

Нефротоксические эффекты высокоактивной антиретровирусной терапии

(Обзор литературы)

Н.Д. Ющук¹, Г.В. Волгина¹, Н.А. Томилина^{1,2}, М.М. Гаджикулиева¹, К.А. Кочарян¹

¹ ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Росздрава

² ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени акад. В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ

The nephrotoxic effects of highly active antiretroviral therapy

Review

N.D. Yuchyuk¹, G.V. Volgina¹, N.A. Tomilina^{1,2}, M.M. Gadzhikulieva¹, K.A. Kocharyan¹

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russian Federal Health Agency

² Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs Moscow

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека, антиретровирусная терапия, острое повреждение почек, тубулоинтерстициальный нефрит, кристаллурия, нефролитиаз, синдром Фанкони, хроническая почечная недостаточность.

Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) значительно снизила летальность и риск прогрессии СПИДа. Наряду с этими положительными эффектами увеличился и риск повреждения почек. Различают следующие наиболее распространенные варианты последнего: острое повреждение почек, тубулоинтерстициальный нефрит, кристаллурия, нефролитиаз, синдром Фанкони и хроническая почечная недостаточность. Кроме того, ожидается, что улучшение выживаемости пациентов с ВИЧ приведет к увеличению частоты развития хронических, связанных с ВААРТ метаболических осложнений, таких, как диабет и дислипидемия, которые, в свою очередь, могут способствовать сосудистым заболеваниям почек и снижению функции почек. В обзоре описаны частота и механизмы неблагоприятных побочных почечных эффектов антиретровирусной терапии.

Highly active antiretroviral therapy (HAART) decreases considerably the mortality and the risk of AIDS progression. However HAART increases the risk of kidney damage. The most common variants of the damage are acute kidney injury, tubulointerstitial nephritis, crystalluria, nephrolithiasis, Fanconi syndrome and chronic renal failure. Furthermore, it is expected that improved survival of such patients is anticipated with increased risk of chronic HAART-associated metabolic complications such as diabetes and dyslipidemia, which, in turn, can contribute to vascular kidney diseases of and decreased renal function. This review describes the occurrence and the mechanisms of renal adverse effects of antiretroviral therapies.

Key words: human immunodeficiency virus, antiretroviral therapy, acute kidney injury, tubulointerstitial nephritis, crystalluria, nephrolithiasis, Fanconi syndrome, chronic renal failure.

Распространенность инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) с последующим развитием синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) увеличивается с тревожной скоростью. На сегодняшний день около 40 млн человек в мире инфицированы ВИЧ, и ежегодно регистрируется более 2 млн смертей, обусловленных СПИДом. Большинство случаев ВИЧ-инфекции наблюдается в странах Африки, но беспокойство вызывают эпидемии в Китае, Индии, странах Карибского бассейна, Юго-Восточной Азии и России [109].

Характерной особенностью ВИЧ-инфекции является многолетнее течение, клинически связанное с прогрессирующим снижением иммунитета и поражением различных органов и систем. С введением в клиническую практику высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) в корне изменился прогноз ВИЧ-инфицированных пациентов – про-

изошло значительное снижение смертности. Так как популяция ВИЧ-инфицированных лиц возрастает за счет новых случаев заболевания и увеличения продолжительности жизни, все большее количество пациентов подвергаются риску развития многих осложнений, связанных с ВИЧ-инфекцией, в том числе ВИЧ-ассоциированной нефропатии. Несмотря на представленные доказательства положительного эффекта ВААРТ на течение ВИЧ-ассоциированной нефропатии, долгосрочное использование антиретровирусных препаратов (АП) увеличивает риск развития хронических неспецифических метаболических осложнений, таких, как инсулинорезистентность и сахарный диабет, дислипидемия, которые, в свою очередь, сопровождаются увеличением частоты хронических сосудистых болезней почек. По предварительным подсчетам экспоненциальный рост числа пациентов, живущих со СПИДом, приведет к такому же росту количества пациентов с

ВИЧ-инфекцией и терминальной почечной недостаточностью [2, 74, 95, 97, 98, 103, 107].

Несмотря на положительные эффекты ВААРТ, с ее введением возникли новые проблемы в лечении ВИЧ-инфицированных пациентов, например недостаточная приверженность к терапии, полирезистентность ВИЧ, неблагоприятные побочные эффекты, связанные с действием лекарственных препаратов. С другой стороны, с целью профилактики и лечения оппортунистических инфекций пациенты получают большое количество медикаментозных средств и соответственно находятся в группе риска лекарственного поражения почек [53, 61, 112]. Важной составляющей лекарственного поражения почек являются нефротоксические эффекты антиретровирусной терапии, которые и являются предметом данного обзора.

Механизмы повреждения почек антиретровирусными препаратами

В настоящее время доступны более 20 АП и их сочетаний, при использовании которых вирусная нагрузка ВИЧ может быть подавлена. Высокоактивная антиретровирусная терапия – термин, который используется для обозначения комбинации из трех или более АП, которые блокируют вирус на разных стадиях его жизненного цикла. Основные классы АП представлены нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ), нунуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторами протеазы ВИЧ (ИП). Кроме того, к новым группам препаратов относят ингибиторы слияния (ИС) и ингибиторы интегразы (ИИ) [47].

Большинство АП метаболизируются в печени при участии неспецифических цитохром-Р450-зависимых оксидаз и выделяются с желчью, частично препараты экскретируются почками. Например, элиминация индинавира почками составляет примерно 19%, причем в неизмененном виде экскретируется 11%, а в виде различных метаболитов – 8% индинавира. Элиминация почками других препаратов этого класса не превышает 5%. Другой препарат из группы НИОТ – тенофовир дизопроксил фумарат является пролекарством активного агента тенофовир и подвергается почечной элиминации в количестве 70% от внутривенной дозы и приблизительно от 30 до 35% при пероральном приеме [6, 66, 78].

Скорость элиминации лекарственных препаратов (ЛП) почками зависит от следующих факторов: скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рН канальцевой жидкости, величины обратной диффузии неионизированных форм, активной канальцевой секреции, активной канальцевой реабсорбции, объема распределения ЛП, степени связывания его с белками плазмы.

Например, связь индинавира с белками составляет около 60% и от 90% до >98% для других препаратов класса ИП ВИЧ, в то время как связь с белками АП группы ННИОТ равна для неврипина 60%, делавирдина и эфавиренца – 98–99%, а группы НИОТ, представителем которой является тенофовир, – примерно 1% [6, 78, 106]. Последний фактор имеет весьма существенное значение, ибо чем прочнее связь ЛП с белками плазмы, тем дольше период полувыведения. Лекарственные препараты, связанные с белками плазмы, не подвергаются клубочковой фильтрации, в то время как скорость фильтрации ЛП, не связанных с белками, зависит от размера и электрического заряда их молекул.

Факторы, определяющие СКФ, могут изменять клиренс ЛП. Лекарственные препараты, прошедшие фильтрацион-

ный барьер в клубочках, поступают с ультрафильтратом в систему канальцев. Вследствие реабсорбции большей части профильтрованной жидкости, осуществляемой в разных отделах нефрона и, главным образом, в проксимальных канальцах, ЛП и их метаболиты значительно концентрируются (примерно в 100 раз). При этом жирорастворимые препараты, в отличие от водорастворимых, относительно легко диффундируют через мембраны почечных клеток и их цитоплазму, вследствие чего может возникать их обратная диффузия из канальцевой жидкости в интерстиций и кровь и повреждение ткани почки (в случае их высокой концентрации). Водорастворимые соединения, попав в канальцевую жидкость, не могут пройти сквозь клеточные мембраны и поэтому экскретируются намного эффективнее.

Кроме того, ЛП подвергаются канальцевой секреции, осуществляемой в проксимальном отделе нефрона при участии специальных транспортных систем – переносчиков органических анионов и катионов. Важная роль в элиминации некоторых ЛП принадлежит таким транспортерам, как Р-гликопротеин (Р-GP) и ассоциированный с развитием лекарственной резистентности протеин, расположенным в апикальной мембране эпителиальных клеток проксимальных канальцев и участвующим в транспорте из клетки в просвет нефрона целого ряда конъюгированных метаболитов молекул ЛП [1, 114]. Р-гликопротеин регулирует также фармакологические и токсические эффекты лекарств в силу своей способности лимитировать их распределение в тканях и, как следствие, развитие фармакологических и побочных эффектов ЛП.

Скорость работы транспортеров определяет общую скорость почечной элиминации, общий клиренс ЛП. Транспортная система в почках имеет порог насыщения, и нефротоксическое действие ЛП развивается при достижении его критической концентрации в клетках [114, 116]. Рядом исследователей высказано предположение, что выраженность терапевтического и токсического эффектов АП может зависеть также и от полиморфизма экспрессии генов. Мутации, связанные с потерей функции апикальных или базолатеральных секреторных транспортеров, могут ослабить элиминацию некоторых АП, что приводит к повышению их внутриклеточной концентрации и, в свою очередь, усилению их токсических эффектов [23].

Учитывая роль проксимальных канальцев в секреции веществ в процессе образования мочи, высокую энергоемкость процессов проксимальной канальцевой реабсорбции и секреции, чувствительность этого отдела к гипоксии, именно эта часть нефрона наиболее часто подвержена повреждению.

Полагают, что одновременное использование комбинаций ЛП в результате сложения эффектов самих препаратов и/или их метаболитов является дополнительным возможным механизмом развития нефротоксических эффектов. При взаимодействии ЛП возможно усиление или подавление активности цитохром-Р450-зависимых оксидаз (максимальной в прямом отрезке проксимальных канальцев) или транспортных механизмов почечных канальцев. Конкуренция между препаратами за одну и ту же транспортную систему может усугублять проблему накопления и способствовать апоптозу или некрозу клеток [114, 116].

Важно отметить, что и применение некоторых фитотерапевтических ЛП на фоне ВААРТ также может влиять на эффективность последних. Например, растительный препарат зверобой (*Hypericum perforatum*) оказывает серьезное влия-

ние на несколько изоферментов СYP450, P-GP и приводит к снижению концентрации совместно применяемых с ними ИП и ННИОТ, а следовательно и их эффективности [59, 90].

В конечном счете, количество лекарственного вещества, содержащееся в моче, представляет собой баланс между ультрафильтрацией, реабсорбцией (активной и пассивной) и секрецией. Таким образом, функциональное состояние почек определяет продолжительность действия и выраженность фармакологического эффекта большинства ЛП.

Патофизиологические механизмы повреждения почек АП включают: токсическое/воспалительное повреждение клеток и тканей, массивное образование в организме продуктов токсического разрушения клеточных элементов, внутрипочечное образование кристаллов ЛП с повреждением и обструкцией канальцев и сопутствующим тубулоинтерстициальным воспалением, нарушение перфузии почек и соответственно клубочковой фильтрации [53].

Факторы риска повреждения почек, связанные с пациентом

Наиболее часто побочные эффекты антиретровирусной терапии возникают у пациентов, входящих в группу риска. К таким факторам риска относят: возраст старше 60 лет, мужской пол, такие сопутствующие заболевания и состояния, как предшествующие заболевания почек, почечная и сердечная недостаточность, сахарный диабет, сепсис, интоксикация, уменьшение эффективного внутрисосудистого объема крови. Дополнительными факторами риска токсических почечных эффектов ВААРТ являются: снижение мышечной массы тела менее 60 кг, рН мочи >6,0, вирусная нагрузка (РНК ВИЧ) менее 400 коп/мл, заболевания печени, одновременный прием других потенциально нефротоксичных препаратов, использование пациентами психоактивных веществ, злоупотребление алкоголем [7, 68, 76, 94, 101, 102, 115].

Гипоперфузия почек – хорошо известный фактор риска острого повреждения почек (ОПП). Как абсолютное, так и относительное уменьшение эффективного объема крови может быть обусловлено избыточной потерей или секвестрацией экстрацеллюлярной жидкости, снижением объема циркулирующей крови, системной артериальной вазодилатацией. Снижение эффективного объема крови у ВИЧ-инфицированных пациентов может развиваться при тяжелых оппортунистических инфекционных заболеваниях, рвоте, хронической диарее, циррозе печени, сердечной недостаточности, эндотоксическом шоке при сепсисе, интоксикации, надпочечниковой недостаточности [101, 102].

Факторы риска повреждения почек, связанные с ЛП, включают: высокую дозу ЛП при его узком терапевтическом окне и одновременное применение нескольких препаратов с нефротоксическим потенциалом, что может привести к неконтролируемому взаимодействию и усилению нефротоксичности.

При лечении оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов широко используют ЛП, многие из которых по своей природе являются нефротоксичными. К таким препаратам относятся: антибиотики (аминогликозиды, цефалоспорины, тетрациклин), противогрибковые (амфотерицин В), противовирусные препараты для лечения цитомегаловирусной (цидофовир, фоскарнет, ганцикловир) и герпетической (ацикловир) инфекций, пневмоцистной пневмонии (котримоксазол, пентамидин) и химиотерапия

при онкологических заболеваниях. Увеличивают риск нарушения функции почек препараты, назначаемые при лечении сопутствующих заболеваний: ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, вазодилататоры, нестероидные противовоспалительные средства (например, фенацетин, ацетаминофен, ибупрофен, напроксен, комбинированные анальгетические препараты, содержащие аспирин), массивная диуретическая терапия.

Риск лекарственно-обусловленной внутрипочечной обструкции канальцев кристаллами и почечнокаменной болезни возрастает при одновременном применении индинавира и таких препаратов, как ацикловир, фамцикловир, сульфонамиды, триамтерен, аскорбиновая кислота, диуретики [61, 101, 112].

Клиническая характеристика поражений почек антиретровирусными препаратами

Клинически значимое повреждение почек, вызванное АП, возникает как вследствие прямого токсического эффекта лекарственного агента, так и опосредованного действия и может иметь краткосрочные и долгосрочные последствия.

Наиболее значимые нежелательные побочные нефротоксичные реакции проявляются, прежде всего, острым повреждением почек (ОПП), в основе которого лежит тяжелое повреждение эпителия канальцев, именуемое острым тубулонекрозом, а также острым тубулоинтерстициальным нефритом (ОТИН), кристалл-индуцированной внутрипочечной обструкцией. Другое проявление повреждения почек – избирательные нарушения канальцевых функций – канальцевые дисфункции с нарушениями кислотно-основного состояния, водного и электролитного баланса. Не менее серьезным нефротоксическим эффектом, хотя и не столь драматично протекающим, является развитие хронического тубулоинтерстициального нефрита (ХТИН) и хронической почечной недостаточности (ХПН). Антиретровирусные препараты, вызывающие различные виды повреждения почек, представлены в таблице.

Острое повреждение почек

Острое повреждение почек (термин, который в настоящее время пришел на смену термина «острая почечная недостаточность») представляет собой клинический синдром, который развивается в результате внезапного и устойчивого снижения процесса клубочковой фильтрации в функционирующих нефронах вследствие острого потенциально обратимого повреждения почечных канальцев и характеризуется острыми расстройствами регулируемых почками параметров гомеостаза.

Критерием ОПП является быстрое (в течение часов или дней) снижение функции почек, которое диагностируется по нарастанию значений креатинина в сыворотке крови и/или темпам снижения диуреза. Новая классификация ОПП и шкала градаций его тяжести (RIFLE) были приняты на 2-й международной консенсус-конференции группы ADQI и опубликованы в 2004 г.

Развитие ОПП у ВИЧ-инфицированных пациентов наиболее часто связано с тяжелыми оппортунистическими инфекциями и действием ЛП, применяемых при их лечении, нежели с прямым токсичным эффектом АП. В недавнем когортном исследовании ОПП было зарегистрировано почти у 10% амбулаторных пациентов с ВИЧ-инфекцией. При этом

Таблица

Антиретровирусные препараты с потенциальной нефротоксичностью

Класс препарата/ препараты	Патофизиологические механизмы повреждения почек
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	
Зидовудин (Zidovudine)	Не установлено
Ставудин (Stavudine)	Дисфункция канальцев/ почечный канальцевый ацидоз (редко), гипофосфатемия (единственный случай)
Диданозин (Didanosine)	ОПП, синдром Фанкони, нефрогенный несахарный диабет (редко)
Ламивудин (Lamivudine)	Дисфункция канальцев/ почечный канальцевый ацидоз (редко), гипофосфатемия (единственный случай)
Абакавир (Abacavir)	ОПП, ОИН (редко), синдром Фанкони
Тенофовир (Tenofovir)	ОПП, синдром Фанкони/ дисфункция проксимальных канальцев, ацидоз, нефрогенный несахарный диабет (редко)
Эмтрицитабин (Emtricitabine)	Не установлено
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	
Эфавиренц (Efavirenz)	Нефролитиаз Реакция гиперчувствительности (единственный случай)
Невирапин (Nevirapine)	Не установлено
Делавирдин (Delavirdine)	Не установлено
Ингибиторы протеазы	
Саквинавир (Saquinavir)	ОПП (при сочетании с ритонавиром)
Индинавир (Indinavir)	Внутриканальцевая кристаллурия, нефролитиаз, не- кроз сосочков, ОПП (ОИН), артери- альная гипертензия, ХПН
Нелфинавир (Nelfinavir)	Нефролитиаз (единственный случай)
Атазанавир (Atazanavir)	Нефролитиаз, ОИН (единственный случай), ОПП
Ритонавир (Ritonavir)	ОПП, острый некроз канальцев
Ампренавир (Amprenavir) Лопинавир (Lopinavir) Фосампренавир (Fosamprenavir) Дарунавир (Darunavir) Типранавир (Tipranavir)	Не установлено
Ингибиторы слияния (фузии)	
Энфувиртид (Enfuvirtide)	Мембранопротроферативный гло- мерулонефрит (единственный случай)
Маравирок (Maraviroc)	Не установлено
Ингибиторы интегразы	
Ралтегравир (Raltegravir)	Не установлено

Примечание. ОИН – острый интерстициальный нефрит, ОПП – острое повреждение почек, ХПН – хроническая почечная недостаточность.

частота эпизодов ОПП составила 5,9 на 100 человеко-лет. Причиной ОПП примерно в одной трети всех случаев являлись упомянутые ЛП [13]. В то же время, по данным другого ретроспективного исследования, только нефротоксическими эффектами ВААРТ было обусловлено 14% всех случаев ОПП у пациентов, наблюдавшихся по поводу ВИЧ-инфекции не менее 3 месяцев. Все они имели место у пациентов с РНК ВИЧ менее 400 коп/мл [94].

В ретроспективном когортном исследовании С. Wyatt и соавт. [115] сравнили частоту и предикторы ОПП до 1995 г. и после 2003 г. и описали влияние ОПП на смертность последней когорты пациентов с ВИЧ-инфекцией, которые были госпитализированы в штате Нью-Йорк. Была установлена связь ВИЧ-инфекции с повышенным риском ОПП и внутригоспитальной летальности как в период до начала использования ВААРТ, так и после широкого внедрения антиретровирусной терапии. Тем не менее оказалось, что ОПП чаще возникало среди пациентов, госпитализированных в 2003 году, чем в 1995-м. Таким образом, результаты исследования подтвердили связь частоты ОПП с более активным применением АП.

Кроме того, было показано, что хронические заболевания почек, заболевания печени, как острые, так и хронические, тесно связаны с ОПП и внутрибольничной смертностью пациентов с ВИЧ, что свидетельствует о необходимости более эффективного лечения хронических болезней почек и коинфекции вирусами гепатитов В и С.

Таким образом, неожиданный рост частоты ОПП в эпоху ВААРТ может отражать сочетание факторов, связанных и не связанных с ВИЧ-инфекцией. Вполне возможно при этом, что и коморбидные заболевания, и другие нефротоксичные ЛП играют важную роль в повреждении почек.

Одним из вариантов ОПП при ВИЧ-инфекции является ОТИН, который может развиваться по иммуноопосредованному механизму (в результате аллергической реакции на препарат), а также вследствие прямого цитотоксического эффекта препарата, повреждения почек ВИЧ или возбудителями оппортунистических инфекций. Для уточнения диагноза и обоснования необходимости иммуносупрессивной терапии пациентам с ОТИН часто требуется биопсия почки [92]. При этом следует отметить, что M. Peraldi и соавт. [87] при морфологическом исследовании 60 биоптатов почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией и ОПП только в двух случаях подтвердили диагноз ОТИН лекарственного генеза.

Наибольшая частота нефротоксических эффектов связана с применением индинавира и тенофовира [53, 92]. Так, частота ОПП на фоне приема индинавира (при отсутствии свойственного этому препарату обструктивного повреждения почек и мочевыделительной системы камнями или кристаллами) составляла от 14 до 33% [13, 21, 91, 113].

Клинические проявления ОПП, вызванного индинавиром, характеризовались увеличением уровня креатинина в сыворотке крови и симптомами общей аллергизации, свойственной лекарственным ОТИН. Они включали лихорадку, боли в животе или поясничной области, эозинофилию и эозинофилию и в некоторых случаях стойкую асептическую лейкоцитерию, что свидетельствовало об иммуновоспалительной природе повреждения почек. Другие пациенты не имели перечисленных симптомов и признаков ОТИН, но у них отмечались изолированное повышение уровня креатинина сыворотки или тяжелая асимптоматическая лейкоцитерия (более 100 клеток/поле зрения). При исследовании почечных биоптатов 11 пациентов морфологические изменения

характеризовались генерализованным воспалительным интерстициальным отеком, наличием гигантских многоядерных гистиоцитов и кристаллов индинавира. В редких случаях у пациентов с лейкоцитурией в дальнейшем был диагностирован интерстициальный нефрит с медуллярной кальцификацией и кортикальной атрофией [38, 43, 60, 80, 88, 99, 108, 111].

В большинстве наблюдений симптомы повреждения почек развивались в течение первых 6 месяцев лечения индинавиrom, но у части пациентов они возникали и позднее. После отмены препарата, как правило, симптомы заболевания регрессировали, и уровень креатинина в сыворотке крови через несколько недель возвращался к норме. В то же время у некоторых пациентов были отмечены и необратимые изменения – постепенная утрата функции почек, возможно, вследствие трансформации ОТИН в ХТИН [19, 48].

В настоящее время применение индинавира существенно сократилось – его место заняли менее нефротоксичные ингибиторы протеазы.

В литературе описано несколько случаев обратимого нарушения почечной функции, вызванной **атазанавиром** и терапевтической дозой **ритонавира** (800–1200 мг в день). Так, у одного пациента с ОПП, развившимся на фоне приема ритонавира, повторное назначение препарата в уменьшенной дозировке (200 мг) привело к новому эпизоду ОПП (также обратимого, что свидетельствовало об иммуновоспалительной природе повреждения почек). Правда, следует отметить, что большинство пациентов одновременно с ритонавиrom получали и другие потенциально нефротоксичные ЛП или имели предшествующую патологию почек. Таким образом, нефротоксическое действие ритонавира к настоящему времени доказано недостаточно. Однако установлено, что при проведении комбинированной антиретровирусной терапии токсический эффект индинавира на почки усиливают даже низкие дозы ритонавира [4, 20, 26, 85].

С внедрением в широкую практику лечения ВИЧ-инфицированных пациентов лекарственных препаратов класса НИОТ было описано токсическое поражение проксимальных канальцев – от обратимой канальцевой дисфункции до некроза канальцевых клеток [25, 65, 93, 100, 110, 117].

По результатам крупных рандомизированных клинических и постмаркетинговых исследований, включающих оценку СКФ и изменение уровня креатинина и фосфора в сыворотке крови, было отмечено, что **тенофовир** обладает низкой потенциальной нефротоксичностью и безопасностью в отношении поражения почек, как и большинство других препаратов данного класса [8, 40, 45, 54]. Тем не менее отдельные клинические наблюдения и результаты когортных исследований и ретроспективного анализа свидетельствуют о возможности развития серьезных побочных нефротоксических эффектов тенофовира. Было показано, что при лечении ВААРТ по схеме, содержащей тенофовир, у некоторых пациентов транзитивно возрастал уровень креатинина в сыворотке крови и умеренно снижалась СКФ [39, 49, 117]. Так, при исследовании 174 пациентов, получавших тенофовир, снижение СКФ было отмечено у 38% против 29% в контрольной группе [41].

Механизм изолированного повышения уровня сывороточного креатинина на фоне терапии тенофовиром и ОПН, развивающейся вследствие острого некроза канальцев, не ясен и находится на стадии изучения [39, 49, 117]. По-видимому, снижение СКФ в связи с тяжелым повреждением канальцев приводит и к снижению клиренса тенофовира,

что, в свою очередь, способствует повышению его концентрации и усугублению почечной недостаточности.

Снижение функции почек было установлено и при применении сочетанной терапии ампренавиром и диданозином. Так, по результатам проведенного исследования нарушение функции почек было зарегистрировано у 51 (11%) из 445 пациентов. При многофакторном анализе также была установлена значимая связь между нарушением функции почек и возрастом старше 50 лет, низкой массой тела [28], предшествующей патологией почек, сопутствующими заболеваниями или одновременным применением других потенциально нефротоксичных ЛП [52, 63].

В литературе упоминаются отдельные случаи ОТИН, обусловленного гиперчувствительностью к абакавиру, атазанавиру, эфавиренцу (с развитием пневмонита и гепатита) [52, 63]. После отмены препарата все симптомы системного повреждения регрессировали. Один случай ОПП с сыпью, эозинофилией и системными симптомами был описан после начала терапии невирапином [67].

Необходимо помнить и о возможности развития ОПП вследствие рабдомиолиза, особенно если ВИЧ-инфицированные пациенты принимают зидовудин или диданозин, даже несмотря на сниженные дозы зидовудина, редко вызывающего тяжелые осложнения [64]. Описано клиническое наблюдение рабдомиолиза на фоне лечения делавирдином, который, как предполагают, был обусловлен его взаимодействием с гиполипидемическим препаратом аторвастатин [18].

Канальцевые дисфункции

К наиболее тяжелой форме канальцевых дисфункций, возможных при лечении АП, относится **синдром Фанкони**, обусловленный генерализованным дефектом мембранных транспортеров проксимальных канальцев. Дисфункция проксимальных отделов канальцев проявляется целым комплексом нарушений транспорта, включая транспорт аминокислот, моносахаридов, натрия, кальция, калия, фосфора, бикарбоната, мочевой кислоты и белков. В результате этих нарушений может развиваться аминокацидурия, ренальная глюкозурия, гипокальциемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипофосфатемия, проксимальный почечный канальцевый ацидоз, гипоурикемия и канальцевая протеинурия. Клиническими проявлениями синдрома Фанкони являются: мышечная слабость, боли в костях (остеомалация), полиурия [65, 93].

Развитие обратимого синдрома Фанкони, нефрогенного несахарного диабета и ОПП при лечении тенофовиром было впервые описано D. Verhelst и соавт. [110]. В когортном исследовании 1202 пациентов с ВИЧ-инфекцией, проведенном в Швеции, частота патологии проксимальных канальцев у пациентов, получавших тенофовир или его комбинацию с ИП, составила 12% [63]. По данным ретроспективного анализа в период с 2001 по 2006 гг. синдром Фанкони был зарегистрирован у 184 пациентов, получавших тенофовир. Однако большинство из них (83%) получали тенофовир в комбинации с ИП, причем у 74% из них применялся ИП, усиленный ритонавиром. Из НИОТ чаще других (43%) назначался диданозин. Комбинация диданозина с усиленным ингибитором протеазы применялась в 34% случаев [44].

A. Zimmermann и соавт. [117] диагностировали синдром Фанкони у 60% из 27 пациентов с патологией почек, вызванной тенофовиром. Средняя продолжительность лечения

тенофовиrom составила 11 месяцев. У 5 пациентов после отмены препарата отмечалось неполное восстановление функции почек, что подчеркивает необходимость раннего выявления его токсического эффекта.

Другие случаи обратимой дисфункции канальцев, включая синдром Фанкони, нефрогенный несахарный диабет и/или ОПП, обычно возникают в срок от 5 до 12 месяцев после начала терапии [58, 65]. Следует подчеркнуть, что большинство клинических случаев, связанных с использованием тенофовира, не соответствует критериям синдрома Фанкони, но представляет собой серьезную дисфункцию канальцев с повышением уровня креатинина, гипофосфатемией, глюкозурией. Отмечено, что восстановление канальцевой функции происходит в течение нескольких месяцев после отмены тенофовира, однако наблюдается и персистирующее повреждение почек с нарушением их функции. При морфологическом исследовании биоптатов почек выявляется повреждение или острый некроз канальцев, инфильтрация интерстиция, фиброз, отек, цитопатологические изменения проксимальных и дистальных канальцев. Клубочки и кровеносные сосуды, как правило, в патологический процесс не вовлечены.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие, как диданозин [56, 82] и абакавир [3], ставудин и ламивудин [3, 35, 84, 56, 75, 105], также могут стать причиной развития синдрома Фанкони и несахарного диабета. Исследования на животных показали, что к возникновению побочных эффектов зидовудина и диданозина предрасполагает гипокалиемия, а гипомагниемия – к проявлениям нефротоксичности только зидовудина [52]. Из этого следует, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих препараты НИОТ, необходимо контролировать уровень калия и магния в сыворотке крови.

Кристаллурия, кристаллурическая нефропатия, нефролитиаз

С применением **индинавира** связаны и другие повреждения почек, которые включают изолированную кристаллурию, кристаллурическую нефропатию и почечнокаменную болезнь [11, 37, 69]. У значительного числа пациентов (почти в 67%) регистрируется эпизодическая бессимптомная кристаллурия, но в некоторых случаях отмечается ее постоянный характер [51, 69]. Среди пациентов, находящихся на постоянной терапии индинавиром, частота симптоматической кристаллурии составляет 33%, и ее клинические проявления могут возникнуть в любое время после начала лечения. Кристаллурия может проявляться болью в поясничной области или боковых отделах живота, расстройством мочеиспускания, императивным мочеиспусканием, микро- или макрогематурией.

Индинавир легко растворяется в кислой среде (100 мг/мл при pH 3,5), но относительно нерастворим в более щелочной (0,03 мг/мл при pH 6,0 и 0,02 мг/мл при pH 7,0) моче. В результате повышения pH мочи $\geq 6,0$, снижения ОЦК и уменьшения объема мочи (наиболее важные факторы риска) запускается кристаллизация препарата. Риск кристаллизации возрастает и у пациентов с нарушением функции почек. При снижении СКФ доза лекарства становится избыточной, увеличивается его концентрация в моче и нарушается pH мочи – все эти факторы способствует развитию внутриканальцевой преципитации препарата, формированию кристаллов и внутрипочечной обструкции [51, 69, 77].

Следствием кристаллурии является внутрипочечная обструкция, которая может разрешиться самостоятельно или потребовать экстренных урологических вмешательств. Обструктивное ОПП было отмечено почти у 20% пациентов, и в большинстве случаев сопровождалось пиурией [13, 63, 72, 99]. По-видимому, уретральное воспаление (пиурия) связано с раздражением кристаллами индинавира клеток переходного эпителия мочевого тракта, что вызывает их скопление и появление в моче. Пиурия и азотемия, как правило, разрешались при отмене индинавира.

В некоторых случаях при ОПП без кристаллурии при морфологическом исследовании почечных биоптатов были обнаружены внутриканальцевые и внутриклеточные кристаллы на фоне интерстициального фиброза, атрофии канальцев и многоядерных гистиоцитов [60, 88].

При индинавир-обусловленной кристаллурии описано развитие нового синдрома, при котором отмечаются, главным образом, боли в спине и дефекты наполнения в паренхиме почек при компьютерной томографии (КТ). Кроме того, 12,5% пациентов при отсутствии видимых конкрементов жалуются на дизурию, императивное мочеиспускание и боли в поясничной области. Паренхиматозные дефекты, выявленные при КТ, обычно исчезают в течение нескольких недель после увеличения потребления жидкости вне зависимости от прекращения или продолжения приема индинавира [34, 46, 99].

В ходе ряда клинических исследований примерно у 12,4% (301/2429) пациентов, получавших индинавир в рекомендуемых дозах, был диагностирован нефролитиаз, который сопровождался характерной болью в поясничной области с гематурией (включая макрогематурию) или без нее (в диапазоне от 4,7 до 34,4%) и осложнялся развитием гидронефроза у 2,8% (7/246) пациентов. После приступов острой почечной колики у 4,9% (12/246) пациентов лечение индинавиром было прекращено. Мочевые камни, большинство из которых являлись рентгеногегативными и не обнаруживались при обычном рентгенологическом исследовании, в основном состояли из моногидрата индинавира, его метаболитов, оксалата кальция и фосфата [31, 52].

Установлено, что факторами риска нефролитиаза являлись: pH мочи $>6,0$, снижение мышечной массы тела, высокая доза индинавира, одновременное лечение бисептолом или ацикловиром, сопутствующий хронический вирусный гепатит В или С, а также влияние окружающей среды (например, теплый климат, атмосферное давление и высокая влажность).

Предположение о взаимосвязи нефролитиаза с приемом **атазанавира** возникло после публикации двух случаев, подтвержденных анализом микролитов [83, 85]. При изучении базы данных всех зарегистрированных побочных эффектов АП американские исследователи за 4-летний период выявили 30 случаев атаканавир-опосредованного нефролитиаза, из которых в 12 содержание атаканавира в камнях было подтверждено методом инфракрасной спектроскопии [20].

Нефролитиаз был выявлен у 11 из 1134 пациентов, получавших атаканавир, усиленный ритонавиром [26]. В большинстве случаев пациентам требовалась госпитализация для купирования болевого синдрома, постановки стента или чрескожной нефростомы, литотрипсии или эндоскопического хирургического вмешательства [4, 26].

Образование почечных камней, связанное с приемом нелфинавира и саквинавира, было представлено только в одном наблюдении.

Развитие нефролитолиза у ВИЧ-инфицированных пациентов может быть обусловлено и другими причинами. В одном ретроспективном обзоре только 28% пациентов с нефролитолизом, леченных индинавиром, имели камни, содержащие индинавир [83]. Показано, что факторами риска формирования камней в почках у пациентов, которые не принимали индинавир, являлись такие метаболические нарушения, как гипопцитратурия, гипероксалурия, гиперкальциурия, почечный канальцевый ацидоз, дегидратация и нефролитолиз в анамнезе [26].

Хроническая почечная недостаточность

Потенциальная коварность долгосрочных эффектов почечной токсичности антиретровирусной терапии, возможно, недооценивается у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Пропорция пациентов с ОПП, у которых не восстанавливаются базовые функции почек в течение последующих двух лет, предполагает возможность их постоянного повреждения. В многомерной модели А. Mosgroft и соавт. [81] показали, что любое использование индинавира или тенофовира было связано с увеличением вероятности ХПН вследствие кумулятивного воздействия препаратов.

С нарушением структуры и функции почек связано такое осложнение АП, как умеренная или тяжелая гипокалиемия, сохраняющаяся в течение нескольких недель. У пациентов с хроническим истощением запасов калия в организме наблюдаются такие симптомы, как никтурия, полиурия и полидипсия. Утрату способности почки концентрировать мочу рассматривают как самое распространенное функциональное нарушение. Самые ранние морфологические проявления поражения почек, индуцируемого гипокалиемией, – многочисленные вакуоли в клетках почечного эпителия, главным образом в проксимальных и дистальных извитых канальцах. Размер клубочков уменьшается вследствие склеротических процессов. Все еще существуют противоречивые мнения относительно того, действительно ли длительный или рецидивирующий дефицит калия в организме приводит к необратимому тубулоинтерстициальному фиброзу, сморщиванию и атрофии почек. С. Cirino и V. Kan [24] описали развитие гипокалиемии, обусловленной приемом тенофовира, у 40 пациентов. Факторами риска гипокалиемии являлись: одновременное применение ритонавира или диданозина, низкая мышечная масса и длительность использования тенофовира. Следует отметить, что гипокалиемия может быть глубокой и опасной для жизни. После прекращения приема тенофовира у большинства пациентов (66%) отмечается восстановление или улучшение функции почек, однако было зарегистрировано четыре случая летального исхода.

К развитию хронической болезни почек (ХБП) и соответственно к ХПН предрасполагают метаболические нарушения и АГ, возникающие при применении АП. В литературе отмечают, что при приеме ИП и НИОТ возможно развитие инсулинорезистентности, гиперлипидемии и сахарного диабета [16, 71]. Ингибиторы протеазы могут остро и обратимо подавлять инсулинзависимый транспорт глюкозы, что приводит к инсулинорезистентности и снижает толерантность к глюкозе [16]. Подобные метаболические нарушения, в свою очередь, способствуют развитию ХБП (например, диабетической нефропатии, атеросклеротическому поражению сосудов почек) [86]. Так, J. Voffa [12] описал развитие симптоматического стеноза почечных артерий у молодых пациентов с хорошо контролируемой ВИЧ-инфекцией.

Распространенность АГ среди пациентов с ВИЧ остается неизвестной. В то время как в некоторых исследованиях установлена возможная связь между ВААРТ (причастность ИП) и развитием АГ [36, 22], в других – данное предположение не было подтверждено [9, 42, 104]. При изучении побочных эффектов АП N. Friis-Moller и соавт. [36] обследовали 17 852 пациента и отметили, что более 8% из них на момент включения в исследование имели повышенное АД. При последующем назначении ВААРТ в среднем через 13,5 мес. наблюдения повышение систолического или диастолического АД на 10 мм рт. ст. и более или новые случаи АГ были зарегистрированы у 95 из 444 пациентов (21,4%). По результатам многофакторного анализа к развитию АГ предрасполагали прогрессирующее течение ВИЧ-инфекции и применение в схеме ВААРТ комбинации препаратов лопинавира и ритонавира [27].

Повреждение почек при сочетанной лекарственной терапии

Риск снижения СКФ увеличивается при одновременном применении тенофовира с диданозином или ампренавиром, с лопинавиром-ритонавиром [10]. Установлено, что атазанавир, а также комбинации атазанавир-ритонавир, дарунавир-ритонавир повышают в плазме концентрацию тенофовира на 20–37% [32, 55]. Показано также, что у пациентов, получавших сочетанную терапию тенофовиром, лопинавиром и ритонавиром, клиренс тенофовира был на 17,5% ниже по сравнению с пациентами, получавшими только тенофовир [57]. Тем не менее остается неясным, обусловлены ли эти эффекты широким применением вышеуказанной схемы терапии ВИЧ-инфекции или действительно вызваны взаимодействием препаратов.

В то же время в литературе представлены и результаты, подтверждающие безопасность применения тенофовира в сочетании с усиленными ИП. При анализе данных пациентов, длительно получавших тенофовир в сочетании с атазанавиром-ритонавиром или лопинавиром-ритонавиром, частота прерывания терапии из-за развития повреждения почек была незначительна и составила 1,3% [110]. Такая же частота (около 2%) встречалась при комбинации тенофовира с фосампренавиром и ритонавиром [65, 96].

Эффект взаимодействия между усиленными ИП и тенофовиром был тщательно проанализирован в когортном исследовании 300 амбулаторных пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших тенофовир и НИОТ или усиленный ритонавиром ИП (атазанавир или лопинавир). При анализе результатов исследования было установлено, что в течение 12 мес. во всех группах пациентов отсутствовали различия в клиренсе креатинина [58].

Некоторые исследователи полагают, что взаимодействие между тенофовиром и усиленными ритонавиром ИП обусловлено усиленной канальцевой секрецией тенофовира из-за конкуренции за один и тот же транспортный механизм [77]. Тем не менее проведенные исследования не подтверждают эту теорию [51]. Пробенецид, ингибитор органического транспортера анионов (hoat1), снижает клиренс цидофовира, уменьшая его нефротоксичность, что было показано в исследованиях на обезьянах [31]. Тенофовир и адефовир также используют данный транспортер [50], а значит, одновременное назначение пробенецида должно уменьшать токсичное влияние тенофовира на почки. Вероятно, за счет конкуренции за hoat1 в проксимальных канальцах тенофо-

вир увеличивает концентрацию диданозина в плазме на 40–60% [19, 83]. Учитывая, что эта комбинация препаратов повышает риск токсичных эффектов диданозина, ее следует использовать только у пациентов с массой тела более 60 кг и нормальной функцией почек [19].

Заключение

Фармакологический контроль ВИЧ-инфекции ВААРТ увеличил продолжительность жизни пациентов. Увеличение продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных пациентов приводит к возрастанию доли вторичных поражений почек под влиянием ВААРТ. Высокоактивная антиретровирусная терапия может оказывать прямое токсическое воздействие на почки, вызывая их острое повреждение, развитие интерстициального нефрита, кристаллической нефропатии, нефролитиаза и канальцевых нарушений. Непрямое действие ВААРТ на почки осуществляется за счет механизмов лекарственного взаимодействия. Патология почек чаще развивается на фоне одновременной терапии несколькими препаратами и не всегда связана с действием одного и того же лекарственного средства. К развитию хронической болезни почек и соответственно к ХПН предрасполагают метаболические нарушения и АГ, обусловленные применением антиретровирусных препаратов. Следовательно, мониторинг функции почек необходимо проводить у всех пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих любые АП. Следует подчеркнуть, что эффект ВААРТ при решении вопроса ее применения перевешивает потенциально возможную угрозу развития побочных нефротоксичных эффектов и никогда не является достаточно весомой причиной отказа от жизненно необходимой антиретровирусной терапии, учитывая также, что улучшение СКФ при подавлении ВИЧ-инфекции с помощью ВААРТ перекрывает негативные эффекты отдельных препаратов.

Литература

1. Клиническая фармакология: учебник для вузов / Под ред. В.Г. Кукеса. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. 1056 с.
2. Abbott K.C., Swanson S.J., Agodoa L.Y. et al. Human immunodeficiency virus infection and kidney transplantation in the era of highly active antiretroviral therapy and modern immunosuppression // *J Am Soc Nephrol*. 2004. Vol. 15. P. 1633–1639.
3. Ahmad M. Abacavir-induced reversible Fanconi syndrome with nephrogenic diabetes insipidus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome // *J Postgrad*. 2006. Vol. 52. P. 296–297.
4. Anderson P.L., Lichtenstein K.A., Gerig N.E. et al. Atazanavir-containing renal calculi in an HIV-infected patient // *AIDS* 2007. Vol. 21. P. 1060–1062.
5. Angel-Moreno-Maroto A., Suarez-Castellano L., Hernandez-Cabrera M. et al. Severe efavirenz-induced hypersensitivity syndrome (not-DRESS) with acute renal failure // *J Infect*. 2006. Vol. 52. P. e39–e40.
6. Barry M., Gibbons S., Back D. et al. Protease inhibitors in patients with HIV disease. Clinically important pharmacokinetic considerations // *Clin Pharmacokinet*. 1997. Vol. 32. P. 194–209.
7. Bellomo R. The epidemiology of acute renal failure: 1975 versus 2005 // *Curr Opin Crit Care* 2006. Vol. 12 (6). P. 557–560.
8. Benveniste O., Longuet P., Duval X. et al. Two episodes of acute renal failure, rhabdomyolysis, and severe hepatitis in an AIDS patient successively treated with ritonavir and indinavir // *Clin Infect Dis*. 1999. Vol. 28 (5). P. 1180–1181.
9. Bergersen B.M., Sandvik L., Dunlop O. et al. Prevalence of hypertension in HIV-positive patients on highly active retroviral therapy (HAART) compared with HAART-naïve and HIV-negative controls: Results from a Norwegian study of 721 patients // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003. Vol. 22. P. 731–736.
10. Berns J.S., Cohen R.M., Rudnick M.R. Antiviral agents // In: Clinical Nephrotoxins. Renal Injury from Drugs and Therapeutics, 2nd Ed., edited by DeBroe M.E., Porter G.A., Bennett W.M. et al. Dordrecht, Kluwer Academic

Publishers, 2003. P. 249–263.

11. Berns J.S., Cohen R.M., Silverman M. et al. Acute renal failure due to indinavir crystalluria and nephrolithiasis: Report of two cases // *Am J Kidney Dis*. 1997. Vol. 30. P. 558–560.
12. Boffa J. J. Stenose atheromatose de l'artere renale chez le jeune patient VIH // *Nephrol Ther*. 2007. Vol. 5. P. 303.
13. Boubaker K., Sudre P., Bally F. et al. Changes in renal function associated with indinavir // *AIDS*. 1998. Vol. 12. P. F249–254.
14. Breton G. Tubulopathy consecutive to tenofovir-containing antiretroviral therapy in two patients infected with HIV-1 // *Scand J Infect Dis*. 2004. Vol. 36. P. 527–528.
15. Brewster U.C., Perazella M.A. Acute interstitial nephritis associated with atazanavir, a new protease inhibitor // *Am J Kidney Dis*. 2004. Vol. 44. P. e81–e84.
16. Brown T.T. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study // *Arch Intern Med*. 2005. Vol. 165. P. 1179–1184.
17. Buchacz K., Young B., Baker R.K. et al. Renal function in patients receiving tenofovir with ritonavir/lopinavir or ritonavir/atazanavir in the HIV Outpatient Study (HOPS) cohort // *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006. Vol. 43. P. 626–628.
18. Castro J.G., Gutierrez L. Rhabdomyolysis with acute renal failure probably related to the interaction of atorvastatin and delavirdine // *Am J Med*. 2002. Vol. 112. P. 505.
19. Cattelan A.M., Trevenzoli M., Naso A. Severe hypertension and renal atrophy associated with indinavir // *Clin Infect Dis*. 2000. Vol. 30. P. 619–621.
20. Chan-Tack K.M., Truffa M.M., Struble K.A. et al. Atazanavir-associated nephrolithiasis: cases from the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System // *AIDS*. 2007. Vol. 21 (9). P. 1215–1218.
21. Chen S.C., Nankivell B.J., Dwyer D.E. Indinavir-induced renal failure [letter] // *AIDS*. 1998. Vol. 12. P. 440–441.
22. Chow D.C., Souza S.A., Chen R. et al. Elevated blood pressure in HIV-infected individuals receiving highly active antiretroviral therapy // *HIV Clin Trials* 2003. Vol. 4. P. 411–416.
23. Ciamboli G. Individual PKC-phosphorylation sites in organic cation transporter 1 determine substrate selectivity and transport regulation // *J Am Soc Nephrol*. 2005. Vol. 16. P. 1562–1570.
24. Cirino C.M., Kan V.L. Hypokalemia in HIV patients on tenofovir // *AIDS*. 2006. Vol. 20 (12). P. 1671–1673.
25. Coca S., Perazella M.A. Rapid communication: acute renal failure associated with tenofovir: evidence of drug-induced nephrotoxicity // *Am J Med Sci*. 2002. Vol. 324 (6). P. 342–344.
26. Couzigou C., Daudon M., Meynard J.L. et al. Urolithiasis in HIV-positive patients treated with atazanavir // *Clin Infect Dis*. 2007. Vol. 45 (8). P. 105–108.
27. Crane H.M., Van Rompaey S.E., Kitahata M.M. Antiretroviral medications associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy // *AIDS*. 2006. Vol. 20. P. 1019–1026.
28. Crane H.M. Amprenavir and didanosine are associated with declining kidney function among patients receiving tenofovir // *AIDS*. 2007. Vol. 21(11). P. 1431–1439.
29. Creput C., Gonzalez-Canali G., Hill G. et al. Renal lesions in HIV-1-positive patient treated with tenofovir // *AIDS*. 2003. Vol. 17 (6). P. 935–937.
30. Dasgupta A., Okhuysen P.C. Pharmacokinetic and other drug interactions in patients with AIDS // *Ther Drug Monit*. 2001. Vol. 23. P. 591–605.
31. Daudon M., Estepa L., Viard J.P. et al. Urinary stones in HIV-1-positive patients treated with indinavir // *Lancet* 1997. Vol. 349. P. 1294–1295.
32. Daugas E., Rougier J.P., Hill G. HAART-related nephropathies in HIV-infected patients // *Kidney Int*. 2005. Vol. 67. P. 393–403.
33. de Maat M.M., Ekhart G.C., Huitema A.D. et al. Drug interactions between antiretroviral drugs and comedicated agents // *Clin Pharmacokinet*. 2003. Vol. 42. P. 223–282.
34. Dieleman J.P., van Rossum A.M., Stricker B.C. et al. Persistent leukocyturia and loss of renal function in a prospectively monitored cohort of HIV-infected patients treated with indinavir // *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003. Vol. 32. P. 135–142.
35. Earle K.E., Seneviratne T., Shaker J. et al. Fanconi's syndrome in HIV-adults: report of three cases and literature review // *J Bone Miner Res*. 2004. Vol. 19. P. 714–721.
36. 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. Vol. 17. P. 1179–1193.
37. Gagnon R.F., Tecimer S.N., Watters A.K. et al. The natural history of leukocyturia associated with indinavir treatment in HIV+ individuals // *Am J Nephrol*. 2000. Vol. 20. P. 448–454.
38. Gagnon R.F., Tecimer S.N., Watters A.K. et al. Prospective study of urinalysis abnormalities in HIV-positive individuals treated with indinavir //

Am J Kidney Dis. 2000. Vol. 36. P. 507–515.

39. *Gallant J.E.* Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV // *N Engl J Med.* 2006. Vol. 354. P. 251–260.

40. *Gallant J.E., Parish M.A., Keruly J.C. et al.* Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment // *Clin Infect Dis.* 2005. Vol. 40 (8). P. 1194–1198.

41. *Gallant J.E., Staszewski S., Pozniak A. et al.* Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial // *JAMA* 2004. Vol. 292 (2). P. 191–201.

42. *Gazzaruso C., Bruno R., Garzaniti A. et al.* Hypertension among HIV patients: Prevalence and relationships to insulin resistance and metabolic syndrome // *J Hypertens.* 2003. Vol. 21. P. 1377–1382.

43. *Grabe D.W., Eisele G., Miller C. et al.* Indinavir-induced nephropathy // *Clin Nephrol.* 1999. Vol. 51. P. 181–183.

44. *Gupta S.K.* Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system // *AIDS Patient Care STDS* 2008. Vol. 22. P. 99–103.

45. *Gupta S.K., Eustace J.A., Winston J.A. et al.* Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America // *Clin Infect Dis.* 2005. Vol. 40 (11). P. 1559–1585.

46. *Hamm M., Wawroschek F., Rother P.* Urinary cytology changes in protease inhibitor induced urolithiasis // *J Urol.* 2000. Vol. 163. P. 1249–1250.

47. *Hammer S.M., Eron Jr J.J., Reiss P. et al.* Recommendations of the International AIDS Society – USA Panel, 2008 // *JAMA.* 2008. Vol. 300 (5). P. 555–570.

48. *Hanabusa H., Tagami H., Hataya H.* Renal atrophy associated with long-term treatment with indinavir [letter] // *N Engl J Med.* 1999. Vol. 340. P. 392–393.

49. *Harris M.* Nephrotoxicity associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients // *Expert Opin Drug Saf.* 2008. Vol. 7. P. 389–400.

50. *Herman J.S., Ives N.J., Nelson M. et al.* Incidence and risk factors for the development of indinavir-associated renal complications // *J Antimicrob Chemother.* 2001. Vol. 48. P. 355–360.

51. *Hortin G.L., King C., Miller K.D. et al.* Detection of indinavir crystals in urine: dependence on method of analysis // *Arch Pathol Lab Med.* 2000. Vol. 124. P. 246–250.

52. *Izzedine H.* Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients // *AIDS.* 2004. Vol. 18. P. 1074–1076.

53. *Izzedine H., Harris M., Perazella M. et al.* The nephrotoxic effects of HAART // *Nat Rev Nephrol.* 2009. Vol. 5. P. 573–573.

54. *Izzedine H., Hulot J.S., Vittecoq D. et al.* Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study // *Nephrol Dial Transplant.* 2005. Vol. 20 (4). P. 743–746.

55. *Izzedine H., Launay-Vacher V., Deray G.* Antiviral drug-induced nephrotoxicity // *Am J Kidney Dis.* 2005. Vol. 45. P. 804–817.

56. *Izzedine H., Launay-Vacher V., Deray G.* Fanconi syndrome associated with didanosine therapy // *AIDS.* 2005. Vol. 19. P. 844–845.

57. *Jain A.B., Venkataraman R., Eghtesad B. et al.* Effect of coadministered lopinavir and ritonavir (Kaletra) on tacrolimus blood concentration in liver transplantation patients // *Liver Transpl.* 2003. Vol. 9. P. 954–960.

58. *James C.W., Steinhilber M.C., Szabo S. et al.* Tenofovir-related nephrotoxicity: Case report and review of the literature // *Pharmacotherapy.* 2004. Vol. 24. P. 415–418.

59. *James J.S.* St John's wort warning: Do not combine with protease inhibitors, NNRTIs // *AIDS Treat News.* 2000. Vol. 337. P. 3–5.

60. *Jaradat M., Phillips C., Yum M.N. et al.* Acute tubulointerstitial nephritis attributable to indinavir therapy // *Am J Kidney Dis.* 2000. Vol. 35. P. E16.

61. *Jeffrey S. B., Kasbekar N.* Highly Active Antiretroviral Therapy and the Kidney: An Update on Antiretroviral Medications for Nephrologists // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006. Vol. 1. P. 117–129.

62. *Johnson M.A., Moore K.H., Yuen G.J. et al.* Clinical pharmacokinetics of lamivudine // *Clin Pharmacokinet.* 1999. Vol. 36. P. 41–66.

63. *Jones R.* Renal dysfunction with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy regimens is not observed more frequently: a cohort and case-control study // *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004. Vol. 37. P. 1489–1495.

64. *Joshi M.K., Liu H.H.* Acute rhabdomyolysis and renal failure in HIV-infected patients: risk factors, presentation, and pathophysiology // *AIDS Patient Care STDs.* 2000. Vol. 14. P. 541–548.

65. *Karras A., Lafaurie M., Furco A. et al.* Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus // *Clin Infect Dis.* 2003. Vol. 36 (8). P. 1070–1073.

66. *Kearney B.P., Flaherty J.F., Shah J.* Tenofovir disoproxil fumarate: Clinical pharmacology and pharmacokinetics // *Clin Pharmacokinet.* 2004. Vol. 43. P. 595–612.

67. *Knudtson E., Para M., Boswell H. et al.* Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome and renal toxicity with a nevirapine-containing regimen in a pregnant patient with human immunodeficiency virus // *Obstet Gynecol.* 2003. Vol. 101. P. 1094–1097.

68. *Kohli H.S., Bhaskaran M.C., Muthukumar T. et al.* Treatment-related acute renal failure in the elderly: a hospital-based prospective study // *Nephrol Dial Transplant.* 2000. Vol. 15 (2). P. 212–217.

69. *Kopp J.B., Falloon J., Filie A. et al.* Indinavir-associated interstitial nephritis and urothelial inflammation: Clinical and cytologic findings // *Clin Infect Dis.* 2002. Vol. 34. P. 1122–1128.

70. *Kopp J.B., Miller K.D., Mican J.A. et al.* Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir // *Ann Intern Med.* 1997. Vol. 127. P. 119–125.

71. *Koster J.C., Remedi M.S., Qiu H. et al.* HIV protease inhibitors acutely impair glucose-stimulated insulin release // *Diabetes.* 2003. Vol. 52. P. 1695–1700.

72. *Krawczyk C.S., Holmberg S.D., Moorman A.C. et al.* Factors associated with chronic renal failure in HIV-infected ambulatory patients // *AIDS.* 2004. Vol. 18. P. 2171–2178.

73. *Krishnan M., Nair R., Haas M. et al.* Acute renal failure in an HIV-positive 50-year-old man // *Am J Kidney Dis.* 2000. Vol. 36. P. 1075–1078.

74. *Kumar M.S., Sierka D.R., Damask A.M. et al.* Safety and success of kidney transplantation and concomitant immunosuppression in HIV-positive patients // *Kidney Int.* 2005. Vol. 67. P. 1622–1629.

75. *Labarga P.* Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir // *AIDS.* 2009. Vol. 23 (6). P. 689–696.

76. *Leblanc M., Kellum J.A., Gibney R.T. et al.* Risk factors for acute renal failure: inherent and modifiable risks // *Curr Opin Crit Care.* 2005. Vol. 11 (6). P. 533–536.

77. *Lin J.H., Chen I.W., Vastag K.J., Ostovic D.* pH-Dependent oral absorption of L-735,524, a potent HIV protease inhibitor, in rats and dogs // *Drug Metab Dispos.* 1995. Vol. 23. P. 730–735.

78. *Lyseng-Williamson K.A., Reynolds N.A., Plosker G.L.* Tenofovir disoproxil fumarate: A review of its use in the management of HIV infection // *Drugs.* 2005. Vol. 65. P. 413–432.

79. *Mannel M.* Drug interactions with St John's wort: Mechanisms and clinical implications // *Drug Saf.* 2004. Vol. 27. P. 773–797.

80. *Martinez F., Mommmeja-Marin H., Estepa-Maurice L. et al.* Indinavir crystal deposits associated with tubulointerstitial nephropathy // *Nephrol Dial Transplant.* 1998. Vol. 13. P. 750–753.

81. *Mocroft A.* Chronic renal failure among HIV-1-infected patients // *AIDS.* 2007. Vol. 21 (9). P. 1119–1127.

82. *Morris A.A., Baudouin S.V., Snow M.H.* Renal tubular acidosis and hypophosphataemia after treatment with nucleoside reverse transcriptase inhibitors // *AIDS.* 2001. Vol. 15. P. 140–141.

83. *Nadler R.B., Rubenstein J.N., Eggen S.E. et al.* The etiology of urolithiasis in HIV infected patients // *J Urol.* 2003. Vol. 169. P. 475–477.

84. *Nelson M.* The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years // *AIDS.* 2007. Vol. 21. P. 1273–1281.

85. *Pacanowski J., Poirier J.M., Petit I. et al.* Atazanavir urinary stones in an HIV-infected patient // *AIDS.* 2006. Vol. 20 (16). P. 2131.

86. *Palacios R.* Impact of highly active antiretroviral therapy on blood pressure in HIV-infected patients. A prospective study in a cohort of naive patients // *HIV Med.* 2006. Vol. 7. P. 10–15.

87. *Peraldi M.N.* Acute renal failure in the course of HIV infection: a single-institution retrospective study of ninety-two patients and sixty renal biopsies // *Nephrol Dial Transplant.* 1999. Vol. 14. P. 1578–1585.

88. *Perazella M.A., Kashgarian M., Cooney E.* Indinavir nephropathy in an AIDS patient with renal insufficiency and pyuria // *Clin Nephrol.* 1998. Vol. 50. P. 194–196.

89. *Peyriere H., Reynes J., Rouanet I. et al.* Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: Report of 7 cases // *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004. Vol. 35. P. 269–273.

90. *Piscitelli S.C., Burstein A.H., Chaït D. et al.* Indinavir concentrations and St John's wort // *Lancet.* 2000. Vol. 355. P. 547–548.

91. *Reiter W.J., Schon-Pernerstorfer H., Dorfinger K. et al.* Frequency of urolithiasis in individuals seropositive for human immunodeficiency virus treated with indinavir is higher than previously assumed // *J Urol.* 1999. Vol. 161. P. 1082–1084.

92. *Rho M., Perazella M.A.* Nephrotoxicity associated with antiretroviral therapy in HIV infected patients // *Curr Drug Saf.* 2007. Vol. 2. P. 147–154.

93. *Rifkin B.S., Perazella M.A.* Tenofovir-associated nephrotoxicity: Fan-

- coni syndrome and renal failure // *Am J Med.* 2004. Vol. 117 (4). P. 282–284.
94. *Roe J., Campbell L. J., Ibrahim F.* et al. HIV care and the incidence of acute renal failure // *Clin Infect Dis.* 2008. Vol. 47. P. 242–249.
95. *Roland M.E.* Solid organ transplantation in HIV-infected patients in the potent antiretroviral therapy era // *Top HIV Med.* 2004. Vol. 12. P. 73–76.
96. *Rollot F., Nazal E.M., Chauvelot-Moachon L.* et al. Tenofovir-related Fanconi syndrome with nephrogenic diabetes insipidus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: The role of lopinavir-ritonavir-didanosine // *Clin Infect Dis.* 2003. Vol. 37. P. e174–e176.
97. *Ross M.J., Klotman P.E.* Recent progress in HIV-associated nephropathy // *J Am Soc Nephrol.* 2002. Vol. 13. P. 2997–3004.
98. *Ross M.J., Klotman P.E.* HIV-associated nephropathy // *AIDS.* 2004. Vol. 18. P. 1089–1099.
99. *Sarcelletti M., Petter A., Romani N.* et al. Pyuria in patients treated with indinavir is associated with renal dysfunction // *Clin Nephrol.* 2000. Vol. 54. P. 261–270.
100. *Schaaf B., Aries S.P., Kramme E.* et al. Acute renal failure associated with tenofovir treatment in a patient with acquired immunodeficiency syndrome // *Clin Infect Dis.* 2003. Vol. 37 (3). P. e41–43.
101. *Schetz M., Dasta J., Goldstein S., Golper T.* Drug-induced acute renal failure // *Curr Opin Crit Care.* 2005. Vol. 11 (6). P. 555–565.
102. *Schrier R.W., Wang W.* Acute renal failure and sepsis // *N Engl J Med.* 2004. Vol. 351 (2). P. 159–169.
103. *Schwartz E.J., Szczech L.A., Ross M.J.* et al. Highly active antiretroviral therapy and the epidemic of HIV+ end-stage renal disease // *J Am Soc Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 2412–2420.
104. *Seaberg E.C., Munoz A., Lu M.* et al. Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003 // *AIDS.* 2005. Vol. 19. P. 953–960.
105. *Seguro A.C.* Effects of hypokalemia and hypomagnesemia on zidovudine (AZT) and didanosine (ddl) nephrotoxicity in rats // *Clin Nephrol.* 2003. Vol. 59. P. 267–272.
106. *Smith P.F., DiCenzo R., Morse G.D.* Clinical pharmacokinetics of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors // *Clin Pharmacokinet.* 2001. Vol. 40. P. 893–905.
107. *Szczech L.A., Edwards L.J., Sanders L.L.* et al. Protease inhibitors are associated with a slowed progression of HIV-related renal diseases // *Clin Nephrol.* 2002. Vol. 57. P. 336–341.
108. *Tashima K.T., Horowitz J.D., Rosen S.* Indinavir nephropathy [letter] // *N Engl J Med.* 1997. Vol. 336. P. 138–140.
109. UNAIDS. 2007 AIDS epidemic update. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization (WHO), 2007.
110. *Verhelst D., Monge M., Meynard J.L.* et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report // *Am J Kidney Dis.* 2002. Vol. 40 (6). P. 1331–1333.
111. *Vigano A., Rombola G., Barbiano di Belgioioso G.* et al. Subtle occurrence of indinavir-induced acute renal insufficiency [letter] // *AIDS.* 1998. Vol. 12. P. 954–955.
112. *Von Bargen J., Moorman A., Holmberg S.* How many pills do patients with HIV infection take? // *JAMA.* 1998. Vol. 280 (1). P. 29.
113. *Weber L., Campbell H., Gritter N.J.* Indinavir-induced nephropathy // *Tenn Med.* 1997. Vol. 90. P. 286–288.
114. *Weinberg J.M.* The cellular basis of nephrotoxicity // In: Schrier R.W., Gottschalk C.W., editors. *Diseases of the Kidney.* Boston: Little Brown, 1993. P. 1031–1237.
115. *Wyatt C.M.* Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality // *AIDS.* 2006. Vol. 20 (4). P. 561–565.
116. *Zager R.A.* Pathogenetic mechanisms in nephrotoxic acute renal failure // *Semin Nephrol.* 1997. Vol. 17. P. 3–14.
117. *Zimmermann A.E., Pizzoferrato T., Bedford J.* et al. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions // *Clin Infect Dis.* 2006. Vol. 42 (2). P. 283–290.

Получено 03.03.2010 – принято к печати 03.08.2010