

АНТИРЕТРОВИРУСНА ТЕРАПИЯ ПРИ HIV ИНФЕКЦИЯ – МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ И ТОКСИЧНОСТ

Н. Янчева

Отделение за придобита имунна недостатъчност, СБАЛИПБ "Проф. Ив. Киров" – София

ANTIRETROVIRAL THERAPY ON HIV INFECTION – MECHANISM OF ACTION AND TOXICITY

N. Yancheva

Department for acquired immune deficiency,
Specialized Hospital for Active Treatment of Infectious and Parasitic Diseases

Резюме. HIV-1 инфекцията продължава да е глобален проблем поради пандемичния си характер и невъзможността за ерадикация. Приблизително 35 млн. са HIV инфектираните, като 1,34 млн. са починалите през 2014 г. Комбинираната антиретровирусна терапия остава единственото, доказало ефективността си средство за поддържане на живота при HIV инфектирани. В настоящето HIV инфекцията е хронично заболяване със значителна продължителност на живот на пациентите при поддържане към подходящата терапия. Съвременните антиретровирусни медикаменти не водят до тежки странични ефекти, но дългосрочният им прием изисква мониториране не само на ефективността на терапията, но и на възможната токсичност. При установена токсичност терапията се променя или се прилага съответната коригираща терапия.

Ключови думи: HIV, комбинирана антиретровирусна терапия, митохондриална токсичност, оксидативен стрес

Summary. The HIV-1 infection keeps being a global problem because of its pandemic character and the impossibility of eradication. The infected with HIV are approximately 35 million and 1,34 million have died in 2014 because of the infection. The combined antiretroviral therapy remains the only treatment which has proven its effectiveness for maintaining the life of the HIV positive patients. Nowadays the HIV infection is a chronic disease with significantly longer duration of the life of the patient, as long as they maintain a suitable antiretroviral therapy. The current antiretroviral drugs don't lead to the severe side effects, but the long-term therapy requires monitoring not only of the therapeutic effect but also of the possible toxicity. In the cases of toxicity, the therapy will be changed or will be applied additional therapy.

Key words: HIV, combined antiretroviral therapy, mitochondrial toxicity, oxidative stress

ВЪВЕДЕНИЕ

HIV-1 инфекцията продължава да е глобален проблем поради пандемичния си характер и невъзможността за ерадикация. Приблизително 35 млн. са HIV инфектираните, като 1,34 млн. са починалите през 2014 г. Комбинираната антиретровирусна терапия остава единственото, доказало ефективността си средство за поддържане на живота при HIV инфектирани. Развитието на антиретровирусната терапия бележи един от най-драматичните прогреси в историята на медицината. Съвременните терапевтични режими съществено се различават от използваните в началото на HIV ерата. Със съвременната антиретровирусна терапия продължителността на живота на HIV по-

зитивните не се различава съществено от тази на неинфектираните. Терапията обаче трябва да бъде непрекъсната. С увеличаване на познанията за рисковете от антиретровирусна терапия много от препоръките за провеждане на лечение се ревизират.

Голяма част от широкоизползваните медикаменти постепенно отпадат от терапията (HIVID, Agenerase, Fortovase, Viracept). Антиретровирусните медикаменти d4T, ddI, Nelfinavir, Indinavir са били широко използвани през 90-те години, но вече не присъстват в ръководствата за лечение на HIV инфектирани пациенти [1, 19]. Към настоящия момент има 28 одобрени антиретровирусни медикамента, групирани в зависимост от механизма си на действие в шест групи. Нови медика-

менти с по-добър профил на резистентност (например Doravirine, нов NNRTI) или медикаменти с нов механизъм на действие (BMS663068 – инхибитор на прикрепването към CD4) ще осигурят вирусологична активност при пациенти с резистентни щамове. Модификации на съществуващи вече медикаменти целят намаляване на токсичността. Например TAF (Tenofovir alafenamid) е прекурсор на одобрения TDF (Tenofovir disoproxilfumarate), но при прекурсора се установява по-добра ефективност и липса на нефротоксичност, каквато е установена при TDF. В процес на проучване са инжекционни форми на медикаменти с депо-ефект, например rilpivirine за интрамускулно приложение веднъж месечно [19].

Целта на антиретровирусната терапия включва редуция на свързаната с HIV заболяемост и смъртност, подобро качество на живот, възстановяване и запазване на имунната функция и контрол върху репликацията на HIV [19]. Оптимален вирусологичен отговор на терапията се постига,

когато HIV-RNA е потисната до стойност по-ниска от тази, която може да се определи с наличните диагностикуми. Днес този лимит е ниво на HIV-RNA < 20-50 copies/mL. Оптимален имунологичен отговор от провежданата антиретровирусна терапия е постигнат при поддържане на брой CD4 Т-клетки > 500/mcl. Антиретровирусните медикаменти, одобрени до момента за лечение на пациенти с HIV, са отбелязани в табл. 1, а тези които в настоящия момент са включени в комбинирани таблетки, са посочени в табл. 2.

ПРЕГЛЕД НА ОТДЕЛНИТЕ ГРУПИ АНТИРЕТРОВИРУСНИ МЕДИКАМЕНТИ, МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ И ТОКСИЧНОСТ

Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIS). Нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза имат за таргет ензима на HIV обратна транскриптаза. Те действат като лъжливи субстрати и се конкурират с физиологич-

Таблица 1. Антиретровирусни медикаменти, одобрени от FDA

NRTIs	PIs	NNRTIs	Fusion Inhibitors	Entry Inhibitors	Integrase Inhibitors
Zidovudine	Saquinavir	Nevirapine	Enfuvirtide	Maraviroc	Raltegravir
Didanosine	Ritonavir	Delavirdine		Ceniciviroc	Dolutegravir
Stavudine	Indinavir	Efavirenz		Vicriviroc	Elvitegravir
Lamivudine	Nelfinavir	Etravirine			
Abacavir	Lopinavir/ritonavir	Rilpivirine			
Tenofovir	Atazanavir				
Emtricitabine	Fosamprenavir				
	Tipranavir				
	Darunavir				

Таблица 2. Одобрени комбинирани антиретровирусни препарати

Медикамент	Тип
AZT+3TC (Combivir)	Два NRTI
AZT+3TC+ABC (Trizivir)	Три NRTI
3TC+ABC (Kivexa, Epzicom)	Два NRTI
TDF+FTC (Truvada)	Два NRTI
EFV+TDF+FTC (Atripla)	NNRTI + два NRTI
TDF+FTC+RPV (Complera, Eviplera)	NNRTI
TDF+FTC+ELV/c (Stribild)	Boosted II + два NRTI

ните нуклеозиди. Отличават се от физиологичните нуклеозиди по малка модификация на рибозомната молекула. Внедряването на нуклеозидните аналози води до неуспешен синтез на ДНК, като образуватите фосфодиестерни мостове са по-къси и не могат да стабилизират двойната верига. AZT (Zidovudine) и d4T (Stavudine) са тимидинови аналози, докато FTC (Emtricitabine) и 3TC (Lamivudine) са цитидинови аналози. Ddl (Didanosine) е инозинов аналог, а ABC (Abacavir) е гуанозинов аналог. Нуклеозидните аналози са първите лекарства, използвани за лечение на HIV, и следователно повечето от терапевтичния опит е базиран на тях [1, 7, 11, 16]. Към тази група се отнасят и нуклеотидните аналози. За разлика от нуклеозидните аналози те са монофосфати. Нуклеотиден инхибитор е TDF (Tenofovir disoproxil fumarate) [20].

Нуклеозидните аналози могат да причинят разнообразие от дългосрочни токсични ефекти, като миелотоксичност, лактатна ацидоза, полиневропатия и панкреатит. Въпреки че липодистрофията първоначално е била свързвана изключително с протеазните инхибитори, много от метаболитните нарушения (особено липоатрофията) могат да се дължат на нуклеозидни аналози [11, 16]. Страничните ефекти се дължат на митохондриална токсичност, която за първи път е описана през 1999 г. [7]. Трифосфатите, получени след активиране на нуклеозидните аналози, инхибират една човешка гама-полимераза. Тази полимераза е отговорна за репликацията на митохондриалната ДНК. Инхибирането ѝ води до намаляване на количеството митохондриална ДНК.

Началото на митохондриалната токсичност следва принципите [37]:

1. Високите концентрации на NRTI водят до тежка митохондриална токсичност, поради по-изразено намаляване на митохондриална ДНК. Терапевтичната доза на някои нуклеозидни аналози е близка до границата за възникване на митохондриална токсичност.

2. Началото на митохондриалната токсичност изисква време. Промените в митохондриалния метаболизъм се наблюдават след определено изчерпване на митохондриалната ДНК. Продължителната употреба на NRTI може да доведе до митохондриални ефекти и при ниска концентрация на нуклеозидните аналози.

3. Има значителни различия в потенциала на нуклеозидните и нуклеотидните аналози. Сте-

пента на инхибиране на гама-полимеразата от активните NRTI метаболити е, както следва: ddC (HIVID) > ddl (Videx) > d4T (Zerit) > 3TC (Epivir) ≥ ABC (Ziagen) ≥ TDF (Viread.) ≥ FTC (Emtriva.).

4. Активният трифосфат на AZT е слаб инхибитор на гама-полимеразата. Съществува друг механизъм, по който AZT може да причини изчерпване на митохондриалната ДНК. AZT е инхибитор на митохондриалната тимидин киназа тип 2 (TK2) и така се намесва в синтеза на пиридиннови нуклеотиди, което уврежда образуването на митохондриална ДНК.

5. Митохондриалната токсичност е тъканно специфична. Това се обяснява от факта, че приемът на NRTIs в клетките и техните митохондрии, както и активацията чрез фосфорилиране са различни за различните клетъчни типове.

6. Може да има адитивна или синергична митохондриална токсичност при комбиниране на два или повече NRTIs.

7. Може да се увреди митохондриалната транскрипция без увреждане на митохондриалната ДНК. Механизмът и клиничната значимост на тази увреда не са напълно изяснени.

Намаляването на митохондриалната ДНК се извява клинично в една или няколко основни тъкани. Митохондриалната токсичност в черния дроб е свързана с повишено отлагане на мазнини, което води до микро- или макровезикуларна стеатоза. Стеатозата може да е съпроводена с повишени чернодробни ензими. Наблюдава се стеатохепатит и може да прогресира до чернодробна недостатъчност и лактатацидоза, която е с потенциално фатален изход [11]. Хепатотоксичността се наблюдава предимно при лечение с дидеоксинуклеозиди (ddl, d4T и ddC), но също и при лечение с AZT. Началото на чернодробната увреда зависи от продължителността на лечение с NRTI [37].

Типично усложнение на митохондриалната токсичност е повишението на серумния лактат. Хиперлактатемията често е налице при продължително лечение с d4T особено ако е в комбинация с ddl [16]. В повечето случаи чернодробните ензими са увеличени, а серумните стойности на електролитите и бикарбонатите са в норма.

Друга проява на митохондриална токсичност е миопатията. Описана е за първи път при лечение с високи дози AZT [4]. Стойностите на серумната креатин-фосфокиназа често са нормални

или леко повишени. Продължителното лечение с дидеоксинуклеозиди често води и до полиневропатия. Тя е предимно симетрична, сетивна и дистална полиневропатия на долните крайници [32].

Терминът липодистрофия обозначава пре-разпределението на мастите в човешкото тяло вследствие на провежданата антиретровирусна терапия. Някои пациенти развиват абнормно мастно натрупване в определени области на тялото (най-често корем и дорзоцервикален регион). Други пациенти развиват мастна загуба в областта на бузите, слепоочието и подкожни масти на крайниците. Акумулацията и загубата на масти може да се случат едновременно при едни и същи пациенти. Загубата на масти, наречена липоатрофия е частично обратима и се развива не по-рано от една година след започването на АРТ. Лечението с NRTI може да увреди някои ендокринни функции на адипоцитите. Уврежда се секрецията на адипонектин и по този механизъм се развива инсулинова резистентност. d4T е доказан рисков фактор, но и други NRTIs като AZT имат същия ефект [34].

Някои проучвания показват ефекта на NRTIs върху нивата на митохондриална ДНК в кръвта [12]. Последствията от тази митохондриална токсичност върху лимфоцитите не е напълно изяснена. Друга проява на митохондриална токсичност е безсимптомното повишение на серумната липаза [19]. Общата честота на панкреатите при лечение с NRTI съдържаща антиретровирусна терапия е оценена на 0.8 случаи/100 години и се асоциира отново с приложението на ddI.

Продължителното лечение с дидеоксинуклеозиди води и до хиперурикемия [38]. Митохондриалната дисфункция може да повиши образуването на лактат, който се конкурира с уратите за тубуларната секреция в бъбреците.

Нуклеотидният аналог TDF може да индуцира синдром на Fanconi с тубуларна загуба на фосфати и последстваща остеомаляция [20, 24]. TDF се поема от реналните тубули чрез специален анионен транспортер. При синдрома на Fanconi се наблюдават повишени фосфати, аминокиселини и глюкоза в урината, при понижаване на фосфатите в кръвта. Развитието на този синдром е средно 7 месеца след започване на терапията с TDF и изчезва четири до шест седмици след прекъсване на лечението [24]. Ексцесивната интратубуларна лекарствена концентрация може да увреди ре-

пликацията на митохондриалната ДНК, въпреки че TDF е слаб инхибитор на гама-полимеразата. По-чувствителните методи показват понижена бъбречна реабсорбция на фосфатите и повишена алкална фосфатаза в пациенти, лекувани с TDF.

AZT има миелосупресивен ефект особено върху червените кръвни клетки и води до анемия [18]. 5 до 10% от пациентите, лекувани с AZT, развиват анемия през първите 3 месеца на антиретровирусната терапия, а понякога след година от началото на терапията. При някои от пациентите като резултат от миелосупресивното действие на AZT се развиват и левкопения, макроцитоза и тромбоцитопения [6, 18]. Левкопения може да се наблюдава и при лечение с TDF или ABC [19, 24].

Хепатотоксичност е установена при лечение с AZT, ddI и HIVID [7, 19].

Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs). Таргетният ензим на тези медикаменти е обратната транскриптаза, както и при нуклеозидните аналози. NNRTIs се прикрепват директно и неконкуретно към ензима на позиция в близост до свързващото място за нуклеозидите. Този процес води до свързването на по-малко нуклеозиди, забавя значително полимеризацията. За разлика от NRTIs, NNRTIs не изискват активиране вътре в клетките [22]. Първите три ненуклеозидни инхибитора – Nevirapine, Delavirdine и Efavirenz, са въведени в употреба между 1996 г. и 1998 г. По-късно са въведени Etravirine и Rilpivirine. Последният е одобрен през 2011 г. [21]. Всички ненуклеозидни инхибитори се метаболизират чрез цитохром р450 системата [19]. При приложение на Nevirapine са наблюдавани тежки чернодробни увреждания, по-често отколкото при приложение на Efavirenz. От друга страна, липидите били по-благоприятно повлияни при пациентите на Nevirapine. Хепатотоксичността, свързана с приложението на Nevirapine, се характеризира с повишение на чернодробните ензими и хепатоцитна некроза [30, 31]. Клинично изявената хепатотоксичност зависи от различни рискови фактори, като женски пол, BMI > 18,5 [13] или коинфекция с хепатит С [14]. По-висок риск за сериозно чернодробно увреждане е установена при пациенти с по-висок брой на CD4 клетки при започване на антиретровирусната терапия – за жени > 250 клетки/ μ l, за мъже > 400 клетки/ μ l [30]. В указанията за провеждане на терапия с този медикамент изискването е да не се започва лечение

при брой на CD4 клетки, по-високи от наблюдаваните повишени стойности на креатинина [19].

Инхибитори на навлизането. Има три решаващи стъпки за навлизането на HIV в CD4 клетките:

1. Свързване на HIV чрез gp120 повърхностен протеин към CD4 рецептор (таргет на инхибиторите на прикрепването)

2. Свързване към корецептор (таргет на на корецепторните антагонисти)

3. Сливане на вируса и клетката (таргет на фузионните инхибитори).

Всичките три лекарствени класа, а именно инхибитори на прикрепването, корецепторни антагонисти и инхибитори на фузията (FIs) са обобщени като инхибитори на навлизането.

Фузионни инхибитори (FIs). T-20 (Enfuvirtide, Fuzeon) е първият одобрен инхибитор на навлизането. Свързва се към една междинна структура на HIV gp41-протеин, която се появява по време на сливането на HIV с таргетната клетка. По време на проучванията TORO за ефективността на медикамента е установена повишена честота на лимфаденопатия и бактериална пневмония [19]. Причината за повишената честота на инфекциите се предполага, че се дължи на свързването на гранулоцитите от T-20 и развитието на гранулоцитопения и еозинопения. Почти задължителни били и тежките локални кожни реакции в областта на инжектирането. Опитът от ежедневната клинична практика е, че терапията се спира по-често заради кожните проблеми.

Корецепторни антагонисти (CCR5 антагонисти). При навлизането на HIV в таргетните клетки са необходими и т.нар. *корецептори*. Двата най-важни корецептора са CXCR4 и CCR5. Според техния рецепторен тропизъм HIV вариантите се отбелязват с R5, ако използват CCR5 като корецептор, а вирусите, които предпочитат CXCR4, се определят като X4-вируси. CCR5 антагонистите са подходящи само за тези пациенти с R5 вируси, които използват CCR5 корецептор. Maraviroc е първият одобрен CCR5 антагонист. Медикаментът може да се свърже с α -рецептори, поради което се наблюдава специфичен страничен ефект – ортостатична хипотония, която е дозозависима. Констатирани са и единични случаи на хепатотоксичност [19].

През октомври 2005 г. въвеждането на CCR5 антагониста arlaviroc било спряно, след съобща-

ване на няколко случая на тежка хепатотоксичност [33]. От тогава всички CCR5 антагонисти били активно обследвани за възможна хепатотоксичност. Няма негативни данни съобщени за vicriviroc, но в края на 2005 г. Pfizer съобщават един случай на чернодробна недостатъчност с последваща чернодробна трансплантация при пациент, лекуван с maraviroc. Притеснителен факт е развитието на малигнен лимфом при някои от третирани пациенти [19].

Интегразни инхибитори (IIs). Ензимът интегразата участва в интеграцията на вирусната ДНК в генома на гостоприемника и е основа за пролиферацията на HIV [2]. Интеграцията на вирусната ДНК преминава през поне четири стъпки, всяка от които теоретично може да бъде инхибирана от различни интегразни инхибитори. Raltegravir е първият одобрен интегразен инхибитор (или по-точно инхибитор на трансфера на веригата STI). По химичен състав е нафтиридинкарбоксамид с широка ефикасност срещу R5 и X4 – тропни вируси [19]. Токсични ефекти, наблюдавани при лечение с Raltegravir, са миопатия, рабдомиолиза и невропсихиатрични отклонения [2]. Elvitegravir е интегразен инхибитор, който по биохимичния си състав е подобен на хинолоновите антибиотици. Единичните дози имат добра бионаличност, сигурност и добра поносимост. Последният одобрен медикамент от тази група е Dolutegravir, при който е установена временна нефротоксичност. Наблюдава се повишаване на стойностите на креатинина в първите няколко седмици от лечението [19].

ОКСИДАТИВЕН СТРЕС

Редица проучвания установяват, че оксидативният стрес може да е основен фактор за токсичност при лечение с антиретровирусни медикаменти. Установяват се увредени антиоксиданти и антиоксидантни ензими при HIV позитивни пациенти, лекувани с антиретровирусна терапия. Оксидативният стрес е термин, използван, за да опишат уврежданията, причинени от кислородните радикали върху тъканите и органите. Към тях се отнасят хидроксилните радикали, пероксилните радикали, супероксиден анион, азотен оксид, пероксинитрит и водороден пероксид [3]. Кислородните радикали предизвикват оксидация на протеини, ДНК, пероксидация на липиди и незабавна клетъчна апоптоза. Токсични ефекти,

като липодистрофия, миопатия, кардиомиопатия, анемия, лактатна ацидоза, панкреатит и полиневрит, на фона на провеждано антиретровирусно лечение, могат да са резултат на оксидативен стрес [10]. Някои проучвания представят оксидативният стрес като резултат от високоактивната антиретровирусна терапия с развитие на митохондриална дисфункция [5, 6, 10]. Антиретровирусни комбинации от медикаментите AZT, ЗТС и NVP или AZT, ЗТС и EFV, водят до понижаване в серумното ниво на селена и повишена продукция на свободни радикали [25]. Понижената глюкозо-медираната инсулинова секреция, която се установява при лечение с протеазни инхибитори, също е резултат от повишен оксидативен стрес [10]. Някои проучвания доказват, че приложението на селен, като антиоксидант може да облекчи страничните ефекти на антиретровирусна терапия, съдържаща протеазни инхибитори [5].

В настоящето HIV инфекцията е превърната в хронично заболяване със значителна продължителност и подобро качество на живота на пациентите при придържане към подходящата антиретровирусна терапия. Съвременните комбинации антиретровирусни медикаменти са високоефективни и не водят до тежки странични ефекти. Дългосрочният (пожизнен) прием на медикаментите обаче изисква мониториране не само на ефективността им, но и на възможната токсичност. При установена токсичност терапията се променя или се прилага съответната коригираща терапия (фибрати, статини, медикаменти за повишена кръвна захар).

Библиография

1. Еленков, И., Н. Янчева, Т. Червенякова и сътр. Антиретровирусна терапия-историческо развитие и групи антиретровирусни медикаменти. – Български медицински журнал, **4**, 2010, № 2.
2. Стойчева, М. и В. Георгиева. Приложение на Raltegravir при пациенти с ХИВ и ко-инфекции. – Наука инфектология и паразитология., 2012, № 2, 24-26.
3. Adikwu, E. et N. Brambaifa. Deo Oputiri and Oru-Bo Precious Geoffrey. Antiretroviral toxicity and oxidative stress. – Am. J. Pharmacol. Toxicol., **8**, 2013, № 4, 187-196.
4. Arnaudo, E. et al. Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy. – Lancet, **337**, 1991, 508-510.
5. Atiba, A. S. et al. Oxidative stress and serum selenium in HIV patients on different antiretroviral regimen. – Greener J. Med. Sci., **2**, 2012, 163-167.
6. Berhane, K. et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on anemia and relationship between anemia and survival in a large cohort of HIV-infected women: Women's Interagency HIV Study. – J. Acquir. Immune Defic. Syndr., **37**, 2004, № 2, 1245.
7. Brinkman, K. et al. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. – Lancet, **354**, 1999, 1112-1125.
8. Carr, A. et al. A syndrome of lipodystrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. – AIDS, **14**, 2000, F25-F32.
9. Chan-Tack, K., K. Struble et D. Birnkrant. Intracranial haemorrhage and liver-associated death associated with tipranavir/ritonavir: review of cases from the FDA's Adverse events reporting System. – AIDS Patients care STDS, **11**, 2008, 843-850.
10. Chndra, S., D. Mondal et K.C. Agrawal. HIV-1 protease inhibitor induced oxidative stress suppresses glucose stimulated insulin release: Protection with thymoquinone, experim. – Biol. Med., **234**, 2009, 442-453.
11. Cossarizza, A. et G. Moyle. Antiretroviral nucleoside and nucleotide analogues and mitochondria. – AIDS, **18**, 2004, 137-151.
12. Côté, H. et al. Mitochondrial: nuclear DNA ratios in peripheral blood cells from human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients who received selected HIV antiretroviral drug regimens. – J. Infect. Dis., **187**, 2003, 1972-1976.
13. Elias, A. et N. Brambaifa. Concentration-effect, incidence and mechanism of nevirapine hepatotoxicity. – Am. J. Pharmacol. Toxicol., **8**, 2013, 20-30.
14. Elias, A. et al. Nevirapine hepatotoxicity: Implications of risk factors. – Am. J. Pharm. Toxicol., **8**, 2013, 51-63.
15. Galli, M. et al. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naive HIV-1-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. – J. AIDS, 2002.
16. Galluzzi, L. et al. Changes in mitochondrial RNA production in cells treated with nucleoside analogues. – Antivir. Ther., **10**, 2005, 191-195.
17. Guaraldi, G. et al. Efficacy and safety of atazanavir in patients with end-stage liver diseases. – Infection., **37**, 2009, № 3, 250-255.
18. Hassan, A. et al. Zidovudine induced pure red cell aplasia: A case report. – Niger J. Med., **18**, 2009, 332-333.
19. Hoffman, Rockstroh. HIV 2012/2013.
20. Izzedine, H. et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. Data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. – Nephrol. Dial. Transplant., **20**, 2005, 743-746.
21. James, C., P. Lee et M. Sweet. Rilpivirine: A second generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor. – Am. J. Health-Syst. Pharm., **69**, 2012, 857-861.

22. Jena, A. et al. Adverse drug reactions to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral regimen: A 24-week prospective Study. – J. Int. Assoc. Providers of AIDS Care, **8**, 2009, 318-322.
23. Kempf, D. et al. Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the HIV protease by coadministration with ritonavir. – Antimicrob. Agents Chemother., **41**, 1997, 654-660.
24. Kinai, E. et H. Hanabusa. Renal tubular toxicity associated with tenofovir assessed using urine-beta 2 microglobulin, percentage of tubular reabsorption of phosphate and alkaline phosphatase levels. – AIDS, 2005.
25. Mandas, A. et al. Oxidative imbalance in HIV-1 infected patients treated with antiretroviral therapy. – J. Biomed. Biotechnol., **18**, 2009, 67-79.
26. Milazzo, L. et al. Effect of antioxidants on mitochondrial function in HIV-1-related lipodystrophy: A pilot study. – AIDS, **26**, 2010, 1207-1214.
27. Miro, O. et al. Mitochondrial DNA depletion and respiratory chain enzyme deficiencies are present in peripheral blood mononuclear cells of HIV-infected patients with HAART related lipodystrophy. – Antivir. Ther, **8**, 2003, 333-338.
28. Nolan, D. Metabolic complications associated with HIV protease inhibitor therapy. – Drugs, **63**, 2003, 2555-2574.
29. Ouyang, D. et al. Increased risk of hepatotoxicity in HIV - infected pregnant women receiving antiretroviral therapy independent of nevirapine exposure. – AIDS, **23**, 2009, 2425-2430.
30. Peters, P. et al. Nevirapine-associated hepatotoxicity was not predicted by CD 4 count > 250 cells/ml, among women in Zambia, Thailand and Kenya. – HIV Med., **11**, 2010, 650-660.
31. Sanne, I. et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. – J. Infect. Dis., **191**, 2005, 825-829.
32. Simpson, D. et M. Tagliati. Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection. – J. Acquir. Immune Defic. Syndr., **9**, 1995, 153-161.
33. Steel, H. Special presentation on aplaviroc-related hepatotoxicity. 10th EACS 2005, Dublin.
34. Tebas, P. Insulin resistance and diabetes mellitus associated with antiretroviral use in HIV-infected patients: Pathogenesis, prevention and treatment options. – J. Acquir. Immune Defic. Syndr., **49**, 2008, S86-92.
35. Terry, L. et al. Exercise training in HIV-1-infected individuals with dyslipidemia and lipodystrophy. – Med. Sci. Sports. Exerc., **38**, 2006, 411-417.
36. Turatti, L. et al. Short communication : UGT1A1*28 variant allele is a predictor of severe hyperbilirubinemia in HIV-infected patients on HAART in Southern Brazil. – AIDS Res. Hum. Retroviruses, **28**, 2012, № 9, 1015-1018.
37. Walker, U., B. Setzer et N. Venhoff. Increased long-term mitochondrial toxicity in combinations of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. – AIDS, **16**, 2002, № 16, 2165-2173.
38. Walker, U. et al. High serum urate in HIV-infected persons. The choice of the antiretroviral drug matters. – AIDS, **13**, 2006, 1556-1558.

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Нина Янчева
Отделение за пациенти с придобита
имунна недостатъчност
СБАЛИПБ "Проф.Ив. Киров"
София
e-mail: dr.yancheva@abv.bg