolic features associated with lipodystrophy include hypertriglyceridaemia, hypercholesterolaemia, insuline resistance and abnormal glucose tolerance. Hepatotoxicity, nephrotoxicity, osteopenia, rash and gastrointestinal symptoms can also occur during antiretroviral therapy. The aim od this work was to present the most important adverse and toxic effects of drugs used in HIV therapy.

Keywords: antiretroviral therapy, toxicity
