

**Αντι-ιικά φάρμακα στη HIV-λοίμωξη
Νεφροτοξικότητα και χορήγηση σε ασθενείς
με νεφρική ανεπάρκεια**

Οι ασθενείς με HIV-λοίμωξη υποβάλλονται σε ποικιλία θεραπευτικών σχημάτων για την υποκείμενη νόσο τους, αλλά και για καιροσκοπικές λοιμώξεις και κακοήθειες νόσους, που τη χαρακτηρίζουν. Η εισαγωγή νέων αντιρετροϊκών φαρμάκων, όπως αναστολέων πρωτεασών (PIs) και μη νουκλεοσιδικών αναλόγων (NNRTIs), έχει αλλάξει τη φυσική ιστορία της νόσου. Παράλληλα, καθώς ο αριθμός των HIV-οροθετικών ατόμων και η διάρκεια επιβίωσης αυξάνονται, οξεία και συχνότερα εκδηλώνεται νεφρική δυσλειτουργία ποικίλης αιτιολογίας, οδηγώντας ενίοτε σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια. Η νεφρική νόσος μπορεί να είναι πρωτοπαθής, σχετιζόμενη άμεσα με τη λοίμωξη, ή δευτερογενής, απότοκος συνοδών συστηματικών νοσημάτων ή της φαρμακευτικής αγωγής. Αν και έχει συντελεστεί μεγάλη πρόοδος αναφορικά με την αναγνώριση των διαφόρων ιστολογικών τύπων της νεφρικής βλάβης, πολλά ερωτηματικά παραμένουν όσον αφορά στην παθογένειά της, που φαίνεται να είναι πολυπαραγοντική, και την ορθή θεραπευτική αντιμετώπισή της. Σύμφωνα με πρόσφατες αναφορές, τα νεότερα αντιρετροϊκά φαίνεται να παίζουν καθοριστικό ρόλο στην πρόληψη εκδήλωσης και την αντιμετώπιση ήδη εγκατασταθείσας νεφρικής νόσου. Επιπλέον, σε αντίθεση με τις ισχύουσες στο παρελθόν απόψεις για βραχύ χρόνο επιβίωσης των ασθενών με λοίμωξη και νεφρική ανεπάρκεια, τα αισιόδοξα πρόσφατα δεδομένα ενθαρρύνουν τους κλινικούς για αντιμετώπιση της ομάδας αυτής των ασθενών με «επιθετική» αγωγή, όπως ισχύει για τους ασθενείς στο σύνολό τους. Με βάση αυτά τα δεδομένα, η γνώση της τοξικότητας και της φαρμακοκινητικής των χρησιμοποιούμενων φαρμάκων είναι επιβεβλημένη. Ορισμένα από τα αντι-ιικά φάρμακα που χορηγούνται σε HIV-οροθετικούς ασθενείς απεκκρίνονται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού, κάποια, όπως τα foscarnet, adefovir, cidofovir, έχουν άμεση νεφροτοξική δράση, ενώ άλλα, όπως τα acyclovir, indinavir, μπορεί να προκαλέσουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια μέσω σχηματισμού κρυστάλλων. Στην παρούσα ανασκόπηση περιγράφεται το είδος της νεφροτοξικότητας που τα χορηγούμενα αντι-ιικά μπορούν να προκαλέσουν και η επίπτωση της νεφρικής ανεπάρκειας στις διάφορες φάσεις του μεταβολισμού τους (βιοδιαθεσιμότητα, κατανομή, μεταβολισμός, απέκκριση) και παρέχονται συστάσεις σχετικά με την τροποποίηση των δόσεων, για αποφυγή υποθεραπευτικών ή τοξικών επιπέδων.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ασθενείς με HIV-λοίμωξη αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με ένα ευρύ φάσμα φαρμάκων έναντι του ιού, αλλά και έναντι καιροσκοπικών λοιμώξεων, νεοπλασμάτων και άλλων συστηματικών νοσημάτων, που συχνά εκδηλώνονται στα πλαίσια της HIV-λοίμωξης. Η εισαγωγή, το 1995, των αναστολέων της πρωτεάσης (PIs) μείωσε

θεαματικά τη νοσηρότητα, τη θνητότητα, καθώς και την εκδήλωση καιροσκοπικών λοιμώξεων και τις εισαγωγές στα νοσοκομεία. Επίσης, η ομάδα των μη νουκλεοσιδικών αναλόγων (NNRTIs), που πιο πρόσφατα εντάχθηκαν στη θεραπευτική μας φαρέτρα, φαίνεται να αποτελεί ελκυστική εναλλακτική των PIs πρόταση στα πλαίσια της εφαρμογής συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας. Η χορήγηση συνδυασμού αγωγής τουλάχιστον 3 φαρμά-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2003, 20(4):356-383
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2003, 20(4):356-383

Ε. Σαμπατάκου

*University of Manchester,
Education and Research Centre,
Wythenshawe Hospital, UK,
Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων,
ΠΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα*

**Antiviral drugs for the treatment
of HIV-seropositive patients:
nephrotoxicity and dose
adjustments in renal insufficiency**

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αντι-ιικά φάρμακα
HIV-λοίμωξη
Νεφρική ανεπάρκεια
Νεφροτοξικότητα
Φαρμακοκινητική

*Υποβλήθηκε 15.9.2002
Εγκρίθηκε 27.9.2002*

κων, συνήθως από δύο διαφορετικές ομάδες, αποτελεί την τρέχουσα θεραπευτική στρατηγική, με αποτέλεσμα κλινικό, ιολογικό και ανοσολογικό όφελος.

Πέραν των αντιρετροϊκών, ένα ευρύ φάσμα άλλων αντι-ϊικών φαρμάκων έναντι ιογενών λοιμώξεων, που συχνά συνυπάρχουν, χαρακτηρίζουν ή και σταδιοποιούν τη HIV-λοίμωξη, όπως οι λοιμώξεις από HSV, VZV, CMV, HBV, χρησιμοποιούνται για θεραπεία ή προφύλαξη έναντι των λοιμώξεων αυτών. Η ανάπτυξη των εν λόγω φαρμάκων βασίζεται στη βαθύτερη γνώση και κατανόηση της παθογένειας των ιογενών λοιμώξεων και του τρόπου δράσης των ιών. Τα διάφορα αντι-ϊικά χαρακτηρίζονται από το μηχανισμό δράσης τους και τις ενζυμικές οδούς, στην πορεία του κύκλου πολλαπλασιασμού των ιών, στις οποίες παρεμβαίνουν. Στόχος των αντι-ϊικών φαρμάκων είναι η αναστολή του κύκλου ζωής των ιών, χωρίς ιδιαίτερη επίπτωση στα κύτταρα-ξενιστές. Αχίλλειο πτέρνα των φαρμάκων αυτών αποτελεί η ανάπτυξη αντοχής έναντι των ιών. Επίσης, παρά την προσπάθεια εκλεκτικής δράσης τους έναντι του «εισβολέα», τα περισσότερα χαρακτηρίζονται από ποικίλες ανεπιθύμητες ενέργειες, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται γαστρεντερικές διαταραχές, μυελοτοξικότητα, νευροτοξικότητα και ιδιοσυγκρασιακές αντιδράσεις. Ακόμα, παρά το γεγονός ότι, σε γενικά πλαίσια και θεωρητική βάση, τα αντι-ϊικά φάρμακα χαρακτηρίζονται από έλλειψη ή χαμηλού βαθμού νεφροτοξικότητα, κάποια από αυτά σχετίζονται με σημαντικές εκδηλώσεις νεφροτοξικότητας, που αποτελεί και την κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια αυτών. Τα περισσότερα απεκκρίνονται ως αναλλοίωτες ουσίες ή υπό μορφή μεταβολιτών μέσω της νεφρικής οδού. Κάποια, όπως τα foscarnet, cidofovir και adefovir, έχουν άμεση νεφροτοξική δράση, ενώ η acyclovir και η indinavir έμμεση, μέσω σχηματισμού κρυστάλλων και λίθων, αντίστοιχα. Το φάσμα των νεφρικών βλαβών που προκαλείται από τα αντι-ϊικά φάρμακα ποικίλλει και είναι δυνατό να αφορά σε σωληναριακή ή σπειραματική βλάβη, όπως διεξοδικά θα αναφερθεί κατωτέρω (πίν. 1).

Η κλασική εικόνα της διάμεσης νεφρίτιδας, που προκαλείται από πλήθος άλλων νεφροτοξικών φαρμάκων, δεν είναι συνήθης στα πλαίσια της νεφροτοξικότητας από αντι-ϊικά.

Παρά την αποτελεσματικότερη όμως αντιμετώπιση και βελτίωση της ποιότητας ζωής των HIV-οροθετικών ασθενών, η λοίμωξη αυτή συνεχίζει δυστυχώς να παρουσιάζει αυξημένη επίπτωση. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με την παράταση του χρόνου επιβίωσης, θα οδηγήσει σε αυξημένο αριθμό ασθενών με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία στο μέλλον.

Η νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να αποτελεί και την πρώτη εκδήλωση της HIV-λοίμωξης, κυμαινόμενη από ασυμπτωματική πρωτεϊνουρία, άγνωστης κλινικής σημασίας, έως HIVAN (HIV-associated nephropathy). Μπορεί επίσης να είναι ποικίλης αιτιολογίας, πέραν της συσχετιζόμενης με τον HIV-1, απότοκος συνυπαρχόντων συστηματικών νοσημάτων ή χορήγησης αντιρετροϊκών και πλήθους άλλων φαρμάκων. Στις νεφρικές δυσλειτουργίες, πλην της κλασικής HIVAN, περιλαμβάνονται η μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα, το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, η διάμεση νεφρίτιδα, η ραβδομύλυση, η IgA νεφροπάθεια, η μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα, που έχουν περιγραφεί σε HIV-οροθετικούς ασθενείς.¹ Σημαντική πρόοδος έχει συντελεστεί στην αναγνώριση των διαφόρων ιστολογικών τύπων νεφροπάθειας και της παθογένεσής τους.

Η συχνότητα νεφρικής δυσλειτουργίας σε HIV-λοίμωξη υπολογίζεται σε ποσοστό 30% των ασθενών, από τους οποίους 6–10% δυνητικά θα καταλήξουν σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια (ΤΣΝΑ).²

Η σαφής βελτίωση και παράταση του χρόνου επιβίωσης της ομάδας των ασθενών με HIV-λοίμωξη και συ-

Πίνακας 1. Υποκείμενοι μηχανισμοί νεφροτοξικότητας αντι-ϊικών φαρμάκων.

Φάρμακο	Εκδήλωση νεφροτοξικότητας
Acyclovir	Κρυσταλλουρία, παροδική αύξηση επιπέδων κρεατινίνης ορού, οξεία σωληναριακή νέκρωση
Foscarnet	Κενοτοπιώδης εκφύλιση σωληναριακών κυττάρων και νέκρωση, ενδοσπειραματική εναπόθεση κρυστάλλων, υπασβεστιαμία
Valacyclovir	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια με αιμολυτική αναμία και θρομβοπενία σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς
Interferon-α	Πρωτεϊνουρία, αύξηση επιπέδων κρεατινίνης ορού, σπειραματική βλάβη τύπου ελαχίστων αλλοιώσεων με υπερπλασία επιθηλιακών κυττάρων (σπάνια)
IV ανοσοσφαιρίνη	Κενοτοπιώδης εκφύλιση σωληναριακών κυττάρων, ενζυμουρία
NRTIs	Υπερουριχαιμία, οίδημα, οξεία νεφρική ανεπάρκεια (σπάνια)
Adefovir	Σωληναριακή οξέωση (εγγύς εσπειραμένον σωληναρίων)
Indinavir	Νεφρολιθίαση και ήπια αναστρέψιμη οξεία νεφρική ανεπάρκεια, σπάνια διάμεση σωληναριακή νεφρίτιδα
Cidofovir	Πρωτεϊνουρία σε έδαφος σπειραματικής βλάβης (δοσοεξαρτώμενη) Αναγέννηση και νέκρωση εγγύς εσπειραμένον σωληναρίων, εκδηλώσεις συνδρόμου Fanconi σε συνέχιση χορήγησης

υπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια, ακόμη και τελικού σταδίου, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, σε αντίθεση με τις αρχικές αναφορές δυσμενούς πρόγνωσης της δεκαετίας του 1980, θα πρέπει να οδηγήσει στην αντιμετώπιση και των ασθενών αυτών με συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή (ART), σύμφωνα με τις διεθνείς συστάσεις που ισχύουν για όλους τους HIV-οροθετικούς ασθενείς, και όχι με μονοθεραπεία. Αν και η αιτιολογία βελτίωσης και παράτασης της επιβίωσης της ομάδας αυτής των HIV-οροθετικών ασθενών είναι ασαφής αλλά πιθανόν πολυ-παραγοντική, οι αισιόδοξες αναφορές αίρουν τα ηθικά διλήμματα και ενθαρρύνουν τους κλινικούς για εφαρμογή ισχυρής αντιρετροϊκής αγωγής (HAART) και έναρξη αιμοκάθαρσης ή περιτοναϊκής κάθαρσης, καθόσον συνύπαρξη HIV-λοίμωξης και ΤΣΝΑ δεν σηματοδοτεί, σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα, βραχυπρόθεσμα θάνατο,^{3,4} όπως αρχικά είχε εκτιμηθεί. Την άποψη για εφαρμογή HAART ενθαρρύνουν και πρόσφατες αναφορές για παράταση της επιβίωσης και μείωσης του ιικού φορτίου σε στατιστικά σημαντικό βαθμό σε ασθενείς με HIV-συσχετιζόμενη νεφροπάθεια ή αιμοκαθαιρόμενους λόγω νεφρικής ανεπάρκειας άλλης αιτιολογίας, οι οποίοι έλαβαν HAART, σε σχέση με αυτούς που έλαβαν αγωγή με ένα ή δύο φάρμακα.⁵⁻⁷ Όμως, βασική προϋπόθεση για την «επιθετική» αντιμετώπιση είναι η κατανόηση της φαρμακολογικής συμπεριφοράς των χρησιμοποιούμενων φαρμάκων σε παρουσία νεφρικής ανεπάρκειας, για τροποποίηση των δόσεων με σκοπό την αποφυγή επίτευξης υποθεραπευτικών ή τοξικών επιπέδων. Καθώς η γνώση μας για την παθογένεια του ιού γίνεται βαθύτερη και διαρκώς νέα φάρμακα εμπλουτίζουν τη θεραπευτική μας φαρμάκω, η ορθή χρήση τους σε ειδικές ομάδες HIV-οροθετικών ασθενών, όπως αυτών με νεφρική δυσλειτουργία, μπορεί να συντελέσει στη βελτίωση της επιβίωσης και της ποιότητας ζωής.

Οι τρέχουσες οδηγίες για τροποποίηση δόσεων των χορηγούμενων αντι-ιικών φαρμάκων σε HIV-οροθετικούς ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, περιλαμβανομένων και αυτών με ΤΣΝΑ υπό κάθαρση, βασίζονται στην ύπαρξη περιορισμένου αριθμού μελετών. Στις περιπτώσεις όπου κλινικές και φαρμακοκινητικές μελέτες σε νεφρική ανεπάρκεια ελλείπουν ή είναι ανεπαρκείς για εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, φαρμακοκινητικές παράμετροι των φαρμάκων σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία και γνώση της χημικής τους δομής και της παθοφυσιολογίας της νεφρικής δυσλειτουργίας επιστρατεύονται για σύσταση οδηγιών. Η μείωση των δόσεων σε νεφρική ανεπάρκεια –σε αντίθεση με την ηπατική ανεπάρκεια, όπου δεν είναι διαθέσιμος σαφής δείκτης

αξιολόγησης του βαθμού έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας για τροποποίηση της δόσης των χορηγούμενων φαρμάκων– βασίζεται στην υπολογιζόμενη κάθαρση κρεατινίνης. Αξίζει, ωστόσο, να σημειωθεί ότι σε HIV-καχεξία, ευτυχώς σπάνια στις μέρες μας, η κάθαρση κρεατινίνης μπορεί να υπερεκτιμηθεί, λόγω πλασματικά χαμηλών τιμών κρεατινίνης ορού. Στην περίπτωση αυτή, η συλλογή ούρων 24ώρου για πιο ακριβή καθορισμό της κάθαρσης κρεατινίνης είναι επιβεβλημένη.

Ο καθορισμός σωστού δοσολογικού σχήματος των αντιρετροϊκών φαρμάκων είναι ιδιαίτερης σημασίας. Υποθεραπευτικές δόσεις οδηγούν σε ανάπτυξη αντοχής του ιού, όχι μόνο έναντι του χορηγούμενου φαρμάκου, αλλά και έναντι άλλων φαρμάκων της ίδιας ομάδας (διασταυρούμενη αντοχή). Επιπλέον, υψηλότερες των θεραπευτικών δόσεις πιθανόν να οδηγούν σε αυξημένη εκδήλωση τοξικότητας, αν και αυτή η συσχέτιση δεν έχει τεκμηριωθεί. Στο παρόν άρθρο γίνεται ανασκόπηση των βιβλιογραφικών δεδομένων για διαμόρφωση συστάσεων τροποποίησης δόσεων των χορηγούμενων φαρμάκων σε HIV-λοίμωξη. Αυτές αποτελούν πρώιμες συστάσεις για τα περισσότερα φάρμακα, μέχρι την οριστική εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων με βάση δεδομένα κλινικών τυχαιοποιημένων μελετών. Οι μελέτες αυτές θα πρέπει να καθορίζουν την τροποποίηση των δόσεων με βάση την έκβαση, που περιλαμβάνει ιολογικό και κλινικό αποτέλεσμα, και όχι μόνο με γνώμονα τις επιτυγχανόμενες συγκεντρώσεις των φαρμάκων.

Βασικά φαρμακολογικά χαρακτηριστικά κάθε ομάδας αντιρετροϊκών θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τον καθορισμό δοσολογικών σχημάτων σε περιπτώσεις έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα (NRTIs) είναι υδατοδιαλυτά και απεκκρίνονται, με εξαίρεση τη zidovudine και την abacavir, κυρίως μέσω της νεφρικής οδού ως αναλλοίωτη μορφή και ως εκ τούτου απαιτείται τροποποίηση δόσεων σε νεφρική ανεπάρκεια.

Σε επίπεδο μεταβολισμού, ενδοκυττάρια φωσφορυλίωση της πρόδρομης ουσίας είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την παραγωγή δραστικού φαρμάκου. Οι άλλες δύο χρησιμοποιούμενες ομάδες αντιρετροϊκών, οι PIs και τα NNRTIs, που είναι λιπόφιλες ουσίες, έχουν κοινή μεταβολική οδό (CYP ισοένζυμα του ηπατικού συστήματος P450), αλλά ο βαθμός και το είδος της επιτυγχανόμενης δραστηριότητας (επαγωγή ή αναστολή) ποικίλλει. Επειδή απεκκρίνονται κυρίως διαμέσου της ηπατικής οδού, φαίνεται ότι η τροποποίηση δόσεων σε νεφρική νόσο δεν είναι απαραίτητη.

2. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ

Κατά την εκτίμηση της φαρμακοκινητικής ενός φαρμάκου σε νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ορισμένες βασικές αρχές:

α. Οι συγκεντρώσεις των φαρμάκων στο πλάσμα σχετίζονται με το αποτέλεσμα. Η σχέση αυτή έχει τεκμηριωθεί με πλήθος μελετών για την ομάδα των ΠΙs, ενώ δεν ισχύει για τα ΝΡΤΙs, για τα οποία οι δραστικοί ενδοκυτταριοί μεταβολίτες –και όχι οι συγκεντρώσεις της πρόδρομης ουσίας στο πλάσμα– έχουν σχέση με το αντιικό αποτέλεσμα.

β. Οι επιτυχανόμενες συγκεντρώσεις με χορήγηση συγκεκριμένης δόσης φαρμάκων ποικίλλουν από άτομο σε άτομο (interindividual variability), αλλά διακυμάνσεις παρουσιάζονται και στο ίδιο άτομο σε διαφορετική χρονική στιγμή χορήγησης του ίδιου φαρμάκου (intraindividual variability).

Η αποτυχία της αντιρετροϊκής αγωγής οφείλεται κυρίως σε κακή συμμόρφωση των ασθενών, σε διάφορες αλληλεπιδράσεις με συγχωρηγούμενα φάρμακα και στη μεταξύ ασθενών διακύμανση των επιτυχανομένων συγκεντρώσεων (το τελευταίο χαρακτηρίζει κυρίως την ομάδα των ΠΙs).

Οι βασικές φαρμακοκινητικές παράμετροι (απορρόφηση, βιοδιαθεσιμότητα, όγκος κατανομής, κάθαρση) δεν είναι ανεξάρτητες αλλά αλληλοεπηρεάζονται και, επιπλέον, καθεμιά από αυτές επηρεάζεται από διάφορες φυσιολογικές μεταβλητές, οι οποίες, με τη σειρά τους, επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες⁸ (πίν. 2). Τα ως άνω καταδεικνύουν τη δυσχέρεια εκτίμησης των μεταβολών των φαρμακοκινητικών παραμέτρων σε νεφρική ανεπάρκεια σε επίπεδο μονοσήμαντων συσχετισμών.

Η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας επηρεάζει την απέκκριση άμεσα, μέσω μείωσης της νεφρικής κάθαρ-

σης, και έμμεσα, μέσω επίδρασης στον ηπατικό μεταβολισμό. Ο ηπατικός μεταβολισμός αφορά σε «χημικό μετασχηματισμό» ενός φαρμάκου σε πιο λιποδιαλυτή (για απέκκριση από τη χολή ή τα κόπρανα) ή πιο υδατοδιαλυτή μορφή (για απέκκριση από τους νεφρούς). Η νεφρική κάθαρση ενός φαρμάκου περιλαμβάνει πειραματική διήθηση, σωληναριακή απέκκριση και επαναρόφηση, καθώς και ενδοσωληναριακή αποδόμηση. Η ηπατική κάθαρση σε έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να αυξηθεί ή να μειωθεί, εξαρτώμενη από τα εμπλεκόμενα ένζυμα και τη μεταβολική διαδικασία. Επίσης, μέσω του ηπατικού «μετασχηματισμού» (φάρμακα που υπόκεινται σε μεγάλο βαθμό σε ηπατικό μεταβολισμό) μπορεί να παραχθούν μεταβολίτες που χρησιμοποιούν για την απέκκρισή τους τη νεφρική οδό.

Η προοδευτική μείωση της νεφρικής λειτουργίας επηρεάζει όλες τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους, μεταβάλλοντας την κατανομή πολλών φαρμάκων μέσω επίδρασης (α) στη βιοδιαθεσιμότητα, (β) στην πρωτεϊνοσύνδεση και (γ) στον όγκο κατανομής και τις οδούς (νεφρικές και μη) κάθαρσης.⁹⁻¹¹ Οι κυριότεροι παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για καθορισμό δοσολογικών σχημάτων σε νεφρική ανεπάρκεια διαφόρων σταδίων είναι οι οδοί απέκκρισης και ο βαθμός και το είδος της πρωτεϊνοσύνδεσης.

2.1. Πρωτεϊνοσύνδεση

Τα αντιρετροϊκά φάρμακα συνδέονται με πρωτεΐνες του πλάσματος, όπως την α1-οξεογλυκοπρωτεΐνη (α1-acid glycoprotein, AAG) και τη λευκωματίνη. Σύμφωνα με τις αρχές της φαρμακολογίας, μόνο το ελεύθερο κλάσμα ενός φαρμάκου είναι δραστικό. Σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η πρωτεϊνοσύνδεση φαρμάκων-οξέων (ΝΡΤΙs), κυρίως με λευκωματίνη, μειώνεται, επηρεάζοντας και τον όγκο κατανομής. Για φάρμακα-βάσεις, όπως οι ΠΙs, η σύνδεση γίνεται κυρίως με ΑΑG, που έχει αυξητική τάση σε ασθενείς υποβαλλόμενους

Πίνακας 2. Αίτια διακύμανσης επιπέδων φαρμάκων.

Φαρμακοκινητικές παράμετροι	Φυσιολογικές μεταβλητές	Παράγοντες που επηρεάζουν τις μεταβλητές
Απορρόφηση	Γαστρική πληρότητα, κινητικότητα	Φάρμακα, τροφή, νόσος
Βιοδιαθεσιμότητα	Δραστηριότητα εντερικής Ρ-γλυκοπρωτεΐνης	Συγκεντρώσεις λευκωματίνης, α1-οξεογλυκοπρωτεΐνης
Όγκος κατανομής	Αδέσμευτη μορφή φαρμάκου σε αίμα και ιστούς	Φάρμακα (επαγωγή, αναστολή), αλκοόλ, νόσος, γενετικοί παράγοντες
Ηπατική κάθαρση	Ενζυμική δραστηριότητα ήπατος	Φάρμακα, νόσος
Νεφρική κάθαρση	Σύστημα μεταφοράς νεφρών, νεφρική αιματική ροή	Κλάσμα εξώθησης καρδιάς, νεφρική νόσος

σε υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. Όμως, η μεταβολή του βαθμού πρωτεϊνοσύνδεσης σε σχέση με τη νεφρική ανεπάρκεια δεν αποτελεί μονοσήμαντη συσχέτιση, καθώς επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες: Η AAG είναι μια οξείας φάσης αντιδρώσα πρωτεΐνη, που παρουσιάζει διακυμάνσεις σε φλεγμονές, τραυματισμούς, λοιμώξεις, κίρρωση και ίσως κατά την εξέλιξη της HIV-λοίμωξης. Αυτή η μεταβλητότητα στις συγκεκριμένες της AAG είναι σημαντική, επειδή ευθύνεται για διακυμάνσεις της συγκέντρωσης του ελεύθερου κλάσματος φαρμάκων, που συνδέονται πρωταρχικά με την πρωτεΐνη αυτή. Γενικά, περισσότερο ευαίσθητα σε διακυμάνσεις των επιπέδων της AAG είναι φάρμακα με ποσοστό πρωτεϊνοσύνδεσης $\geq 90\%$. Επίσης, όπως στο γενικό πληθυσμό, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, που έχουν ως αποτέλεσμα αντικατάσταση στις θέσεις σύνδεσης με πρωτεΐνες πλάσματος. Παρά τη θεωρητική βάση των προαναφερθέντων, στην πράξη η συσχέτιση του βαθμού πρωτεϊνοσύνδεσης με την κατανομή ενός φαρμάκου, καθώς και τη δραστηριότητά του, είναι πολύπλοκη και ασαφής. Ο όγκος κατανομής σε νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να μεταβληθεί και, σε απουσία τροποποίησης του βαθμού πρωτεϊνοσύνδεσης, μεταβολές αυτού επηρεάζουν, με τη σειρά τους, την απέκκριση.

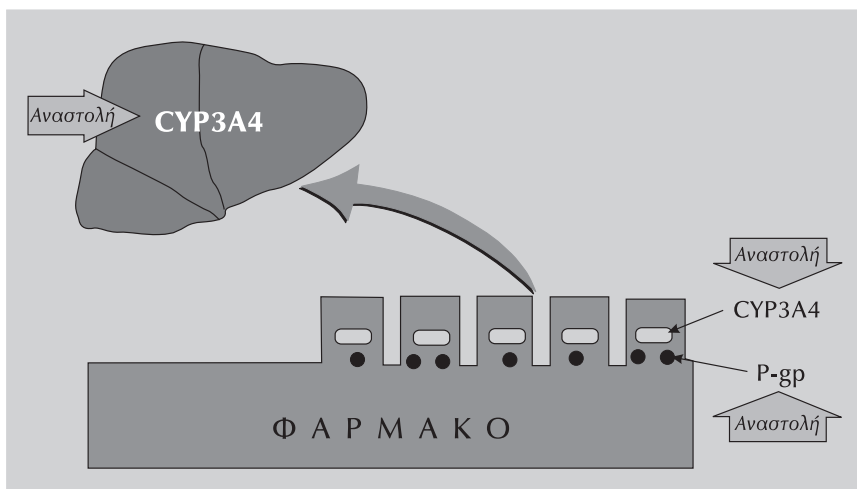
2.2. Βιοδιαθεσιμότητα

Αλλαγές στη βιοδιαθεσιμότητα είναι επίσης δύσκολο να εκτιμηθούν σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Όσον αφορά στα αντιρετροϊκά φάρμακα, ο μεταβολισμός από ισόενζυμα CYP3A4 του ενζυμικού συστήματος P450 δεν επιτυγχάνεται μόνο στο ήπαρ, αλλά σε μικρότερο βαθμό και στα επιθηλιακά κύτταρα του λεπτού εντέρου,

όπου υπάρχει και η P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) (μεταβολισμός πρώτης διόδου). Αναστολή και στα δύο προαναφερθέντα επίπεδα μεταβολισμού των φαρμάκων οδηγεί σε καλύτερη φαρμακοκινητική συμπεριφορά, αυξάνοντας τα επίπεδά τους (εικ. 1). Η P-gp υπάγεται σε ομάδα πρωτεϊνών που λειτουργούν ως αντλίες-μεταφορείς φαρμάκων (drug efflux transporters). Είναι παράγωγο του *mdr 1* γονιδίου, που συσχετίστηκε αρχικά με μηχανισμούς «αντοχής» των κυττάρων σε αντινεοπλασματικά φάρμακα και έχει γίνει αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας στο πεδίο της φαρμακοκινητικής μελέτης των αντιρετροϊκών φαρμάκων τα τελευταία δύο χρόνια.

Πολλά αντιρετροϊκά είναι υποστρώματα ή και αναστολείς P-gp και αυξημένη έκφραση P-gp έχει συσχετιστεί με ανάπτυξη αντοχής στα προαναφερθέντα φάρμακα.^{12,13} Στο έντερο, η P-gp ενδέχεται να επιτρέψει την επιστροφή του φαρμάκου στον αυλό, εμποδίζοντας την απορρόφησή του. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο τα CYP-ισόενζυμα αλληλεπιδρούν με την P-gp στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, μεταβάλλοντας τον «πρώτης διόδου» μεταβολισμό και συνεπώς τη βιοδιαθεσιμότητα των αντιρετροϊκών, είναι ασαφής. Έχει πάντως διαπιστωθεί ότι πολλά φάρμακα με συγγένεια προς το CYP3A αποτελούν ταυτόχρονα και υπόστρωμα της P-gp. Επιπλέον, σύγχρονη χορήγηση ασβεστίου ή αντιοξίνων, που συχνά χρησιμοποιούνται σε νεφρική ανεπάρκεια ως φωσφοροδεσμευτικά, οδηγεί σε μειωμένη απορρόφηση πολλών φαρμάκων. Η αύξηση του γαστρικού pH και η σύγχρονη λήψη τροφής μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα ενός φαρμάκου.

Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα, η βιοδιαθεσιμότητα δεν είναι σταθερή παράμετρος, που μπορεί να μεταβάλλεται σε συνάρτηση με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.



Εικόνα 1. Αναστολή πρώτης διόδου μεταβολισμού: Το ισόενζυμο CYP3A4 ανευρίσκεται στα εντεροκύτταρα και τα ηπατοκύτταρα. Η P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) ανευρίσκεται στη βασική μεμβράνη των κυττάρων του εντερικού επιθηλίου (Back et al. *HIV Med* 2000, 1:1-6).

γίας, αλλά αποτελεί δυναμική διαδικασία, η οποία εξαρτάται από ένα σύνολο παραγόντων στη δεδομένη στιγμή που το άτομο λαμβάνει το φάρμακο. Ειδικά για τα αντιρετροϊκά φάρμακα, η βιοδιαθεσιμότητα των NRTIs ποικίλλει από 30% (ddI) έως 65% (ZDV) και 80–85% (ddC), ενώ τα NNRTIs χαρακτηρίζονται από αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα, που κυμαίνεται από 85% (DLV) έως 90% (NVP). Οι PIs έχουν την πτωχότερη βιοδιαθεσιμότητα (NLF 20–80%, η αρχική μορφή "hard-gel" του SQV \leq 4%, ενώ το "soft gel" σκεύασμα SQV 3–4 φορές υψηλότερη).

Τέλος, επειδή η αντιρετροϊκή αγωγή αποτελεί συνδυασμένη αγωγή, συχνά με συγχορήγηση και επιπρόσθετων φαρμάκων για θεραπεία ή χημειοπροφύλαξη καιροσκοπικών λοιμώξεων και αντιμετώπιση άλλων συννοσηρών νόσων, όπως νεοπλασιών, απαιτείται η μελέτη της φαρμακοκινητικής συμπεριφοράς ενός εκάστου σε νεφρική ανεπάρκεια, όχι ως επί μονοθεραπείας, αλλά λαμβάνοντας σοβαρά υπόψη τις δυνητικές επιπτώσεις αλληλεπιδράσεων στην τροποποίηση δοσολογικών σχημάτων. Οι αλληλεπιδράσεις μπορεί να αφορούν αλλαγές στο μεταβολισμό (επαγωγή ή αναστολή), για φάρμακα με κοινό ενζυμικό υπόστρωμα μεταβολισμού, μεταβολή απορρόφησης, αντικατάσταση σε θέσεις πρωτεϊνοσύνδεσης ή αναστολή νεφρικής απέκκρισης. Το τελευταίο συμβαίνει σπάνια, καθώς λίγα φάρμακα δρουν αναστέλλοντας ή επιβραδύνοντας τη νεφρική κάθαρση άλλων. Τέτοιο φάρμακο είναι η προβενεσίδη (Benemid), που αναστέλλει τη λειτουργία των σωληναρίων, αυξάνοντας τις συγκεντρώσεις φαρμάκων στο πλάσμα και δυνητικά την τοξικότητα. Ακόμη σπανιότερα, φάρμακα επάγουν ή επιταχύνουν τη νεφρική κάθαρση άλλου φαρμάκου. Πάντως, πολλές αλληλεπιδράσεις είναι στατιστικά και όχι κλινικά σημαντικές.

Ειδικότερα σε ΤΣΝΑ, η κάθαρση μπορεί να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις των φαρμάκων στο πλάσμα μέσω (α) επίδρασης στο βαθμό απομάκρυνσης, (β) αλληλεπίδρασης με το χρησιμοποιούμενο διάλυμα κάθαρσης, (γ) επίδρασης στον όγκο κατανομής. Η απομάκρυνση καθορίζεται από το μοριακό βάρος του φαρμάκου, καθώς και από το είδος και το βαθμό πρωτεϊνοσύνδεσης. Συνήθεις τεχνικές κάθαρσης δεν απομακρύνουν επιτυχώς φάρμακα με μοριακό μέγεθος μεγαλύτερο των 500 Da. Επίσης, φάρμακα με υψηλό βαθμό πρωτεϊνοσύνδεσης επηρεάζονται πολύ λιγότερο από την κάθαρση, καθώς θεωρητικά μόνο το ελεύθερο κλάσμα αυτού είναι διαθέσιμο για κάθαρση, αν και στην πράξη φαίνεται ότι τα πράγματα είναι πιο σύνθετα. Επειδή το χρησιμοποιούμενο διάλυμα κάθαρσης είναι υδατικό, υδρόφιλα φάρμακα αποβάλλονται πιο εύκολα. Τέλος, το ποσοστό απομά-

κρυνσης ενός φαρμάκου με μεγάλο όγκο κατανομής είναι μικρό, λόγω της μεγάλης συγκέντρωσής του στους ιστούς.

Οι διαθέσιμες στην κυκλοφορία ομάδες των αντιρετροϊκών θα περιγραφούν στη συνέχεια. Επίσης, θα γίνει αναφορά σε αντι-ιικά φάρμακα έναντι ερπητοϊών, κυταρομεγαλοϊού, καθώς και άλλων συχνά χορηγούμενων σε ΗΙΥ-οροθετικούς ασθενείς, με άμεση ή έμμεση αντι-ιική δράση. Ακόμα, θα αναφερθούν οι υπάρχουσες συστάσεις για τροποποίηση δόσεων, τα κύρια φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά και οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες, περιλαμβανομένης και της νεφροτοξικότητας.

3. ΝΟΥΚΛΕΟΣΙΔΙΚΑ ΑΝΑΛΟΓΑ (NRTIs)

Τα φάρμακα της ευρέως χρησιμοποιούμενης αυτής ομάδας σπάνια, αν όχι ποτέ, προκαλούν νεφρική βλάβη. Εκτός μίας δημοσιευθείσας περίπτωσης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας σχετιζόμενης με ddI, η ομάδα αυτή των αντιρετροϊκών έχει μικρή τεκμηριωμένη νεφροτοξικότητα. Η υπερουριχαιμία από ddI (2%) είναι η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει έμμεση συσχέτιση με δυνητική εκδήλωση νεφροτοξικότητας.

Τα NRTIs αποτελούν «προφάρμακα» και, όπως προαναφέρθηκε, απαιτείται ενδοκυττάρια φωσφορυλίωση για μετατροπή τους σε τριφωσφορικό μεταβολίτη, που αποτελεί και τη δραστική μορφή του φαρμάκου. Η αντι-ιική δραστηριότητα σχετίζεται με τις ενδοκυττάρια συγκεντρώσεις του ενεργού μεταβολίτη και όχι με τη συγκέντρωση της πρόδρομης μορφής του φαρμάκου στο πλάσμα. Δυστυχώς, προς το παρόν, δεν υπάρχει ταχεία, ακριβής και χαμηλού κόστους μέθοδος για προσδιορισμό ενδοκυττάριας επιπέδων. Επιπλέον, η μέτρηση αυτή γίνεται μόνο σε επιλεγμένα κέντρα στα πλαίσια ερευνητικών μελετών και όχι σε επίπεδο ρουτίνας. Επειδή ο μεταβολισμός των NRTIs συντελείται ενδοκυττάρια, μέσω των διαφόρων κυτταρικών κινασών, ο ενδοκυττάριος $t_{1/2}$ και όχι αυτός του πλάσματος χρησιμοποιείται συχνά για τον καθορισμό δόσεων. Τα βασικά φαρμακολογικά χαρακτηριστικά της ομάδας συνοψίζονται στον πίνακα 3. Αν και δεν υπάρχουν τεκμηριωμένα δεδομένα, τα αυξημένα επίπεδα του πλάσματος πιθανόν να σχετίζονται με την εκδήλωση τοξικότητας. Τα NRTIs δεν παρουσιάζουν ιδιαίτερες αλληλεπιδράσεις με συγχρηγούμενα φάρμακα, λόγω της διαφορετικής μεταβολικής οδού που χρησιμοποιούν, έχουν συνεργική δράση με τις άλλες ομάδες αντιρετροϊκών, σχετικά υψηλή βιοδιαθεσιμότητα και χαμηλό βαθμό πρωτεϊνοσύνδεσης (πίν. 3).

Πίνακας 3. Φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά νουκλεοσιδικών αναλόγων (NRTIs).

NRTIs	$t_{1/2}$ πλάσματος (ώρες)	Βιοδιαθεσιμότητα % (per os)	$t_{1/2}$ ενδοκυττάριας (ώρες)	Ποσοστό απέκκρισης αναλλοίωτου φαρμάκου μέσω της νεφρικής οδού (%)	$t_{1/2}$ σε ΤΣΝΑ	Πρωτεϊνοσύνδεση %
ZDV	1,1	60	3	15-20	1,4	25
ddl	1,6	40	25-40	50	3,1	<5
ddC	1,2	85	3-4	75	8,5	<5
d4T	1,0	86	3-4	40	8,0	<5
3TC	3-6	86	8-12	71	22	<5
ABC	1,5	83	3,3	<2	Άγνωστος	50

ZDV: Zidovudine, ddl: Didanosine, ddC: Zalcitabine, d4T: Stavudine, 3TC: Lamivudine, ABC: Abacavir, ΤΣΝΑ: Τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια

Συστάσεις για τροποποίηση δόσεων σε νεφρική ανεπάρκεια είναι διαθέσιμες για τα φάρμακα αυτής της ομάδας. Ωστόσο, σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς οι τρέχουσες οδηγίες βασίζονται σε υπάρχουσες κλινικές μελέτες μόνο για τη zidovudine και την didanosine.

3.1. Zidovudine (ZDV)

Είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο πυριμιδίνης και αποτελεί τον παλαιότερο εκπρόσωπο της ομάδας και το πρώτο αντιρετροϊκό φάρμακο, που και σήμερα τυχάνει ευρείας εφαρμογής σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά.

Ενδείξεις χορήγησης είναι η πρόληψη κάθετης μετάδοσης, η σχετιζόμενη με τη HIV-λοίμωξη ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, η HIV-άνοια και η επαγγελματική έκθεση. Υπάρχουν επίσης αναφορές για περιορισμό της εξέλιξης της HIVAN σε ΤΣΝΑ, σε ασθενείς που ελάμβαναν ZDV. Η ανάπτυξη ανοχής και η δυνητική τοξικότητα περιορίζουν την κλινική της εφαρμογή σε ορισμένες περιπτώσεις. Η βιοδιαθεσιμότητα υπολογίζεται σε 60% (λήψη λιπαρών γευμάτων μπορεί να μειώσει την απορρόφησή της). Ο $t_{1/2}$ πλάσματος είναι 1,1 ώρες και ο ενδοκυττάριας 3 ώρες, με αντίστοιχο $t_{1/2}$ ~1,4 ώρες σε ΤΣΝΑ. Σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία, 15-20% της ZDV εκκρίνεται αναλλοίωτη με τα ούρα, ενώ 60-75% αποβάλλεται στα ούρα ως γλυκουρονίδιο (GZSV), έναν αδρανή μεταβολίτη στον οποίο μετατρέπεται η ZDV στο ήπαρ. Ο $t_{1/2}$ πλάσματος του GZSV, από 0,9 ώρες σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία, είναι 8 ώρες σε ΤΣΝΑ. Η νεφρική αποβολή γίνεται μέσω σωληναριακής απέκκρισης και πειραματικής διήθησης. Σε αντίθεση με τα άλλα φάρμακα της ομάδας, η κάθαρση της ZDV και του μεταβολίτη της δεν φαίνεται να επηρεάζεται από νεφρική δυσλειτουργία (πίν. 3).

Αν και η ZDV συνδέεται με τη λευκωματίνη του πλάσματος μόνο σε μικρό βαθμό, η επίπτωση της αιμοκά-

θαρσης στην απομάκρυνση του φαρμάκου είναι αμελητέα. Τόσο στην αιμοκάθαρση όσο και στην περιτοναϊκή κάθαρση, η ελάχιστη ποσότητα αναλλοίωτης ZDV που απομακρύνεται φαίνεται να μην απαιτεί χορήγηση επιπρόσθετης δόσης.¹⁴⁻¹⁶ Αντίθετα με την πρόδρομη ουσία, η αποβολή του GZDV σε νεφρική κάθαρση είναι αυξημένη. Η συνήθης ημερήσια δόση φαίνεται να είναι ασφαλής σε ΤΣΝΑ. Επειδή όμως ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια έχουν μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης, αυξάνεται ο κίνδυνος εκδήλωσης αναιμίας, καθόσον η ZDV παρουσιάζει ως κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια μυελοτοξικότητα. Για το λόγο αυτόν, προτείνεται τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος σε 100 mg/8ωρο.

Η ZDV και ο μεταβολίτης της δεν χαρακτηρίζονται από άμεση εκδήλωση νεφροτοξικότητας. Έχει αναφερθεί οξεία σωληναριακή νέκρωση στα πλαίσια ραβδομυόλυσης και αυξημένης CPK, αλλά η επιπλοκή αυτή είναι εξαιρετικά σπάνια.¹⁷

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν μυοπάθεια (δοσοεξαρτώμενη), πιθανόν στα πλαίσια μιτοχονδριακής τοξικότητας, αναστρέψιμη μακροκυττάρωση, αύξηση τρανσαμινασών, γαλακτική οξέωση, ηπατική στεάτωση (σπάνια), μελάγχρωση ούλων, γαστρεντερικές διαταραχές, κεφαλαλγία. Συνιστάται αποφυγή συγχορήγησης με ganciclovir, λόγω της μυελοτοξικότητας των δύο αυτών φαρμάκων.

3.2. Didanosine (ddl)

Είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο πουρίνης και χρησιμοποιείται ευρέως στη συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή. Η νεφρική της κάθαρση υπολογίζεται σε 50% της ολικής κάθαρσης. Περίπου 5-20% της χορηγούμενης δόσης αποβάλλεται με αιμοκάθαρση, ενώ η περιτοναϊκή κάθαρση φαίνεται να έχει ελάχιστη επίπτωση στην απομάκρυνσή της (πίν. 4). Κυριότερες εκδηλώσεις τοξικότη-

τας αποτελούν η περιφερική νευροπάθεια (5–12%), η οξεία παγκρεατίτιδα (1–9%), οι γαστρεντερικές διαταραχές, η ηπατίτιδα και η ηπατική στεάτωση. Δεν θεωρείται νεφροτοξικό φάρμακο. Αν και δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα συσχέτισης επιπέδων πλάσματος με εκδήλωση τοξικότητας, συστήνεται μείωση της δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια (πίν. 4). Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα είναι ανεπαρκή.¹⁸

Η ύπαρξη αργιλίου και μαγνησίου στο εμπορικό σκεύασμα μπορεί, σε παρουσία νεφρικής ανεπάρκειας, να οδηγήσει σε συσσώρευση των ανωτέρω ιόντων, με αρνητικές επιπτώσεις. Συγκεκριμένα, τα δισκία των 25 και 50 mg περιέχουν 25,3 mEq αργιλίου και 15,7 mEq μαγνησίου, ενώ αυτά των 100 και 150 mg περιέχουν 8,7 mEq μαγνησίου. Οι ποσότητες αυτές μπορεί να θεωρηθούν υπερβολικές, ειδικά όταν το φάρμακο χορηγηθεί επί μακρόν.

Για τον καθορισμό δόσεων των λοιπών NRTIs (ddC, d4T, 3TC) σε αιμοκαθαιρόμενους εφαρμόζονται γενικές φαρμακοκινητικές αρχές, ελλείψει σχετικών μελετών. Η πρωτεϊνοσύνδεση δεν φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο. Επίσης, είναι φάρμακα ιδιαίτερα υδατοδιαλυτά και κατανέμονται σε κάποιο βαθμό στους ιστούς, με όγκους κατανομής 28,4±81,2 L/kg, 0,53±0,13 L/

kg και 1,3±0,4 L/kg, για την d4T, την ddC και την 3TC, αντίστοιχα. Λόγω των ανωτέρω, καθώς και του μικρού μοριακού βάρους τους, μπορεί να θεωρηθεί ότι σημαντικό ποσοστό των τριών φαρμάκων θα απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση. Συνεπώς, η δόση των φαρμάκων αυτών θα πρέπει να χορηγείται μετά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης.

3.3. Zalcitabine (ddC)

Είναι ανάλογο πυριμιδίνης. Ποσοστό 75% της δόσης αποβάλλεται αναλλοίωτο με τα ούρα, κυρίως μέσω σωληνιακής απέκκρισης και ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου είναι 7 φορές μεγαλύτερος σε ύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας. Φαρμακοκινητικές μελέτες μετά από χορήγηση μίας δόσης ddC ενισχύουν την άποψη για τροποποίηση της δόσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <10 mL/min.¹⁹ Οι συστάσεις για τροποποίηση δόσεων συνοψίζονται στον πίνακα 4. Κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες της ddC είναι η περιφερική νευροπάθεια (17–31%), οι γαστρεντερικές διαταραχές, τα στοματικά έλκη (2–4%) και το εξάνθημα (8%). Αντένδειξη συνιστά η συγχορήγηση φαρμάκων που επίσης προκαλούν περιφερική νευροπάθεια.

Πίνακας 4. Τροποποίηση δόσεων νουκλεοσιδικών αναλόγων (NRTIs) σε νεφρική ανεπάρκεια.

NRTIs	Δόση σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl >80 mL/min)	Δόση σε ήπια νεφρική ανεπάρκεια (CrCl 50–80 mL/min)	Δόση σε μέτριο βαθμό νεφρική ανεπάρκεια (CrCl 10–50 mL/min)	Δόση σε σοβαρό βαθμό νεφρική ανεπάρκεια (CrCl <10 mL/min)	Αιμοκάθαρση	Περιτοναϊκή κάθαρση
ZDV ¹⁴⁻¹⁶	200 mg/8ωρο ή 300 mg/12ωρο	Ίδια δόση	100-200 mg/8ωρο ή 100 mg/12ωρο	100 mg/8ωρο ή 100 mg/12ωρο	Όχι Ήπια**	Όχι
ddI ^{*18}	200 mg/12ωρο ή 400 mg/24ωρο	125-150 mg/12ωρο	150 mg/24ωρο ή 125 mg/12ωρο	100 mg/12ωρο	Ήπια**	Όχι
ddC ¹⁹	0,75 mg/8ωρο	0,75 mg/12ωρο	0,75 mg/12ωρο	0,75 mg/24ωρο	Ναι** (ανεπαρκή δεδομένα)	Άγνωστο
d4T ²¹	40 mg/12ωρο (≥60 kg) 30 mg/12ωρο (<60 kg)	Ίδια δόση	20 mg/12ωρο ή 40 mg/24ωρο 30 mg/24ωρο	20 mg/24ωρο 15 mg/24ωρο	Ναι** (ανεπαρκή δεδομένα)	Άγνωστο
3TC ²³	150 mg/12ωρο	Ίδια δόση	1n δόση 150 mg, κατόπιν 100-150 mg/24ωρο	1n δόση 50-100 mg, κατόπιν 25-50 mg/24ωρο	Ναι**	Άγνωστο
ABC ²⁴	300 mg/12ωρο	Ίδια δόση	Ίδια δόση (:)**	Ίδια δόση (:)**	Ναι	

* Το σκεύασμα του ddI περιέχει ιόντα Na και Mg, που μπορεί να αθροιστούν σε ασθενείς με σοβαρό βαθμό νεφρική ανεπάρκεια

** Χορήγηση ημερήσιας δόσης μετά την αιμοκάθαρση

*** Συστήνεται χορήγηση με προσοχή, καθώς τα φαρμακοκινητικά δεδομένα είναι ελλιπή. Αποφυγή χορήγησης σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια
Όχι κάθαρση: 0-5%, Ήπια κάθαρση: 5-20%, CrCl: Κάθαρση κρεατινίνης

3.4. Stavudine (d4T)

Είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο θυμιδίνης, με εξαιρετή βιοδιαθεσιμότητα (86%) και δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής. Δεν συγχορηγείται με ZDV, λόγω ανταγωνισμού σε επίπεδο ενδοκυττάριας φωσφορυλίωσης. Απαιτείται τροποποίηση δόσεων σε μέτριου ή σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 50 mL/min), καθώς 40% της δόσης αποβάλλεται ως αναλλοίωτο φάρμακο στα ούρα.²⁰ Προς το παρόν δεν υπάρχουν δεδομένα για τη φαρμακοκινητική συμπεριφορά σε περιτοναϊκή κάθαρση, ενώ σε αιμοκάθαρση συστήνεται χορήγηση επιπρόσθετης δόσης μετά τη συνεδρία.²¹ Δεν έχει αναφερθεί νεφροτοξικότητα από stavudine.

Η περιφερική νευροπάθεια αποτελεί τη συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια (15–20%), εκδηλούμενη συνήθως εντός 2–6 μηνών από την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου και υφιέμενη με την έγκαιρη διακοπή αυτού, ενώ σπανιότερα μπορεί να παρατηρηθούν γαστρεντερικές διαταραχές, παγκρεατίτιδα ή ηπατική δυσλειτουργία.

3.5. Lamivudine (3TC)

Έχει έγκριση από το FDA για χορήγηση σε HIV-λοίμωξη, καθώς και ως μονοθεραπεία σε χρόνια HBV-λοίμωξη. Η βιοδιαθεσιμότητά της είναι 86%, ο $t_{1/2}$ πλάσματος 3–6 ώρες και ο ενδοκυττάριος $t_{1/2}$ 8–12 ώρες και 17–19 ώρες, σε HIV-1 και HBV κυτταρικές σειρές, αντίστοιχα. Η φαρμακοκινητική της είναι ίδια σε ασθενείς με HIV-1-λοίμωξη, HBV-λοίμωξη ή υγιείς εθελοντές. Απορροφάται ταχέως μετά από per os χορήγηση, με επίτευξη C_{max} μετά από 0,5–1,5 ώρες, ενώ η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (area under the curve, AUC) δεν μεταβάλλεται με τη λήψη τροφής. Έχει υψηλό όγκο κατανομής σε όλα τα βιολογικά υγρά (~1,3 L/kg μετά από ενδοφλέβια χορήγηση), ενώ η συγκέντρωσή της στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ανέρχεται στο 4–8% της αντίστοιχης του πλάσματος.²² Είναι γενικά καλά ανεκτή, με ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες, στις οποίες περιλαμβάνονται κεφαλαλγία (35%), κόπωση (27%), γαστρεντερικές διαταραχές, νευροπάθεια (12%), κατάθλιψη, λευκοπενία (7%), αναιμία (3%). Σε ποσοστό 71% αποβάλλεται αναλλοίωτη στα ούρα, κυρίως με ενεργό σωληνιακή απέκκριση και, επομένως, απαιτείται μείωση της δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια, ενώ η ηπατική ανεπάρκεια δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, περίπου 5% του πρόδρομου φαρμάκου μετατρέπεται σε αδρανή μεταβολίτη, ενώ σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια το ποσοστό αυτό, που ανιχνεύεται στα ούρα, αυξάνει. Το

φάρμακο αποβάλλεται με αιμοκάθαρση (γι' αυτό και συστήνεται χορήγηση δόσεων μετά τη συνεδρία), ενώ δεν υπάρχουν δεδομένα για τη φαρμακοκινητική του σε περιτοναϊκή κάθαρση (πίν. 4). Σε φαρμακοκινητική μελέτη 29 ατόμων (9 με φυσιολογική νεφρική λειτουργία), μετά από χορήγηση μίας δόσης φαρμάκου, υπήρξε γραμμική συσχέτιση μειωμένης νεφρικής λειτουργίας και κάθαρσης της lamivudine. Σε αιμοκάθαρση διαπιστώθηκε αποβολή του φαρμάκου σε ποσοστό 50%, όμως λόγω του υψηλού όγκου κατανομής, μετά από συνεδρία αιμοκάθαρσης 4 ωρών, η ολική έκθεση στο φάρμακο δεν επηρεάστηκε σε κλινικά σημαντικό βαθμό.²³

3.6. Abacavir

Πρόκειται για το νεότερο φάρμακο της ομάδας, πρόσφατα διαθέσιμο στην κυκλοφορία και ιδιαίτερα δραστικό για καταστολή του ιικού πολλαπλασιασμού του HIV-1. Απαιτείται, όπως και για τα υπόλοιπα φάρμακα της ομάδας αυτής, ενδοκυττάριος μεταβολισμός για σχηματισμό ενεργού τριφωσφορικού μεταβολίτη. Ο κύριος μεταβολίτης του είναι γλυκουρονίδιο. Η μεταβολική οδός δεν περιλαμβάνει το P450 ενζυμικό σύστημα.

Η βιοδιαθεσιμότητά της είναι 83%. Η σύγχρονη λήψη αλκοόλης αυξάνει τα επίπεδα κατά 41%. Ο $t_{1/2}$ πλάσματος είναι 1,5 ώρα, ενώ ο ενδοκυττάριος 3,3 ώρες. Σε ποσοστό 81% μεταβολίζεται από την αλκοολική δεϋδρογενάση και τη γλυκουρονική τρανσφεράση, με νεφρική απέκκριση των μεταβολιτών.

Πλην των ανεπιθύμητων ενεργειών που χαρακτηρίζουν όλα τα φάρμακα της ομάδας των NRTIs (γαλακτική οξέωση, στεάτωση), η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια της abacavir είναι το σύνδρομο υπερευαισθησίας (3–5%), το οποίο συνήθως εκδηλώνεται εντός των πρώτων 6 εβδομάδων (θνητότητα <0,05%). Σε εμφάνιση του συνδρόμου και επαναχορήγηση του φαρμάκου έχουν αναφερθεί θάνατοι.

Αποβάλλεται σε ποσοστό <20% μέσω της νεφρικής οδού –κυρίως με τη μορφή μεταβολιτών και μόνο κατά 1–2% ως αναλλοίωτη μορφή– και 16% με τα κόπρανα. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα για την κατανομή του φαρμάκου σε ύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας είναι πολύ περιορισμένα. Μικρός αριθμός ασθενών (5) με ποικίλου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία, περιλαμβανομένου και ενός αιμοκαθαιρομένου, εκτιμήθηκε σε σχετικά πρόσφατη φαρμακοκινητική μελέτη.²⁴ Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι προσδιορίστηκαν μετά από χορήγηση abacavir σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 2 μηνών. Σύμφωνα με τα δεδομένα

της μελέτης, η απορρόφηση, η κατανομή και η απέκκριση του φαρμάκου δεν μεταβλήθηκαν σε νεφρική ανεπάρκεια, σε σύγκριση με τις τιμές των μεταβλητών αυτών σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η C_{max} κυμάνθηκε από 2,76–4,15 mg/L και ο $t_{1/2}$ απέκκρισης από 1,31–2,67 ώρες. Κατά την αιμοκάθαρση, υπολογίστηκε αποβολή του φαρμάκου σε ποσοστό 24%, με χρήση μεμβρανών υψηλής διαπερατότητας και συνεδρία καθαρσης διάρκειας 4 ωρών. Με βάση τα ανωτέρω, δεν απαιτείται δοσολογική τροποποίηση σε ύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας, ενώ σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς μπορεί να χορηγείται ανεξάρτητα από τη συνεδρία της καθαρσης, λόγω της μικρής ποσότητας αποβολής του στο διάλυμα. Γενικά, πάντως, λόγω ανεπαρκών δεδομένων σε ΤΣΝΑ, η χορήγηση της abacavir στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, με παράλληλη μέτρηση επιπέδων πλάσματος (TDM), εφόσον αυτό είναι εφικτό.

4. ΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΚΑ ΑΝΑΛΟΓΑ

Η ομάδα αυτή έχει συσχετιστεί με νεφροτοξικότητα.

4.1. Adefovir

Για τον πρώτο εκπρόσωπο της ομάδας, την dipivoxil adefovir, είχε περιγραφεί, στη συνιστώμενη δόση για HIV-λοίμωξη, η όψιμη εμφάνιση (μετά παρέλευση χρονικού διαστήματος >48 εβδομάδων θεραπείας) περίπου στο 1/3 των ασθενών συνδρόμου Fanconi με σωληναριακή οξέωση, συνοδευόμενη συχνά από υποφωσφαταιμία και αύξηση κρεατινίνης ορού. Ενίοτε συνυπάρχουν γλυκoζουρία, πρωτεϊνουρία και μείωση διττανθρακικών ορού, αλλά τα ευρήματα αυτά δεν είναι ειδικά ούτε ευαίσθητοι δείκτες για τη διάγνωση του συνδρόμου. Αν και η αιτιολογία του συνδρόμου είναι ασαφής, πιθανόν οφείλεται σε διαταραχή του μηχανισμού οξειδωτικής φωσφορυλίωσης.²⁵ Συνήθως είναι αναστρέψιμο με διακοπή του φαρμάκου, με παραμονή ήπιας αύξησης της κρεατινίνης ορού (σπάνια >2 mg/dL). Έχει αναφερθεί εμφάνιση νεφροτοξικότητας και μετά παρέλευση 4μήνου από την έναρξη της αγωγής. Σε μελέτες που έχουν διεξαχθεί με χορήγηση της μισής από την αρχικά καθορισμένη ημερήσια δόση, διαπιστώθηκε μείωση της πιθανότητας εκδήλωσης της ως άνω τοξικότητας. Το φάρμακο δεν έχει λάβει έγκριση από το FDA για χορήγηση σε HIV-λοίμωξη. Η adefovir διαθέτει αντι-HIV/HBV/CMV δράση *in vitro* και με τη χορήγησή της έχει επιτευχθεί μείωση του HIV-RNA κατά 0,5 log.

Πρόσφατα (8ο Διεθνές Συνέδριο Πετροϊών, Φεβρουάριος 2001), έγιναν αναφορές για χορήγηση του φαρμάκου (σε δόσεις πολύ χαμηλότερες των χρησιμοποιηθεισών για HIV-λοίμωξη) έναντι ανθεκτικών στη lamivudine στελεχών ηπατίτιδας Β σε HBV/HIV-συλλοίμωξη, στα πλαίσια κλινικής μελέτης. Μετά παρέλευση 36 εβδομάδων θεραπείας, παρατηρήθηκε μείωση του ιικού φορτίου HBV κατά 4 log με χορήγηση μονοθεραπείας adefovir, χωρίς ενδείξεις νεφροτοξικότητας, που αποδείχθηκε και η Αχίλλειος πτέρνα στη βραχείας διάρκειας ζωή της για θεραπεία HIV-λοίμωξης από ανθεκτικά στελέχη. Επιπλέον, δεν υπάρχουν ενδείξεις ανθεκτικού HBV σε adefovir. Η βιοδιαθεσιμότητά της μετά από *per os* χορήγηση είναι ~12%, ενώ μετά από υποδόρια 85%. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, 98% της δόσης αποβάλλεται αναλλοίωτη στα ούρα εντός 24ώρου. Ενδοκυττάρια ενεργοποίηση ποσοστού 10% της χορηγούμενης δόσης από κυτταρικές κινάσες έχει ως αποτέλεσμα παρατεταμένη αντι-ϊική δράση, που δεν προσδιορίζεται με συμβατικές φαρμακοκινητικές μελέτες.²⁶ Αν και συστήνεται τροποποίηση δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια, δεν έχουν διενεργηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες για σαφή καθορισμό δόσεων.

4.2. Tenofovir

Η tenofovir είναι νεότερος εκπρόσωπος της ομάδας, χημικά συγγενής με την adefovir, χωρίς αναφορές νεφροτοξικότητας. Είναι δραστική έναντι HIV, SIV και HBV, με μακρό $t_{1/2}$ (17 ώρες), που καθιστά δυνατή τη χορήγησή της εφάπαξ ημερησίως. Επίσης, είναι *in vitro* δραστική έναντι στελεχών HIV ανθεκτικών σε NRTIs και adefovir. Στην παρούσα φάση, υπάρχει περιορισμένης εφαρμογής ("expanded access") χορήγηση στις ΗΠΑ. Απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς. Προσθήκη tenofovir στην τρέχουσα αντιρετροϊκή αγωγή οδήγησε σε δοσοεξαρτώμενη μείωση του ιικού φορτίου από -0,32 έως -0,72 log₁₀ cop/mL σε 2 εβδομάδες, με παραμονή στα επίπεδα αυτά έως 48 εβδομάδες. Μελέτες ασφάλειας δεν κατέδειξαν δοσοεξαρτώμενη τοξικότητα. Μόνο σε 1/189 ασθενείς διαπιστώθηκε αύξηση κρεατινίνης σε επίπεδα βαθμού I τοξικότητας. Μετά από διακοπή για 7 εβδομάδες και επανέναρξη, δεν παρατηρήθηκε επανεμφάνιση νεφρικής δυσλειτουργίας. Στην παρούσα φάση διενεργούνται μελέτες φάσης II σε προθεραπευμένους ασθενείς. Παρατηρείται δοσοεξαρτώμενη αντι-ϊική δράση, μη συσχετιζόμενη με εκδήλωση νεφρικής δυσλειτουργίας. Δεν έχουν διενεργηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες για τροποποίηση δόσεων σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

5. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΡΩΤΕΑΣΩΝ (PIs)

Αν και συνιστούν ομάδα ισχυρών αντιρετροϊκών φαρμάκων, με τεκμηριωμένο ιολογικό και κλινικό όφελος, είναι αρκετά πολύπλοκα από φαρμακολογικής άποψης και αποτελούν ελκυστικό αντικείμενο πλήθους φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών μελετών. Σε αντίθεση με τα NRTIs, μεταβολίζονται κυρίως με τα ισοένζυμα (CYP) του ενζυμικού συστήματος P450 στο ήπαρ και τα επιθηλιακά κύτταρα του γαστρεντερικού (εικ. 1). Μόνο σε μικρό ποσοστό απεκκρίνονται με τη νεφρική οδό ως πρόδρομο φάρμακο ή ως μεταβολίτες. Ωστόσο, για κάποιες PIs, όπως η nelfinavir, που χαρακτηρίζονται από την παραγωγή ενεργών μεταβολιτών, η ύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας δυνατόν να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος, αν και ελλείπουν σχετικές μελέτες για τεκμηρίωση της θεωρίας αυτής.

Χαρακτηρίζονται από μεγάλες διακυμάνσεις βιοδιαθεσιμότητας και υψηλού βαθμού πρωτεϊνοσύνδεση, με εξαίρεση την indinavir, κυρίως με α₁-οξεογλυκοπρωτεΐνη (πίν. 5). Λόγω αυξητικής τάσης του επιπέδου της πρωτεΐνης αυτής σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, υπάρχει πιθανότητα αύξησης του ποσοστού του δεσμευμένου φαρμάκου. Κατά πόσο η υψηλού βαθμού πρωτεϊνοσύνδεση των PIs έχει κλινική σημασία σε επίπεδο δραστηκότητας είναι άγνωστο.

Αν και οι PIs μεταβολίζονται κυρίως μέσω της ηπατικής οδού και εκκρίνονται με τα κόπρανα, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η ύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας μπορεί να συντελέσει στη μείωση της μη νεφρικής κάθαρσης άλλων συγχορηγούμενων φαρμάκων.

Κλινικές μελέτες φαρμακοκινητικής της ομάδας αυτής σε νεφρική ανεπάρκεια δεν είναι διαθέσιμες, πλην δύο αναφορών περιπτώσεων, με χορήγηση συνήθων δόσεων indinavir και nelfinavir σε ασθενείς με ΤΣΝΑ.

Με βάση τη μεταβολική τους οδό και τη μικρού βαθμού νεφρική τους απέκκριση, φαίνεται να μην απαιτείται τροποποίηση δόσεων σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Βασικά ερωτηματικά προκύπτουν, όσον αφορά τους ασθενείς σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση, για την τροποποίηση δόσεων συγχορηγούμενων νεφροτοξικών φαρμάκων, προς αποφυγή δυνητικής συσσώρευσης δραστηκών μεταβολιτών των PIs.

Η απομάκρυνση των PIs με την κάθαρση επηρεάζεται θεωρητικά από πολλούς παράγοντες: Ο υψηλός βαθμός πρωτεϊνοσύνδεσης μειώνει την ποσότητα του ελεύθερου διαθέσιμου φαρμάκου για αποβολή. Επίσης, επειδή το διάλυμα της κάθαρσης είναι υδατώδες, υδρόφιλα φάρμακα αποβάλλονται πιο εύκολα. Ενδεικτικά, η saquinavir παρουσιάζει μεγάλη υδατοδιαλυτότητα, η ritonavir είναι πρακτικά αδιάλυτη, ενώ η nelfinavir είναι σε μικρό βαθμό υδατοδιαλυτή. Επίσης, φάρμακα της ομάδας αυτής με υψηλό όγκο κατανομής, όπως η saquinavir, είναι λιγότερο πιθανό να απομακρύνονται με την κάθαρση. Με βάση τα προαναφερθέντα, η indinavir, λόγω του μικρότερου βαθμού μεταβολισμού και πρωτεϊνοσύνδεσης, καθώς και της υδατοδιαλυτότητάς της, θεωρητικά θα πρέπει να υφίσταται κάποιου βαθμού αποβολή μέσω κάθαρσης. Όμως, το μοριακό της βάρος (613 Da) δεν επιτρέπει την ευχερή απομάκρυνσή της μέσω του διηθήματος. Πάντως, παρά τα προαναφερθέντα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά των PIs, που είναι ενδεικτικά μη αποβολής τους με αιμοκάθαρση, ελλείπουν σχετικές μελέτες για τεκμηρίωση.

Όσον αφορά στην τοξικότητα των φαρμάκων της ομάδας αυτής, υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν την ομάδα στο σύνολό της, καθώς και εκδηλώσεις που χαρακτηρίζουν το κάθε φάρμακο ξεχωριστά. Κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια της ομάδας των PIs αποτελεί το σύνδρομο της λιποδυστροφίας, που συνίσταται σε

Πίνακας 5. Φαρμακοκινητικές παράμετροι αναστολέων πρωτεάσης (PIs).

PIs	t _{1/2} πλάσματος σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία (ώρες)	Βιοδιαθεσιμότητα % (per os)	Πρωτεϊνοσύνδεση (%)	Ποσοστό απέκκρισης αναλλοίωτου φαρμάκου με τα ούρα (%)	t _{1/2} σε ΤΣΝΑ
IND	1,5-2	65	~60	>20	Άγνωστος
RTV	3-5	Άγνωστο ^α	>99	3-5	Ίδιος
SQV	1-2	4,12 ^β	~97	1-3	Άγνωστος
NLF	3,5-5	20-80	≥98	<2	Άγνωστος
APV	7,1-10,6	89 ^γ	91-95	14	Άγνωστος
ABT/rit	5-6	80 ^δ	98-99	<3	Άγνωστος

^α Υπολογίζεται σε 60-80%. Τα επίπεδα αυξάνουν κατά 15%, όταν λαμβάνεται με γεύμα. ^β Βιοδιαθεσιμότητα: "hard gel" μορφής 4%, "soft gel" μορφής 12%.

^γ Πολύ λιπαρά γεύματα: ↓ AUC 21%. Μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς γεύμα, όχι όμως πλούσιο σε λιπαρά. ^δ Βιοδιαθεσιμότητα: 80% με σύγχρονη λήψη τροφής και 48% με άδειο στομάχι, IND: Indinavir, RTV: Ritonavir, SQV: Saquinavir, NLF: Nelfinavir, APV: Amprenavir, ABT/rit: Lopinavir/ritonavir

αισθητικές μεταβολές σώματος (ανακατανομή λίπους) και μεταβολικές διαταραχές (υπερλιπιδαιμία, αντοχή στην ινσουλίνη ή και σακχαρώδη διαβήτη), αν και το σύνδρομο αυτό, που η παθογένειά του είναι ακόμη ασαφής, έχει παρατηρηθεί και σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν φάρμακα της εν λόγω κατηγορίας. Οι PIs δεν θεωρούνται νεφροτοξικά φάρμακα.

5.1. Saquinavir

Η παλαιότερη μορφή του φαρμάκου ("hard gel" Inivirase) χαρακτηρίζεται από χαμηλού βαθμού βιοδιαθεσιμότητα (4%) σε σύγχρονη λήψη γεύματος, λόγω ταχέως πρώτης διόδου μεταβολισμού. Η νέα μορφή ("soft gel"-Fortovase), που είναι τώρα διαθέσιμη, έχει βελτιώσει τη φαρμακοκινητική αυτή παράμετρο, χωρίς να είναι σαφώς καθορισμένη (πίν. 5). Η μορφή "hard gel" χρησιμοποιείται μόνο σε συνδυασμό με ritonavir, που αναστέλλει το μεταβολισμό της saquinavir και βελτιώνει έτσι το φαρμακοκινητικό της προφίλ. Σε σύγχρονη χορήγηση ritonavir, η απορρόφηση της saquinavir δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής.

Ο $t_{1/2}$ είναι 1–2 ώρες σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ενώ είναι άγνωστος σε ΤΣΝΑ. Η saquinavir μεταβολίζεται με τα ισοένζυμα CYP3A4 εντέρου και ήπατος και στη συνέχεια οι μεταβολίτες εκκρίνονται στη χολή σε ποσοστό 96%. Μόνο 1–3% του φαρμάκου αποβάλλεται αναλλοίωτο στα ούρα και, επομένως, δεν απαιτείται τροποποίηση δόσεων σε νεφρική ανεπάρκεια (πίν. 5).

Νεφροτοξικότητα δεν έχει αναφερθεί. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες περιορίζονται σε ήπιες εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό.

5.2. Indinavir

Μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4 ισοενζύμου και απεκκρίνεται κυρίως με τα κόπρανα. Στα ούρα, απεκκρίνεται σε ποσοστό <20% ως αναλλοίωτο φάρμακο και ως μεταβολίτες. Η νεφρική όμως απέκκριση της indinavir αυξάνει έως 50% όταν συγχωρηγείται με ritonavir. Στην περίπτωση αυτή, συνιστάται μείωση δόσης με βάση τη μέτρηση των επιπέδων πλάσματος, εφόσον είναι εφικτό (therapeutic drug monitoring).

Απορροφάται σε ποσοστό 65% λαμβανόμενη με άδειο στομάχι ή ελαφρύ γεύμα. Ταυτόχρονη λήψη πλήρους γεύματος μειώνει τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα κατά 77%. Σε συγχωρήγηση όμως με ritonavir, η επίδραση της τροφής στη βιοδιαθεσιμότητά της είναι αμελητέα. Επειδή μπορεί επίσης να αναστείλει το CYP3A4,

αλληλεπιδράσεις με φάρμακα που έχουν κοινό ενζυμικό υπόστρωμα είναι αναμενόμενες.

Η νεφρολιθίαση αποτελεί τη συνηθέστερη ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου (5–15%), ιδίως σε λήψη περιορισμένης ποσότητας υγρών ή σε θερμά κλίματα. Προηγηθέν ιστορικό νεφρολιθίασης ή συγχωρήγηση acyclovir ή βιταμίνης C δεν έχουν σαφώς συσχετιστεί με αυξημένη επίπτωση λιθίασης από indinavir. Οι λίθοι αποτελούνται από κρυστάλλους φαρμάκου και ασβεστίου. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν συμπτώματα, αλλά μπορεί να είναι και ασυμπτωματικοί, με αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης ή παθολογικά ευρήματα στη μικροσκοπική ανάλυση ούρων. Η συμπτωματολογία μπορεί να συνίσταται σε ήπια οσφυαλγία με μακροσκοπική ή μικροσκοπική αιματουρία, συνήθως χωρίς υπερηχογραφικές ενδείξεις νεφρολιθίασης. Μεγαλύτερη επίπτωση νεφρολιθίασης σχετίζεται με αυξημένα C_{max} επίπεδα.²⁷

Αναστρέψιμη οξεία νεφρική ανεπάρκεια και σωληναριοδιάμεση νεφρίτιδα έχουν αναφερθεί με indinavir και με ritonavir, καθώς και με συγχωρήγηση τους.^{28–32} Ήπια νεφρική ανεπάρκεια ενίοτε παρουσιάζεται σε έδαφος λιθίασης, όμως είναι αναστρέψιμη με επαρκή ενυδάτωση και παροδική διακοπή της θεραπείας για 1–3 ημέρες. Χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, ως αναλγητικών, θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς έχει αναφερθεί δραματική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.³³ Η υδατοδιαλυτότητα της indinavir επηρεάζεται από το pH των ούρων και είναι υψηλή σε pH 3,5 (100 mg/mL), ενώ σε pH 6 είναι 100 φορές μικρότερη. Ωστόσο, η οξινποίηση των ούρων είναι δυσχερής και δυνητικά επιβλαβής.^{29,34,35} Υπάρχουν αναφορές άμεσης νεφροτοξικής δράσης με πρόκληση παρεγχυματικής βλάβης μέσω ενδοσωληναριακού σχηματισμού κρυστάλλων.^{30,34,36–39}

Επαναχορήγηση του φαρμάκου μπορεί να επιχειρηθεί μετά από προσωρινή διακοπή του και συμπτωματική αντιμετώπιση σε κωλικό νεφρού, χωρίς να αποκλείεται εκδήλωση και δεύτερου επεισοδίου. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με ήδη επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, λόγω δυνητικής κρυσταλλουρίας και νεφρολιθίασης.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν γαστρεντερικές διαταραχές, έμμεση υπερχοληρυθριναιμία, εϊσφρυσση ονύχων, παρωνυχία, θρομβοπενία, σύνδρομο λιποδυστροφίας.

Ιδιαίτερες φαρμακοκινητικές μελέτες δεν έχουν διενεργηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Σε μια μεμονωμένη αναφορά⁴⁰ περιγράφεται η ασφαλής χορή-

γηση του φαρμάκου στο σύνθετο δοσολογικό σχήμα, σε ασθενή με ΤΣΝΑ υπό αιμοκάθαρση. Η C_{max} και η AUC κυμαίνονταν σε φυσιολογικά επίπεδα, ανάλογα με αυτά ατόμων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, γεγονός ενδεικτικό της δυνατότητας χορήγησης του φαρμάκου χωρίς τροποποίηση των δόσεων. Σύμφωνα με την ίδια μελέτη, συνιστάται χορήγηση της δόσης μετά τη συνεδρία της αιμοκάθαρσης, καθώς το φάρμακο καθαίρεται.

5.3. Ritonavir

Η βιοδιαθεσιμότητα υπολογίζεται σε 60–80% (όχι σαφώς καθορισμένη). Τα επίπεδα της ritonavir αυξάνονται κατά 15% όταν λαμβάνεται παράλληλα με γεύμα. Ο $t_{1/2}$ είναι 3–5 ώρες και το φάρμακο έχει υψηλού βαθμού πρωτεϊνοσύνδεση (>99%). Απεκκρίνεται κυρίως με τα κόπρανα. Τροποποίηση δόσεων σε νεφρική ανεπάρκεια δεν απαιτείται, επειδή το ποσοστό νεφρικής κάθαρσης είναι 3–5%, προκειμένου για το αναλλοίωτο φάρμακο (11–14%, όταν συμπεριλαμβάνονται και οι μεταβολίτες του). Αν και φαρμακοκινητική μελέτη δεν είναι διαθέσιμη σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, τα χαρακτηριστικά της ritonavir συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι το φάρμακο δεν καθαίρεται.

Λόγω της ιδιότητάς της να αναστέλλει το CYP3A4, χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλες PIs για ενίσχυση ("boosting") της φαρμακοκινητικής τους. Παράλληλα, όμως, δυναμικά παρουσιάζει αλληλεπιδράσεις με πληθώρα φαρμάκων, καθώς είναι και υπόστρωμα του CYP2D6 ισοενζύμου. Προσοχή απαιτείται σε συγχρόνηση φαρμάκων, λόγω αλληλεπιδράσεων με πολλά από αυτά.

Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν σε εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό, περιτοματικές αιμωδίες ή ηπατοτοξικότητα (συχνότερη σε συγχρόνηση με άλλες PIs ή σε συλλοίμωξη HBV ή HCV). Επίσης, δυνατόν να παρατηρηθεί αύξηση του ουρικού οξέος. Έχει ιδιαίτερα ενοχοποιηθεί για την εκδήλωση συνδρόμου λιποδυστροφίας.

Αν και δεν θεωρείται νεφροτοξικό φάρμακο, εντούτοις έχει αναφερθεί επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενή με υποκείμενη νεφρική ανεπάρκεια.^{31,41–43} Επίσης, έχουν περιγραφεί περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς χωρίς υποκείμενη νεφρική νόσο. Επαναχορήγηση του φαρμάκου μετά από αποκατάσταση της νεφρικής δυσλειτουργίας είχε ως αποτέλεσμα, στις περιπτώσεις αυτές, νέα αύξηση της τιμής κρεατινίνης πλάσματος, με εκ νέου υποχώρηση των επιπέδων σε φυσιολογικά επίπεδα μετά νέα διακοπή του φαρμά-

κου. Ο μηχανισμός πρόκλησης νεφροτοξικότητας παραμένει άγνωστος. Παράλληλη συγχρόνηση άλλων νεφροτοξικών φαρμάκων μπορεί να δυσχεράνει την αιτιολογική συσχέτιση με το συγκεκριμένο φάρμακο. Επιπλέον, πέραν της χρήσης ritonavir, συνύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου για εκδήλωση νεφροτοξικότητας (έμετος, διάρροια, σήψη, χορήγηση σκιαγραφικών) έχει αναφερθεί.⁴⁴

5.4. Nelfinavir

Είναι μέτριος αναστολέας του CYP3A4. Μεταξύ των φαρμάκων της ομάδας παρουσιάζει την ιδιαιτερότητα να μεταβολίζεται από το CYP2C19, με αποτέλεσμα την παραγωγή του δραστικού μεταβολίτη M8. Σε ποσοστό λιγότερο από 2% απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα, ενώ σε ποσοστό έως και 90% ανευρίσκεται στα κόπρανα, κυρίως ως μεταβολίτης.

Δεν φαίνεται να απαιτείται τροποποίηση δόσεων σε νεφρική ανεπάρκεια, αν και δεν υπάρχουν μελέτες για τη διάθεση του μεταβολίτη M8 σε νεφρική νόσο (πίν. 6). Σε σχετικά πρόσφατη μελέτη,⁴⁵ όπου χορηγήθηκε nelfinavir στις συνήθεις δόσεις σε ασθενή με ΤΣΝΑ σε έδαφος χρόνιας πνευμονοεφρίτιδας υπό περιτοναϊκή κάθαρση, η C_{trough} ήταν ανάλογη αυτής που επιτυγχάνεται σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σύμφωνα με την ίδια μελέτη, το φάρμακο δεν ανιχνεύθηκε στο υγρό της περιτοναϊκής κάθαρσης, πιθανόν λόγω δυσχέρειας διαβατότητας της περιτοναϊκής μεμβράνης εξαιτίας του σχετικά μεγάλου μεγέθους του μορίου του και του υψηλού βαθμού πρωτεϊνοσύνδεσης.

Η χορήγηση της nelfinavir δεν έχει συσχετιστεί με νεφροτοξικότητα. Η συνθέστερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η διάρροια (10–30%).

5.5. Amprenavir

Αποτελεί νεότερο φάρμακο της ομάδας αυτής. Λόγω ηπατικού μεταβολισμού και μικρού βαθμού νεφρικής απέκκρισης (αποβάλλεται κυρίως με τα κόπρανα) φαίνεται, όπως και για τα άλλα φάρμακα της ομάδας, ότι δεν απαιτείται τροποποίηση δόσεων σε νεφρική ανεπάρκεια. Οι κύριες φαρμακοκινητικές παράμετροι της amprenavir αναφέρονται στον πίνακα 5. Το φάρμακο μεταβολίζεται στο ήπαρ σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A4, το οποίο και αναστέλλει. Οι μεταβολίτες του αποβάλλονται στα κόπρανα. Δεν είναι νεφροτοξικό φάρμακο. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν γαστρεντερικές διαταραχές, κεφαλαλγία, περιτοματικές παραισθησίες, εξάνθημα, δυναμική ηπατοτοξικότητα, λιποδυστροφία. Το διαθέ-

Πίνακας 6. Καθορισμός δόσεων των αναστολέων πρωτεάσης (PIs) σε νεφρική ανεπάρκεια.

PIs	Δόση σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl >80 mL/min)	Δόση σε ήπια νεφρική ανεπάρκεια (CrCl 50–80 mL/min)	Δόση σε μέτριου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (CrCl 10–50 mL/min)	Δόση σε σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (CrCl <10 mL/min)	Αιμοκάθαρση	Περιτοναϊκή κάθαρση
SQV	600 mg/8ωρο	Ίδια δόση ^α	Ίδια δόση ^α	Ίδια δόση ^α	Όχι ^β	Άγνωστο
RTV	600 mg/12ωρο	Ίδια δόση	Ίδια δόση	Ίδια δόση	Όχι ^β	Άγνωστο
IND	800 mg/8ωρο	Ίδια δόση ^α	Ίδια δόση ^α	Ίδια δόση ^γ	Ναι ^γ	Άγνωστο
NLF	750 mg/8ωρο ή 1250 mg/12ωρο	Ίδια δόση ^α	Ίδια δόση ^α	Ίδια δόση ^α	Όχι ^β	Όχι ^γ
APV	1200 mg/12ωρο	Ίδια δόση	Ίδια δόση	Ίδια δόση	Όχι	
ABT/rit	400/100 mg bid	Ίδια δόση	Ίδια δόση	Ίδια δόση	Όχι ^β	Άγνωστο

^α Η σύσταση στηρίζεται στον ηπατικό μεταβολισμό του φαρμάκου και όχι σε φαρμακοκινητικές ή κλινικές μελέτες

^β Όχι διαθέσιμες μελέτες. Τα φαρμακολογικά χαρακτηριστικά του φαρμάκου ενισχύουν την άποψη ότι δεν καθαίρεται

^γ Παραπομπή 45 (μεμονωμένη αναφορά), ^δ Παραπομπή 46 (μεμονωμένη αναφορά)

SQV: Saquinavir, RTV: Ritonavir, IND: Indinavir, NLF: Nelfinavir, APV: Amprenavir, ABT/rit: Lopinavir/ritonavir

σιμο στο εμπόριο διάλυμα περιέχει σημαντικές ποσότητες propylene glycol (55%), συγκριτικά με 5% στη μορφή κάψουλας του φαρμάκου και η χορήγησή του αποτελεί αντένδειξη σε παρουσία νεφρικής ή ηπατικής ανεπάρκειας, εγκυμοσύνης, καθώς και σε όσους λαμβάνουν διουρητικά ή μετρονιδαζόλη.

5.6. Kaletra (Lopinavir/Ritonavir)

Πρόκειται για δεύτερης γενιάς αντιπρωτεάση, που αποτελεί «ενσωματωμένο» συνδυασμό 2 PIs σε μορφή ενός φαρμάκου, πρόσφατα διαθέσιμου στην κυκλοφορία. Η προσθήκη μικρής δόσης ritonavir (100 mg) στον ανωτέρω συνδυασμό αυξάνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις AUC και $t_{1/2}$ της lopinavir (LPV) μέσω αναστολής των ισοενζύμων του P450 ενζυμικού συστήματος. Τα υψηλά επίπεδα πλάσματος της LPV, που επιτυγχάνονται, έχουν ως αποτέλεσμα υψηλού βαθμού καταστολή του πολλαπλασιασμού του HIV *in vitro*. Η ritonavir δρα, επομένως, ως «φαρμακοενισχυτική» της LPV, παρά ως αμιγές αντιρετροϊκό φάρμακο. Η «φαρμακοενίσχυση» με συγχορήγηση μικρών δόσεων RTV εφαρμόζεται ως τρέχουσα στρατηγική και στις παλαιότερες PIs.

Η LPV απορροφάται σε ποσοστό 80% σε σύγχρονη λήψη τροφής. Ο $t_{1/2}$ είναι 5–6 ώρες. Το Kaletra μεταβολίζεται ταχέως και σε μεγάλο βαθμό από το ήπαρ με «αυτοεπαγωγή». Είναι αναστολέας των ισοενζύμων CYP3A και σε μικρότερο βαθμό των CYP2D6. Είναι επίσης επαγωγέας του CYP και της γλυκουρονιδίωσης. Επομένως, είναι αναμενόμενη η αλληλεπίδραση με φάρμακα που μεταβολίζονται μέσω της ίδιας οδού, απαιτώντας τροποποίηση δόσεων ή αποφυγή συγχορήγησης με ορισμένα από αυτά.

Σε κλινικές μελέτες φάσης II και III, καθώς και στη βραχύχρονη εμπειρία μας στην κλινική πράξη, έχει αποδειχθεί η ισχυρή αντι-ϊική δράση του φαρμάκου και η καλή ανοχή του. Σε ποσοστό <2% έχει απαιτηθεί διακοπή του λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σε κλινικές μελέτες φάσης II, με χρόνο διαχρονικής παρακολούθησης 48 εβδομάδων. Η κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι γαστρεντερικές διαταραχές, με προεξάρχουσα τη διάρροια, τουλάχιστον μέτριου βαθμού, σε 10–20% των ασθενών. Από τις εργαστηριακές παραμέτρους έχει παρατηρηθεί αύξηση τρανσαμινασών (≥ 5 πλάσια των φυσιολογικών τιμών) σε ποσοστό 8%, αύξηση τριγλυκεριδίων (>750 mg/dL) σε 12% και αύξηση χοληστερόλης σε 14% σε χορήγησή του σε μη προθεραπευμένους ασθενείς. Η πλεονεκτική φαρμακοκινητική του το καθιστά ιδιαίτερα υποσχόμενο φάρμακο.

Καθώς η νεφρική απέκκριση του Kaletra είναι ελάχιστη (<3%), σε θεωρητική βάση τουλάχιστον, δεν απαιτείται τροποποίηση δόσεων σε έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Όμως, συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια. Αντίθετα, καθώς οι LPV και RTV μεταβολίζονται και απεκκρίνονται κυρίως από το ήπαρ, αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος αναμένονται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Ως εκ τούτου, το φάρμακο θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτριου βαθμού ηπατική ανεπάρκεια, ενώ αντένδειξη αποτελεί η χορήγησή του σε σοβαρού βαθμού ηπατική βλάβη.

Τα μόνα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε νεφρική ανεπάρκεια προέρχονται από μια σχετικά πρόσφατη αναφορά περιπτώσεων.⁴⁶ Πρόκειται για φαρμακοκινητική μελέτη σε HIV-οροθετικό ασθενή με ΤΣΝΑ υπό αιμοκά-

θαρση, μετά από θεραπεία με αμφοτερικίνη Β λόγω συστηματικής λείψμανίας. Οι C_{max} , C_{min} , AUC ήταν 14,21 mg/L, 8,83 mg/L (8 ώρες), 76,95 mg×ώρα/L (0–8 ώρες) και 15,11 mg/L, 7,86 mg/L (12 ώρες), 116,23 mg×ώρα/L (0–12 ώρες), την ημέρα της αιμοκάθαρσης και την επομένη, αντίστοιχα, ενώ οι ίδιες παράμετροι σε υγιείς εθελοντές ήταν 8–10 mg/L, 3–5 mg/L (12 ώρες) και 140–180 mg×ώρα/L (0–12 ώρες), αντίστοιχα. Η νεφρική κάθαρση της LPV ήταν 0,18 και 0,72 mL/min, σε ημέρα αιμοκάθαρσης και μη, αντίστοιχα. Τα επίπεδα στο πλάσμα ήταν 7,86 και 8,45 mg/L, πριν και μετά την αιμοκάθαρση, ενώ ο όγκος κατανομής ήταν 0,5 L/kg και η πρωτεϊνοσύνδεση 98%. Η μικρή σχετικά αύξηση των C_{max} και C_{min} του ασθενούς σε σύγκριση με τις αντίστοιχες τιμές σε υγιείς εθελοντές αποδόθηκε, από τους ερευνητές, στο γεγονός ότι οι τιμές αναφοράς σε εθελοντές αφορούν τιμές σταθερής κατάστασης («steady state»), σε αντίθεση με αυτές του ασθενούς, που ελήφθησαν μετά από χορήγηση μίας δόσης, με αποτέλεσμα σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις πλάσματος λόγω μη επίτευξης φαινομένου αυτοεπαγωγής. Αντίθετα, η τιμή της AUC ήταν ελαττωμένη. Οι λοιπές φαρμακοκινητικές παράμετροι δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ ημέρας κάθαρσης και μη, γεγονός ενδεικτικό μη επίδρασης της κάθαρσης στη φαρμακοκινητική της LPV.

Επομένως, με βάση τα ανωτέρω, η LPV φαίνεται ότι μπορεί να χορηγείται χωρίς τροποποίηση της δόσης σε ΤΣΝΑ και ανεξάρτητα από τις συνεδρίες αιμοκάθαρσης.

6. ΜΗ ΝΟΥΚΛΕΟΣΙΔΙΚΑ ΑΝΑΛΟΓΑ (NNRTIs)

Μεταβολίζονται, όπως και οι PIs, με τα ισοένζυμα του ηπατικού ενζυμικού συστήματος. Τα NNRTIs χαρακτηρίζονται από παρατεταμένο $t_{1/2}$, υψηλή βιοδιαθεσιμότητα (πίν. 7) και μικρές φαρμακοκινητικές διακυμάνσεις μεταξύ ασθενών, σε αντίθεση με τις PIs. Λόγω ηπατικού μεταβολισμού και μικρού ποσοστού απέκκρισης διά της νεφρικής οδού δεν συνιστάται τροποποίηση των δόσεων σε νεφρική ανεπάρκεια, αν και απαιτούνται κλινικές μελέτες για τεκμηρίωση των συστάσεων αυτών (πίν. 8).

6.1. Nevirapine

Μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό με CYP3A ισοένζυμα σε υδροξυλιωμένους μεταβολίτες, που εκκρίνονται πρωτίτως με τα ούρα (~90% της χορηγούμενης δόσης), επάγοντας το μεταβολισμό της, καθώς και με σύζευξη. Αν και σε ποσοστό <5% απεκκρίνεται διά της νεφρικής οδού ως αναλλοίωτο φάρμακο, οι αδρανείς μεταβολίτες της καθαίρονται κυρίως μέσω των νεφρών. Η βιοδιαθεσιμότητα είναι >90% και ο $t_{1/2}$ υπολογίζεται σε 25–30 ώρες. Λόγω του ηπατικού μεταβολισμού, στον οποίο υπόκειται σε σημαντικό βαθμό, και του υψηλού ποσοστού απέκκρισης διά της νεφρικής οδού, ανεπάρκεια των οργάνων αυτών αναμένεται να μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική συμπεριφορά του φαρμάκου. Η πρωτεϊνοσύνδεσή της είναι μέτριου βαθμού σε σχέση με τα άλλα NNRTIs (πίν. 7).

Πίνακας 7. Βασικές φαρμακοκινητικές παράμετροι μη νουκλεοσιδικών αναλόγων (NNRTIs) σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

NNRTIs	$t_{1/2}$ πλάσματος (ώρες)	Βιοδιαθεσιμότητα % (per os)	Πρωτεϊνοσύνδεση (%)	Ποσοστό απέκκρισης αναλλοίωτου με τα ούρα (%)
NVP	25–30	>90	60	<5
DLV	5,8	85	99	Ελάχιστο (5)
EFV	40–52	50	>99	Ελάχιστο (<1)

NVP: Nevirapine, DLV: Delavirdine, EFV: Efavirenz

Πίνακας 8. Καθορισμός δόσεων μη νουκλεοσιδικών αναλόγων (NNRTIs) σε νεφρική ανεπάρκεια.

NNRTIs	Δόση σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl >80 mL/min)	Δόση σε ήπια νεφρική ανεπάρκεια (CrCl 50–80 mL/min)	Δόση σε μέτριου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (CrCl 10–50 mL/min)	Δόση σε σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (CrCl <10 mL/min)	Περιτοναϊκή κάθαρση	Αιμοκάθαρση
NVP	200 mg/12ωρο	Ίδια δόση ^a	Ίδια δόση ^a	Ίδια δόση ^a	Ναι ^b	Όχι ^a
DLV	400 mg/8ωρο	Ίδια δόση ^a	Ίδια δόση ^a	Ίδια δόση ^a	Όχι ^a	Όχι ^a
EFV	600 mg/24ωρο	Ίδια δόση	Ίδια δόση	Ίδια δόση	Όχι ⁴⁸	Όχι ⁴⁷

^a Στήριζεται στα φαρμακολογικά χαρακτηριστικά του φαρμάκου και όχι σε δεδομένα φαρμακοκινητικών μελετών, ^b Μεμονωμένη αναφορά (παραπομπή 45)
NVP: Nevirapine, DLV: Delavirdine, EFV: Efavirenz

Σε σχετικά πρόσφατη αναφορά,⁴⁵ μετά από χορήγηση της nevirapine στη συνήθη δόση σε ασθενή υποβαλλόμενο σε περιτοναϊκή κάθαρση, το φάρμακο βρέθηκε στο υγρό της περιτοναϊκής κάθαρσης σε ποσοστό 50% της συγκέντρωσης του πλάσματος. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στο μικρό της μόριο και στη μέτριο βαθμού πρωτεϊνοσύνδεσή της. Οι C_{max} , C_{min} και AUC μεταξύ 0 και 12 ωρών ήταν 4,7 mg/L, 2,6 mg/L και 46,6 mg×ώρα/L, αντίστοιχα. Αντίθετα, στην αιμοκάθαρση, επειδή η nevirapine είναι λιπόφιλη, δεν φαίνεται να διαλύεται στο υδατικής σύστασης χρησιμοποιούμενο διάλυμα. Αν και οι πρώιμες συστάσεις για χορήγηση nevirapine σε νεφρική ανεπάρκεια συνοψίζονται στον πίνακα 8, απαιτείται τεκμηρίωση με φαρμακοκινητικές μελέτες, ιδιαίτερα για τη μελέτη των μεταβολιτών, που σε σημαντικό ποσοστό αποβάλλονται διά των νεφρών.

Δεν είναι νεφροτοξικό φάρμακο. Το εξάνθημα είναι η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργειά του (37%, σύμφωνα με κλινικές μελέτες).

6.2. Delavirdine

Μεταβολίζεται επίσης μέσω του ισοενζύμου CYP3A του ηπατικού ενζυμικού συστήματος P450, αναστέλλοντας το μεταβολισμό του, σε αντίθεση με τη nevirapine, που τον επάγει. Για το λόγο αυτόν, οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων συγχρηνογούμενων φαρμάκων που έχουν ως κοινό υπόστρωμα το CYP3A. Αν και 51% της συνολικής δόσης καθαίρεται μέσω των νεφρών, μόνο το 5% αποβάλλεται με τη μορφή αναλλοιώτου φαρμάκου. Η βιοδιαθεσιμότητά της υπολογίζεται σε 85%. Η σύγχρονη λήψη τροφής μειώνει την απορρόφηση έως 20%. Επίσης, σύγχρονη λήψη αντιοξίνων, ddI ή ύπαρξη γαστρικής αχλωρυδρίας μειώνουν την απορρόφηση. Συνδέεται σε ποσοστό 98–99% με πρωτεΐνες, κυρίως λευκωματίνη. Το ελεύθερο κλάσμα του φαρμάκου μπορεί να αυξηθεί σε σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια, επειδή τα επίπεδα της λευκωματίνης δυναμικά μειώνονται.

Με βάση τα προαναφερθέντα, δεν απαιτείται τροποποίηση δόσεων σε νεφρική ανεπάρκεια. Λόγω υψηλού βαθμού πρωτεϊνοσύνδεσης, αδυναμίας διαλυτότητας σε υδατικό περιβάλλον σε pH 7,4 και μοριακού μεγέθους μεγαλύτερου από το απαιτούμενο για να επιτραπεί κάθαρση, σε θεωρητικό τουλάχιστον επίπεδο δεν φαίνεται να επηρεάζεται η φαρμακοκινητική της από τις διαδικασίες αιμοκάθαρσης ή περιτοναϊκής κάθαρσης.

Δεν είναι νεφροτοξικό φάρμακο. Συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η εκδήλωση φαρμακευτικού εξαν-

θήματος (18%), λόγω του οποίου απαιτείται διακοπή του φαρμάκου σε ποσοστό 4%.

6.3. Efavirenz

Λόγω του ιδιαίτερα παρατεταμένου $t_{1/2}$ (40–52 ώρες) είναι δυνατή η χορήγηση της μία φορά ημερησίως. Μετά από μακροχρόνια λήψη 600 mg ημερησίως, η C_{max} είναι 4,1 mg/L, 2–5 ώρες από τη χορήγηση της δόσης, και η C_{trough} 1,8 mg/L. Αν και φαίνεται να προκαλεί επαγωγή του CYP3A4 *in vivo*, σε *in vitro* μελέτες αναστέλλει τα ισοένζυμα CYP2G9, 2C19, 3A4 και υπάρχουν μελέτες δείχνουν ποικίλες αλληλεπιδράσεις με την ομάδα των PIs, που χρησιμοποιούν την ίδια μεταβολική οδό και γι' αυτό απαιτείται προσοχή σε συγχρηγή τους.

Δεν είναι νεφροτοξικό φάρμακο. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν (α) διαταραχές από το κεντρικό νευρικό σύστημα (αδυναμία συγκέντρωσης, αϋπνία, εφιάλτες) σε ποσοστό έως 52%, συνήθως ήπιες, υφείμενες μετά παρέλευση 2–4 εβδομάδων, οδηγώντας σε διακοπή του φαρμάκου σε 2–5% των ασθενών, και (β) εξάνθημα (28%), συνήθως ήπιο (απαιτείται διακοπή φαρμάκου σε ποσοστό 1,7% των ασθενών). Υπερλιπιδαιμία επίσης έχει συσχετιστεί με τη χορήγηση της.

Αποβάλλεται ελάχιστα (1%) ως αναλλοίωτο φάρμακο με τα ούρα (και σε ποσοστό 14–34% ως γλυκουρονίδιο-μεταβολίτης), ενώ σε ποσοστό 16–61% αποβάλλεται με τα κόπρανα. Χαρακτηρίζεται από ελάχιστη υδατοδιαλυτότητα. Αν και τα φαρμακοκινητικά δεδομένα είναι ελλιπή, λόγω μικρού ποσοστού απέκκρισης με νεφρική κάθαρση φαίνεται να μην απαιτείται τροποποίηση δόσεων σε νεφρική ανεπάρκεια. Αυτή η άποψη ενισχύεται και από μεμονωμένες αναφορές^{47,48} φαρμακοκινητικών μελετών σε ασθενείς με ΤΣΝΑ, υποβαλλόμενους σε αιμοκάθαρση ή συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD). Στον αιμοκαθαίρομενο ασθενή, η C_{max} και η C_{trough} ήταν 2,58 mg/L και 0,65 mg/L, ενώ η AUC και ο $t_{1/2}$ 28,8 mg×ώρα/L και 10 ώρες, αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις ανέρχονταν σε 1,12 mg/L και 0,99 mg/L πριν και μετά την αιμοκάθαρση, με ρυθμό κάθαρσης 20 mL/min. Ο $t_{1/2}$ στην περίπτωση αυτή ήταν 4 φορές βραχύτερος σε σύγκριση με τον αντίστοιχο σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, πιθανόν λόγω αυτοεπαγωγής του μεταβολισμού του. Επομένως, υπάρχει πιθανότητα υποθεραπευτικών επιπέδων σε ασθενείς με ΤΣΝΑ, μετά από χορήγηση συνήθους δόσης. Επίσης, σε CAPD τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα ήταν ίδια με αυτά ατόμων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

7. ΆΛΛΑ ΑΝΤΙ-ΪΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΣΕ HIV-ΛΟΙΜΩΞΗ

7.1. Ganciclovir

Είναι συνθετικό νουκλεοσιδικό ανάλογο γουανίνης, που χρησιμοποιείται για θεραπεία και προφύλαξη από CMV-λοίμωξη, συνήθη καιροσκοπική λοίμωξη, η οποία καθορίζει και στάδιο νόσου της HIV-λοίμωξης. Χρησιμοποιείται σε ενδοφλέβια μορφή, ενώ το από του στόματος σκεύασμα έχει έγκριση από το FDA μόνο ως θεραπεία καταστολής CMV-αμφιβληστροειδοπάθειας. Είναι επίσης δραστική έναντι HSV-1, HSV-2, EBV, VZV, HHV-6 και HHV-8 (σάρκωμα Καρosi). Περίπου 10% των ασθενών που λαμβάνουν ganciclovir για διάστημα ≥ 3 μήνες θα αναπτύξουν ανθεκτικά στελέχη, ευαίσθητα σε foscarnet. Η ανάπτυξη αντοχής, μετά από χορήγησή της, περιορίζει την εφαρμογή της ganciclovir και η foscarnet χρησιμοποιείται ως εναλλακτική αγωγή στην περίπτωση αυτή. Η βιοδιαθεσιμότητα της ganciclovir σε per os χορήγηση είναι 3–5% (με σύγχρονη λήψη τροφής 6–9%). Ο $t_{1/2}$ είναι 2,5–3,8 ώρες για την ενδοφλέβια και 3–7,3 ώρες για την από του στόματος μορφή.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, περίπου 92% του φαρμάκου αποβάλλεται από τους νεφρούς ως αναλλοίωτο φάρμακο, ενώ μετά από per os χορήγηση μόνο σε ποσοστό 5%, απεκκρινόμενο κυρίως με τα κόπρανα (86%). Ο $t_{1/2}$ είναι περίπου τριπλάσιος σε βαριά νεφρική ανεπάρκεια σε σχέση με τον αντίστοιχο σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία (πίν. 8). Με βάση τα προαναφερθέντα, σε έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας απαιτείται σημαντικό βαθμό μείωση των δόσεων. Αξίζει να αναφερθεί μια μεμονωμένη περιγραφή ασθενούς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια και IgA νεφροπάθεια, που παρουσίασε ύφεση μετά από χορήγηση ganciclovir λόγω διαπιστωθείσας CMV-λοίμωξης.⁴⁹ Λόγω της αποβολής της με αιμοκάθαρση, μετά τη συνεδρία απαιτείται επιπρόσθετη δόση (πίν. 9).

Κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η μυελοτοξικότητα (κυρίως αναστρέψιμη ουδετεροπενία και θρομβοπενία). Άλλες συχνές εκδηλώσεις τοξικότητας είναι διαταραχές από το γαστρεντερικό (2%) και το κεντρικό νευρικό σύστημα (10–15%) και ηπατική δυσλειτουργία (2–3%). Διατίθεται σε ενδοφλέβια, από του στόματος και ενδοφθάλμια μορφή. Αντένδειξη αποτελεί η συγχορήγηση με άλλα μυελοτοξικά φάρμακα.

7.2. Foscarnet

Είναι μη νουκλεοσιδικό, πυροφωσφορικό ανάλογο, που δεν απαιτεί φωσφορυλίωση για αντι-ϊική δράση, σε

αντίθεση με την acyclovir. Δρα ως αναστολέας της ιικής DNA-πολυμεράσης και χρησιμοποιείται συνήθως για θεραπεία και προφύλαξη σε σοβαρές CMV-λοιμώξεις. Η ανάπτυξη αντοχής έναντι του CMV ανέρχεται σε ποσοστό 20–30% μετά από χορήγηση foscarnet επί 6–12 μήνες. Είναι επίσης δραστική έναντι HSV-1, HSV-2, EBV (τριχωτή λευκοπλακία), VZV, HHV-6, HHV-8 (συσχετιζόμενος με σάρκωμα Καρosi ερπητοϊός). Ανθεκτικά σε ganciclovir στελέχη CMV και τα περισσότερα ανθεκτικά στην acyclovir στελέχη HSV και VZV είναι ευαίσθητα σε αυτή. Επίσης, είναι δραστική έναντι του HIV *in vitro* και *in vivo*. Είναι προφανές, επομένως, το όφελος από τη χορήγησή της σε ασθενείς με AIDS, λόγω της ευρείας και ισχυρής αντι-ϊκής δράσης της.

Δεν υπόκειται σε μεταβολισμό και περίπου 80% της δόσης αποβάλλεται ως αναλλοίωτο φάρμακο από τους νεφρούς. Απορροφάται σε ποσοστό 58%, μετά από per os χορήγηση, επειδή όμως είναι πτωχά ανεκτή, χορηγείται μόνο σε ενδοφλέβια μορφή. Αξίζει να σημειωθεί ότι περίπου 20% της χορηγούμενης δόσης παραμένει στα οστά, πιθανόν λόγω της δομικής ομοιότητάς της με τον ενόργανο φωσφόρο. Αυτό οδηγεί σε πολύπλοκο μηχανισμό κατανομής του φαρμάκου, με αρχικό $t_{1/2}$ απέκκρισης περίπου 3,5 ώρες, ακολουθούμενο από παρατεταμένο τελικό $t_{1/2}$ (18–88 ώρες) καθώς το φάρμακο απελευθερώνεται από τα οστά.

Αποβάλλεται σχεδόν αποκλειστικά μέσω της νεφρικής οδού (με πειραματική διήθηση και σωληναριακή απέκκριση), με μεγάλη παράταση του $t_{1/2}$ σε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (πίν. 10). Επομένως, επιβάλλεται μεγάλη μείωση δόσεων σε έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, ενώ απαιτείται διακοπή θεραπείας σε κάθαρση κρεατινίνης < 25 mL/min. Πέραν του καθορισμού των δόσεων του φαρμάκου σε διαφόρου βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως υποδεικνύεται στον πίνακα 9, ειδικά για τη foscarnet προτείνεται υπολογισμός υπολογισμός δόσης της foscarnet με βάση την κάθαρση κρεατινίνης, όπως φαίνεται στον πίνακα 11.

Αν και βιβλιογραφικές αναφορές μεμονωμένων περιπτώσεων εισηγούνται την ασφαλή χορήγηση του φαρμάκου ακόμη και σε ΤΣΝΑ,⁵⁰ η ύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας παραμένει ισχυρή αντένδειξη χορήγησής του, καθόσον σε κλινικές μελέτες η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η προοδευτική εγκατάσταση νεφρικής ανεπάρκειας (1/3 των ασθενών).

Πάντως, σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, εφόσον κρίνεται απαραίτητη, η χορήγηση της foscarnet συστήνεται να γίνεται μετά το πέρας της συνεδρίας, καθόσον το φάρμακο καθαίρεται με αιμοκάθαρση. Επίσης, αποβάλλεται και κατά την περιτοναϊκή κάθαρση.^{51,52}

Πίνακας 9. Τροποποίηση δόσεων αντιερπητικών και έναντι CMV φαρμάκων σε νεφρική ανεπάρκεια.

Φάρμακο	Δόση σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl >80 mL/min)	Δόση σε ήπιου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (CrCl 50–80 mL/min)	Δόση σε μέτριου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (CrCl 25–50 mL/min)	Δόση σε σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (CrCl 10–25 mL/min)	Δόση σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια (CrCl <10 mL/min)	Αιμοκάθαρση	Περιτοναϊκή κάθαρση
<i>IV ganciclovir</i> Δόση εφόδου	5 mg/12ωρο	2,5 mg/kg/12ωρο	2,5 mg/kg/24ωρο	Φόρτιση με 5 mg/kg→ 1,25 mg/kg/24ωρο	Φόρτιση με 5 mg/kg→ 1,25 mg/kg/ 24ωρο/3 φορές/ εβδομάδα	Μέτρια ^δ Φόρτιση με 5 mg/kg→ 1,25 mg/kg μετά από κάθε συνεδρία	Όχι ¹
Δόση συντήρησης	5 mg/24ωρο	2,5 mg/kg/24ωρο	1,25 mg/kg/24ωρο	0,625 mg/kg/24ωρο	0,625 mg/kg /3 φορές/εβδομάδα	0,625 mg/kg μετά από κάθε συνεδρία	
<i>Per os ganciclovir</i>	1000 mg/8ωρο	1500 mg/24ωρο	1000 mg/24ωρο	500 mg/24ωρο	500 mg/3 φορές/ εβδομάδα	500 mg 3 φορές/ εβδομάδα (μετά τη συνεδρία)	
<i>Foscarnet</i> Δόση εφόδου	45-60 mg/kg/8ωρο × 2-3 εβδομάδες ή (90 mg/kg/12ωρο)	40 mg/kg/12ωρο έως 45 mg/kg/8ωρο	50 mg/kg/24ωρο έως 40 mg/kg/12ωρο	Συνιστάται διακοπή θεραπείας (σε χορήγηση 40 mg/12ωρο)	Διακοπή θεραπείας (σε χορήγηση: 60 mg/24ωρο)	Μέτρια κάθαρση ^δ 45-60 mg/kg/24ωρο μετά από κάθε συνεδρία	Μέτρια κάθαρση ^δ 60 mg/kg κάθε 48-72 ώρες
Δόση συντήρησης	70-90 mg/kg/24ωρο	80 mg/kg/48ωρο έως 70 mg/kg/24ωρο	50-80mg/kg/48ωρο	Διακοπή θεραπείας	Διακοπή θεραπείας	45-60 mg/kg μετά από κάθε συνεδρία	60 mg/kg κάθε 48-72 ώρες
<i>Cidofovir</i> Δόση εφόδου	5 mg/kg/εβδομάδα για 2 εβδομάδες	2,5-4 mg/kg/εβδομάδα	Δεν συνιστάται ^δ	Δεν συνιστάται ^δ	Δεν συνιστάται ^δ	Μέτρια ^δ Άγνωστο	Όχι ^α Άγνωστο
Δόση συντήρησης	5 mg/kg/2 εβδομάδες	2,5-4 mg/kg/2 εβδομάδες	Δεν συνιστάται ^α	Δεν συνιστάται ^α	Δεν συνιστάται ^α	—	—
<i>IV acyclovir</i>	5 mg/kg/8ωρο	5 mg/kg/8ωρο	5 mg/kg/12-24 ώρες	5 mg/kg/12-24 ώρες	2,5 mg/kg/24ωρο	Καθαίρεται ^γ	Όχι διαθέσιμα δεδομένα
<i>Per os acyclovir</i>	200-800 mg/4-6 ώρες	200-800 mg/6-8 ώρες	200-800 mg/8-12 ώρες	200-800 mg/12-24 ώρες	200-400 mg/24ωρο	Καθαίρεται ^γ Συνήθης δόση μετά από κάθε συνεδρία	
<i>Famciclovir</i>	500 mg/8ωρο	500 mg/8ωρο	250-500 mg/12-48 ώρες	250-500 mg/12-48 ώρες	250 mg/48ωρο	Μετά τη συνεδρία 250 mg	Όχι διαθέσιμα δεδομένα
<i>Valacyclovir</i>	1 g/8ωρο	1 g/8ωρο	1 g/12-24 ώρες	1 g/12-24 ώρες	0,5 g/24ωρο	Χορήγηση μετά τη συνεδρία	Χορήγηση δόσης όπως σε CrCl <10 mL/min

^α 0-5% κάθαρση, ^β 20-50% κάθαρση, ^γ 50-100% κάθαρση, ^δ Σε περίπτωση που χορηγηθεί, η προτεινόμενη δόση είναι 0,5-2 mg/kg/εβδομάδα, ^ε Σε περίπτωση που χορηγηθεί, η προτεινόμενη δόση είναι 0,5 mg/kg/εβδομάδα, ^{στ} Σε περίπτωση που χορηγηθεί, η συνιστώμενη δόση είναι 0,5-2 mg/kg/2 εβδομάδες, ^ζ Σε περίπτωση που χορηγηθεί, η συνιστώμενη δόση είναι 0,5 mg/kg/2 εβδομάδες

Πίνακας 10. Βασικά φαρμακολογικά χαρακτηριστικά αντιερπητικών και έναντι CMV φαρμάκων.

Φάρμακο	t _{1/2} σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία (ώρες)	t _{1/2} σε ΤΣΝΑ (ώρες)	Ποσοστό % δόσης φαρμάκου αποβαλλόμενου αναλλοίωτου με τα ούρα
IV ganciclovir	3,8	11	92
Per os ganciclovir	5,0	16	92
Foscarnet	3,5 ώρες (αρχικός) 18-88 ώρες (τελικός)	~100	80-90
Cidofovir	2,5	30	80-100
Acyclovir	2,1-3,8	20	70-90
Famciclovir	1,6-2,9	10-22	
Valacyclovir	2,5	3,3	

IV: Ενδοφλέβια, ΤΣΝΑ: Τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια

Πίνακας 11. Υπολογισμός χορηγούμενης δόσης foscarnet ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία.

	Φυσιολογική κάθαρση κρεατινίνης	>1,4 mL/min/ kg	>1,0–1,4 mL/min/ kg	>0,8–1,0 mL/min/ kg	>0,6–0,8 mL/min/ kg	>0,5–0,6 mL/min/ kg	>0,4–0,5 mL/min/ kg	<0,4 mL/min/ kg
Δόση εφόδου	60 mg/kg/8ωρο × 2–3 εβδομάδες	60 mg/ 8ωρο	45 mg/ 8ωρο	50 mg/ 12ωρο	40 mg/ 12ωρο	60 mg/ 24ωρο	50 mg/ 24ωρο	Δεν χορηγείται
Δόση συντήρησης	90–120 mg/kg/24ωρο	120mg/ 24ωρο	90 mg/ 24ωρο	65 mg/ 24ωρο	105 mg/ 48ωρο	80 mg/ 48ωρο	65 mg/ 48ωρο	Δεν χορηγείται

Η νεφροτοξικότητά της είναι δοσοεξαρτώμενη. Περίπου 37% των ασθενών που λαμβάνουν foscarnet για CMV-αμφιβληστροειδοπάθεια παρουσιάζουν νεφρική βλάβη, με επίπεδα κρεατινίνης πλάσματος ≥ 2 mg/dL, κυρίως κατά τη δεύτερη εβδομάδα της αγωγής, που είναι συνήθως αναστρέψιμη εντός εβδομάδας με τη διακοπή του φαρμάκου (αν και τα επίπεδα κρεατινίνης μπορεί να παραμείνουν υψηλά για αρκετούς μήνες). Αρχικές μελέτες καταδεικνύουν ότι προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια αυξάνει τον κίνδυνο νεφρικής επιβάρυνσης. Σε ασθενείς με HIVAN μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, με σωληναριοδιάμεση βλάβη και νέκρωση των κυττάρων των εγγύς σωληναρίων και σχηματισμό κρυστάλλων στα τριχοειδή των σπειραμάτων.^{52,53} Μείωση του ενδαγγειακού όγκου αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Γι' αυτό, επιβάλλεται επαρκής ενυδάτωση πριν από τη χορήγηση του φαρμάκου. Η σωληναριακή βλάβη φαίνεται να είναι ο βασικός μηχανισμός της νεφροτοξικότητας. Νεκροτομικές σειρές από νεφρικό ιστό ασθενών, στους οποίους είχε χορηγηθεί foscarnet, παρουσίασαν ποικίλου βαθμού κενотоπιώδη εκφύλιση, αυτοφαγοκυττάρωση και νέκρωση επιθηλιακών κυττάρων εγγύς σωληναρίων, συχνά με συνοδές αλλοιώσεις διάμεσης νεφρίτιδας.⁵⁴ Επίσης, σχηματισμός κρυστάλλων στα τριχοειδή των σπειραμάτων, όπως προαναφέρθηκε, μπορεί να συμβάλλει στη συσχετιζόμενη με το φάρμακο νεφρική ανεπάρκεια. Αντένδειξη αποτελεί η συγχορήγηση αμφοτερικίνης Β, πενταμιδίνης, αμινογλυκοσίδης και άλλων νεφροτοξικών φαρμάκων, που συχνά χρησιμοποιούνται σε HIV-λοίμωξη. Σε συγχορήγηση πενταμιδίνης μπορεί να παρουσιαστεί σοβαρή υπασβεστιαμία.

Η θεραπεία με foscarnet έχει επίσης συσχετιστεί με νεφρογενή άποιο διαβήτη, συμπτωματική υπασβεστιαμία, υπομαγνησισαμία, υποκαλσιαιμία, υπο- ή υπερφωσφαταιμία, έλκη γεννητικών οργάνων, αναιμία, ζάλη. Η μείωση του ιονισμένου Ca^{++} είναι δοσοεξαρτώμενη και επακόλουθο βραχείας διάρκειας αγωγής (υποστρέφεται μετά παρέλευση 1–2 εβδομάδων από τη διακοπή του φαρμά-

κου), ο δε υποκείμενος μηχανισμός φαίνεται να είναι ο σχηματισμός συμπλέγματος φαρμάκου-ιονισμένου αλάτος. Περαιτέρω μείωση του ολικού ασβεστίου του ορού, σε μακροχρόνια χορήγηση, μπορεί να επισυμβεί λόγω απώλειας Ca^{++} μέσω της νεφρικής οδού, διαταραχής μεταβολισμού οστών, συνυπάρχουσας υπομαγνησισαμίας ή συνδυασμού των προαναφερθέντων. Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές μπορούν, με τη σειρά τους, να προδιαθέσουν σε εκδήλωση καρδιακών αρρυθμιών, tetanias, μεταβολών επιπέδου συνείδησης ή σπασμών.

7.3. Cidofovir

Είναι μονοφωσφορικό νουκλεοσιδικό ανάλογο κυτοσίνης, που υπόκειται σε ενδοκυττάρια φωσφορύλιωση προς μετατροπή σε διφωσφορική μορφή μέσω κυτταρικών κινασών. Χορηγείται ως εναλλακτική θεραπεία σε CMV-αμφιβληστροειδίτιδα σε HIV-οροθετικούς ασθενείς. Είναι δραστική επίσης έναντι των VZV, EBV, papilloma και pox ιών και λιγότερο έναντι του HSV.

Χρησιμοποιείται σε ενδοφλέβια μορφή, καθώς χαρακτηρίζεται από πτωχή βιοδιαθεσιμότητα μετά από per os χορήγηση, ενώ γέλη cidofovir είναι διαθέσιμη με ένδειξη επί του παρόντος βλεννογονοδερματική HSV-λοίμωξη ανθεκτική σε acyclovir σε HIV-οροθετικούς ασθενείς, μέσω "expanded access" προγράμματος. Η εκτίμηση των επιπέδων στον ορό δεν αντανάκλα την πραγματική διάρκεια δράσης του, καθώς ποσοστό του φαρμάκου ενεργοποιείται ενδοκυττάρια, όπως συμβαίνει και με την adefovir, καθιστώντας τις ενδοκυττάριας συγκεντρώσεις περισσότερο αντιπροσωπευτικές του αντι-ϊικού αποτελέσματος.

Στελέχνη CMV ανθεκτικά σε ganciclovir είναι συνήθως ευαίσθητα σε cidofovir, ενώ ανθεκτικά στη cidofovir στελέχνη είναι ευαίσθητα στη foscarnet. Στελέχνη HSV ανθεκτικά σε acyclovir είναι συνήθως ευαίσθητα σε cidofovir. Λόγω παρατεταμένου ενδοκυττάρου $t_{1/2}$ (17–65 ώρες), με αντίστοιχο $t_{1/2}$ πλάσματος 2,5 ώρες μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, απαιτείται χορήγηση μία φορά

εβδομαδιαίως. Απεκκρίνεται σχεδόν αποκλειστικά από τους νεφρούς (80% ως αναλλοίωτη μορφή) (πίν. 10). Η κάθαρση του φαρμάκου όμως μειώνεται σημαντικά σε νεφρική ανεπάρκεια.⁵⁵

Η νεφροτοξικότητα αποτελεί την κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια, είναι δοσοεξαρτώμενη και περιορίζει τη χορήγηση του φαρμάκου. Χαρακτηρίζεται από πρωτεϊνουρία (συχνά με δόση >3,0 mg/kg) λόγω σπειραματικής βλάβης, αναγέννησης και νέκρωσης των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων. Η πρωτεϊνουρία αποτελεί πρώιμο δείκτη νεφροτοξικότητας. Υπολογίζεται ότι περίπου 25% των ασθενών που λαμβάνουν το φάρμακο θα εμφανίσουν πρωτεϊνουρία $\geq 2+$ ή και κρεατινίνη ορού >2–3 mg/dL, διαταραχές αναστρέψιμες με τη διακοπή του φαρμάκου.

Συνέχιση της χορήγησης μπορεί να οδηγήσει σε εκδηλώσεις συνδρόμου Fanconi, με απώλεια γλυκόζης, διτανθρακικών, φωσφόρου, αμινοξέων και συνοδό οξεία σωληναριακή οξέωση και αύξηση της κρεατινίνης ορού. Απαιτείται ενυδάτωση για μείωση της πιθανότητας εκδήλωσης νεφροτοξικότητας, καθώς και συγχορήγηση με προβενεσίδη. Η τελευταία εμποδίζει την ενεργό σωληναριακή απέκκριση της cidofovir και αυξάνει την AUC της κατά 40–60%, βελτιώνοντας τη βιοδιαθεσιμότητα της (δεσμεύοντας την ενεργό σωληναριακή απέκκριση του φαρμάκου). Σε πρόσφατη αναφορά⁵⁶ περιγράφεται οξεία νεφρική ανεπάρκεια, με χαρακτήρες σωληναριακής οξέωσης, σε ασθενή με μεταμόσχευση μυελού και προϋπάρχουσα χρονία νεφρική ανεπάρκεια, μετά από τοπική εφαρμογή cidofovir σε κονδυλώματα γεννητικών οργάνων για χρονικό διάστημα 12 ημερών. Αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας επιτεύχθηκε με τη διακοπή της cidofovir.

Αντενδείκνυται η συγχορήγηση άλλων νεφροτοξικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, της αμφοτερικίνης Β, των αμινογλυκοσιδών και της ενδοφλέβιας πενταμιδίνης. Σε περίπτωση χορήγησης τέτοιων φαρμάκων, θα πρέπει να μεσολαβεί μια περίοδος απομάκρυνσής τους (washout) πριν από τη θεραπεία με cidofovir.

Η χορήγηση cidofovir αντενδείκνυται σε ασθενείς με επίπεδα κρεατινίνης >1,5 mg/dL, κάθαρση κρεατινίνης ≤ 55 mL/min ή πρωτεϊνουρία >2+ (>100 mg/dL), σύμφωνα με τις οδηγίες της παρασκευάστριας φαρμακευτικής εταιρείας. Αν και η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική συμπεριφορά της σε μέτριου/σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια είναι άγνωστες, οι οδηγίες για τροποποίηση δόσεων σε νεφρική ανεπάρκεια συνοψίζονται στον πίνακα 9. Άλλη σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου είναι η μυελοτοξικότητα.

7.4. Acyclovir

Η βιοδιαθεσιμότητά της είναι 15–20% μετά από per os χορήγηση. Είναι συνθετικό νουκλεοσιδικό ανάλογο γουανοσίνης με εκλεκτική δράση έναντι ερπητοϊών (HSV-1, HSV-2, VZV). Δρα αναστέλλοντας την DNA-πολυμεράση του HSV, μετά από φωσφορυλίωση από τη HSV-θυμιδική κινάση. Οι ενδείξεις χορήγησής της περιλαμβάνουν (α) πρώτο επεισόδιο έρπητα γεννητικών οργάνων (HSV-2) ή υποτροπιάζοντα έρπητα, (β) έρπητα ζωστήρα, ανεμευλογιά, (γ) EBV-λοίμωξη (τριχωτή λευκοπλακία).

Υπόκειται σε μικρού βαθμού μεταβολισμό και αποβάλλεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού (με σπειραματική διήθηση και σωληναριακή απέκκριση) σε ποσοστό 70–90%, ως αναλλοίωτο φάρμακο.⁵⁷

Η νεφρική κάθαρση της acyclovir και του κύριου μεταβολίτη της (9-carboxymethoxyethylguanine) επηρεάζονται σε νεφρική ανεπάρκεια, όπου και απαιτείται τροποποίηση των δόσεων. Σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <10 mL/min) η per os δόση μπορεί να μειωθεί σε 200–400 mg/24ωρο (σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία η δόση είναι 400 mg/8 ώρες για HSV και 800 mg \times 5 ημερησίως για VZV), ενώ για ενδοφλέβια χορήγηση απαιτείται μείωση δόσης έως 50%, με μεσοδιάστημα χορήγησης 24 ωρών. Η acyclovir αποβάλλεται με την αιμοκάθαρση και την περιτοναϊκή κάθαρση και απαιτείται χορήγηση επιπρόσθετης δόσης⁵⁸ (πίν. 9).

Είναι νεφροτοξικό φάρμακο. Προκαλεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια μέσω κρυσταλλουρίας και οξείας σωληναριακής νέκρωσης. Η επιπλοκή αυτή εκδηλώνεται κυρίως μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ώσης (bolus), ενώ η per os λήψη συνήθων δόσεων δεν συνοδεύεται από νεφροτοξικότητα. Η νεφρική δυσλειτουργία είναι συνήθως αναστρέψιμη με τη μείωση ή τη διακοπή του φαρμάκου. Ταχεία έγχυση υψηλών δόσεων, προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια, μείωση ενδαγγειακού όγκου και ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου αυξάνουν τον κίνδυνο νεφρικής βλάβης. Νεφροτοξικότητα μπορεί να εκδηλωθεί επίσης και μετά από χορήγηση υψηλών δόσεων από του στόματος.⁵⁹ Συγχορήγηση άλλων νεφροτοξικών φαρμάκων (αμινογλυκοσιδές, αμφοτερικίνη) αυξάνει τον κίνδυνο νεφρικής προσβολής. Ο κίνδυνος ελαχιστοποιείται με βραδεία χορήγηση του φαρμάκου (έγχυση >1 ώρα) και επαρκή ενυδάτωση. Σύμφωνα με πρώιμη αναφορά, 12–48% των ασθενών μετά από ενδοφλέβια χορήγηση acyclovir θα παρουσιάσουν παροδική αύξηση της κρεατινίνης ορού. Μελέτες πειραματικών μοντέλων καταδεικνύουν ότι ο προφανής μηχανισμός

νεφροτοξικότητας είναι μέσω δοσοεξαρτώμενης εναπόθεσης κρυστάλλων φαρμάκου στα άπω εσπειραμένα και αθροιστικά σωληνάρια.⁶⁰ Οξεία σωληναριακή νέκρωση μπορεί επίσης να επισυμβεί με ενδοφλέβια χορήγηση acyclovir. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νεφρικής βλάβης ποικίλλουν από ασυμπτωματική азωθαιμία έως κωλικό νεφρού, με αιματουρία και πυουρία. Έχει αναφερθεί σημαντική αύξηση επιπέδων κρεατινίνης ορού μετά από ενδοφλέβια αγωγή με acyclovir διάρκειας μόλις 12 ωρών. Ωστόσο, σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις η νεφρική βλάβη είναι αναστρέψιμη με τη διακοπή του φαρμάκου. Αποκατάσταση εκδηλωθείσας νεφρικής δυσλειτουργίας μπορεί να επιτευχθεί με διόρθωση του ενδαγγειακού όγκου και μείωση της δόσης. Άλλες εκδηλώσεις τοξικότητας περιλαμβάνουν νευρολογικές εκδηλώσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα, αναιμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, υπόταση, σπάνια ερεθισμό στο σημείο έγχυσης, εξάνθημα, διάρροια, ναυτία, έμετο. Ασθενείς που εκδηλώνουν νεφροτοξικότητα ή νευροτοξικότητα έχουν συνήθως προϋπάρχουσα νεφρική βλάβη. Σύμφωνα με διάφορες αναφορές, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση acyclovir έχουν περιγραφεί σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς οξείες νευρολογικές εκδηλώσεις, ακόμη και βαθύ κόμα, αναστρέψιμες με διασωλήνωση ή και αιμοκάθαρση, παράλληλα με οξεία νεφρική ανεπάρκεια.^{61,62}

7.5. Valacyclovir

Είναι προφάρμακο της acyclovir, εγκεκριμένο για θεραπεία ερπητικών λοιμώξεων σε ανοσοεπαρκή άτομα. Η βιοδιαθεσιμότητά της είναι 3–5 φορές μεγαλύτερη από αυτή της acyclovir. Σε υποτροπιάζοντα έρπητα γεννητικών οργάνων αναφέρεται μείωση διάρκειας συμπτωμάτων και αποβολής του ιού με χορήγηση valacyclovir. Το φαρμακολογικό της προφίλ σε HIV-μολυνθέντες είναι το ίδιο με το αντίστοιχο του γενικού πληθυσμού. Όμως, υπάρχουν αναφορές για εκδήλωση μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας, θρομβοπενίας, πυρετού, νεφρικής δυσλειτουργίας ή και αλλαγής επιπέδου συνείδησης (συμπτωματολογία προσομοιάζουσα με θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα και αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο) σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς (HIV-οροθετικοί ασθενείς και μεταμοσχευμένοι) σε κλινικές μελέτες με χρησιμοποιηθείσες δόσεις 8 g ημερησίως.⁶³ Δεν υπάρχουν ανάλογες αναφορές με τις εγκεκριμένες προς χορήγηση δόσεις (3 g ημερησίως για VZV σε ενήλικες).

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια συστήνονται μειωμένες δόσεις, λόγω απέκκρισης κυρίως μέσω της νεφρικής οδού.

7.6. Famciclovir

Συγγενής της acyclovir, είναι per os προφάρμακο του αντιερπητικού νουκλεοσιδικού αναλόγου penciclovir. Μειώνει τη διάρκεια των συμπτωμάτων και της αποβολής του ιού σε υποτροπιάζοντα έρπητα γεννητικών οργάνων. Όπως και η valacyclovir, μετατροπή στη δραστική μορφή λαμβάνει χώρα στο ήπαρ. Το τριφωσφορικό παράγωγο penciclovir επιτυγχάνει υψηλές ενδοκυττάρια συγκεντρώσεις και παρατεταμένο ενδοκυττάριο $t_{1/2}$ (~9 ώρες) σε VZV-μολυνθέντα κύτταρα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη δυνατότητα χορήγησης δύο φορές ημερησίως. Αρχικά –το 1994– είχε εγκριθεί για θεραπεία VZV-λοιμώξεων και τώρα γίνεται αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς του τόσο σε χρόνια HBV όσο και σε HCV-λοίωξη,⁶⁴ χωρίς να έχει λάβει έγκριση από το FDA για την τελευταία ένδειξη. Υπόκειται σε μεγάλο βαθμού πρώτης διόδου μεταβολισμό σε penciclovir μετά από per os χορήγηση. Στη συνέχεια, ο μεταβολίτης αποβάλλεται από τους νεφρούς με $t_{1/2}$ απέκκρισης 2–2,5 ώρες σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία, σε σύγκριση με >18 ώρες σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια.⁶⁵ Ως εκ τούτου, τροποποίηση δόσεων επιβάλλεται σε έκπτωση νεφρικής λειτουργίας και σε συγχορήγηση νεφροτοξικών φαρμάκων. Η δόση της για λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα σε ενήλικες είναι 500 mg/8ωρο. Όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι 40–59 mL/min ή 20–39 mL/min, το μεσοδιάστημα των δόσεων πρέπει να είναι 12 ή 24 ώρες, αντίστοιχα. Όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι <20 mL/min, η δόση τροποποιείται σε 250 mg/48ωρο. Η αιμοκάθαρση οδηγεί σε απομάκρυνση της penciclovir.⁶⁵ Δεν είναι νεφροτοξικό φάρμακο. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες ήταν η κεφαλαλγία και η ναυτία, χωρίς όμως σημαντική διαφορά από την ομάδα placebo.

7.7. Ιντερφερόνη

Η ιντερφερόνη-α (IFN-α) είναι πρωτεΐνη ανθρώπινης προέλευσης (δότες κυττάρων, καλλιέργειες ανθρώπινων κυτταρικών σειρών ή ανασυνδυασμένων τεχνικών με ανθρώπινα γονίδια), δραστική *in vitro* έναντι ευρέος φάσματος ιών, περιλαμβανομένων των HIV, HPV, HCV, HSV-1, HSV-2, CMV, VZV. Πέραν της αντι-ϊικής, έχει αντινεοπλασματική και ανοσοτροποποιητική δράση. Λόγω της πλειοτρόπου αυτής δράσης καθίσταται προφανής ο λόγος της χορήγησής της σε HIV-λοίμωξη, ιδιαίτερα σε συλλοίμωξη με ηπατίτιδα C ή B. Έχει επίσης ένδειξη χορήγησης σε σάρκωμα Kaposi, HIV-συσχετιζόμενη θρομβοπενία και, πρόσφατα, ως ανοσοτροποποιητικός

παράγοντας για τη HIV-λοίμωξη, χωρίς ωστόσο έγκριση από το FDA για την τελευταία ένδειξη.

Η απορρόφηση μετά την από του στόματος χορήγηση είναι ελάχιστη, ενώ με υποδόρια ή ενδομυϊκή χορήγηση η βιοδιαθεσιμότητά της ανέρχεται σε 80%. Ο $t_{1/2}$ είναι 2–5,1 ώρες. Η ιντερφερόνη αποβάλλεται από τους νεφρούς.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συνήθως δοσοεξαρτώμενες και διακρίνονται σε πρώιμες και όψιμες. Με χορήγηση χαμηλών δόσεων, πρώιμη και συχνή εκδήλωση είναι συμπτωματολογία τύπου «γριπώδους συνδρομής» ("flu-like"), συνήθως ανεκτή και υφιέμενη με τη συνέχιση χορήγησης του φαρμάκου. Υψηλότερες δόσεις προκαλούν συμπτωματολογία από το γαστρεντερικό και νευρικό σύστημα. Όψιμες εκδηλώσεις περιλαμβάνουν νευροψυχιατρικές διαταραχές, κόπωση και μυαλγίες, που λόγω μη ειδικού χαρακτήρα συσχετίζονται δυσχερώς με το φάρμακο. Επίσης, ενδέχεται να παρατηρηθεί δοσοεξαρτώμενη μυελοκαταστολή (θρομβοπενία, λευκοπενία), εξάνθημα ή αλωπεκία. Ενίοτε απαιτείται μείωση ή και παροδική διακοπή του φαρμάκου για την αντιμετώπιση των ως άνω εκδηλώσεων. Μπορεί ακόμα να σημειωθεί επιδείνωση προϋπαρχόντων αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως συστηματικού ερυθηματώδους λύκου, ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αυτοάνοσης ηπατίτιδας, θυρεοειδίτιδας.

Μεταξύ των σπάνιων αλλά δυνητικά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών συγκαταλέγονται η αιμορραγία αμφιβληστροειδούς, η μυοκαρδιακή δυσλειτουργία και η οξεία διάμεση νεφρίτιδα. Περίπου 25% των ασθενών θα παρουσιάσουν ήπιου έως μέτριου βαθμού πρωτεϊνουρία, ενώ 10% αύξηση κρεατινίνης ορού.⁶⁶ Περιορισμένος αριθμός ασθενών θα αναπτύξει ιδιοσυγκρασιακές αντιδράσεις, όπως οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή νεφρωσικό σύνδρομο, κατά τη διάρκεια της θεραπείας.⁶⁷ Νεφρικές βιοψίες σε τέτοιους ασθενείς έχουν αναδείξει σπειραματικές αλλοιώσεις του τύπου της νόσου των ελαχίστων αλλοιώσεων, υπερπλασία επιθηλιακών κυττάρων και ευρήματα θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας.^{68–70} Όμως, σε σπειραματονεφρίτιδα συσχετιζόμενη με την ιογενή ηπατίτιδα, η IFN-α θεωρείται θεραπεία εκλογής.^{71–73}

Αν και –σε θεωρητική βάση– η χορήγηση IFN-α σε παρουσία σοβαρού βαθμού νεφρικής ανεπάρκειας αντενδείκνυται και, επίσης, υπάρχει κίνδυνος απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και ΤΣΝΑ είναι λίαν ενθαρρυντικά, ακόμη και σε υποψήφιους για μεταμόσχευση νεφρού ή και ήδη μεταμοσχευμένους.^{74–78}

Σε ασθενείς με ΤΣΝΑ υπάρχουν περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα. Σε τυχαίοποιημένη προοπτική

μελέτη,⁷⁹ στην οποία περιλαμβάνονταν ομάδα 10 ατόμων HCV+/RNA+ με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (ομάδα Α) και αντίστοιχη 10 HCV+/RNA+ αιμοκαθαιρομένων (ομάδα Β) με ανάλογες επιφάνειες σώματος, οι τιμές της διάμεσης (mean) C_{max} (52 ± 12 προς 39 ± 12 pg/mL, $P=0,03$) και T_{max} (10 ± 3 ώρες προς $7,5 \pm 2$ ώρες, $P=0,05$) ήταν στατιστικά υψηλότερες στην ομάδα Β, ενώ η AUC ήταν περίπου διπλάσια (936 ± 212 pg'ώρα/mL, $P<0,0001$) και ο $t_{1/2}$ σχεδόν διπλάσιος ($9,6 \pm 2,9$ ώρες προς $5,3 \pm 1,3$ ώρες) στην ίδια ομάδα. Επομένως, η κάθαρση του φαρμάκου είναι σαφώς επηρεασμένη σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, με παράλληλη εκδήλωση ανεπιθύμητων ενεργειών, και τα ανωτέρω φαρμακοκινητικά δεδομένα ταυτίζονται με τα δεδομένα άλλων μελετών.^{80,81} Επειδή οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς έχουν αιμορραγική διάθεση λόγω χρήσης ηπαρίνης, η ενδοφλέβια χορήγηση ιντερφερόνης είναι προτιμότερη, προς αποφυγή ανάπτυξης υποδόριων αιματωμάτων. Για την περίπτωση αυτή, φυσικό παράγωγο γλυκοζυλιωμένης ιντερφερόνης-β (IFN-β), που παράγεται από ινοβλάστες, έχει εγκριθεί στην Ιαπωνία για κλινική εφαρμογή. Σύμφωνα με πρόσφατα δημοσιευμένη φαρμακοκινητική μελέτη IFN-β, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε 5 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C,⁸² δεν απαιτείται μείωση της δόσης σε ασθενείς με ΤΣΝΑ, σε αντίθεση με ό,τι ισχύει για την IFN-α στους εν λόγω ασθενείς. Η κάθαρση της IFN-β ήταν ταχεία, με $t_{1/2}$ $6,91 \pm 2,80$ min (με αντίστοιχο $t_{1/2}$ 5 min σε υγιείς εθελοντές). Ο αρχικός όγκος κατανομής ήταν $0,49 \pm 0,02$ L/kg και η κάθαρση από το πλάσμα $56,8 \pm 11,5$ mL/kg' min. Τα δεδομένα αυτά συμφωνούν με τα στοιχεία παλαιότερης φαρμακοκινητικής μελέτης της IFN-β υπό μορφή αναφοράς περιπτώσεως.⁸³ Ωστόσο, σε ασθενείς με συνύπαρξη σοβαρού βαθμού ηπατικής ανεπάρκειας πιθανόν να απαιτείται μείωση της δόσης ή μεγαλύτερα μεσοδιαστήματα μεταξύ των χορηγούμενων δόσεων.

7.8. Ανοσοσφαιρίνη (IVIG)

Αν και δεν συγκαταλέγεται στα αντι-ϊικά φάρμακα, αναφέρεται γιατί χορηγείται συχνά σε HIV-λοίμωξη (θρομβοπενία, περιφερική νευροπάθεια), καθώς επίσης ως πρόσθετη θεραπεία CMV-λοίμωξης σε HIV-μολυνθέντα παιδιά και μεταμοσχευμένους.

Υψηλές δόσεις IVIG (0,4 g/kg βάρους σώματος) με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας >4–5 ημερών έχουν προκαλέσει παροδική αύξηση κρεατινίνης ορού, παρεμποδίζοντας τη σωληναριακή απέκκριση της τελευταίας, σε μερικούς ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο και υποκείμενη σπειραματονεφρίτιδα.⁸⁴ Σε άλλες μελέτες έχει αναφερθεί δυσλειτουργία εγγύς σωληναρίων, αυξημένη

σωληναριακή απέκκριση ενζύμων και κενοτοπιώδης εκφύλιση κυττάρων, περιλαμβανομένων όλων των τύπων νεφρικών κυττάρων (σπειραματικών, ενδοθηλιακών, μεσαγγειακών και επιθηλιακών).^{85,86} Τα προαναφερθέντα μπορεί να είναι συνέπεια της παρουσίας πρόσθετων πρωτεϊνών ή υδατανθράκων στα διαλύματα IVIG. Επίσης, λόγω της ύπαρξης υψηλών συγκεντρώσεων υδατανθράκων στα χορηγούμενα διαλύματα ανοσοσφαιρίνης, σημαντικού βαθμού υπονατρίαμια μπορεί δυνητικά να έχει ως επακόλουθο άθροιση μαλτόζης και άλλων οσμωτικών δρώντων μεταβολιτών στο εξωκυττάριο υγρό μετά από έγχυση IVIG.⁸⁷

Σε ανοσοσυμπλεγματικά νοσήματα, θεραπεία με IVIG μπορεί να οδηγήσει σε έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας μέσω σύνδεσης του φαρμάκου με παθολογικές κρυσταλλίνες ή κυκλοφορούντα αντισώματα. Αυτά τα πολυκλωνικά IgG ανοσοσυμπλέγματα μπορούν στη συνέχεια να εναποθεθούν στα σπειράματα, οδηγώντας σε περαιτέρω νεφρική βλάβη.⁸⁴ Με βάση τα ανωτέρω, η IVIG θα πρέπει να χρησιμοποιείται με μεγάλη προσοχή σε ασθενείς με κρυσταλλιναιμία σχετιζόμενη με ηπατίτιδα C ή σε ταχέως εξελισσόμενη νεφρική νόσο.

7.9. Ριμπαβιρίνη

Αντι-ϊικό φάρμακο με έγκριση από το FDA για θεραπεία χρόνιας ηπατίτιδας C σε ασθενείς με αντιροπούμενη ηπατική νόσο, οι οποίοι δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία, και σε αυτούς που έχουν παρουσιάσει υποτροπή μετά από μονοθεραπεία με ιντερφερόνη.

Η βιοδιαθεσιμότητα μετά από per os χορήγηση ανέρχεται σε 64% και αυξάνει με σύγχρονη λήψη λιπαρού γεύματος. Ο $t_{1/2}$ υπολογίζεται σε 30 ώρες. Η ριμπαβιρίνη μεταβολίζεται με φωσφορυλίωση. Υπάρχουν, ως εκ τούτου, λίγες έως μηδαμινές αλληλεπιδράσεις με φάρμακα που μεταβολίζονται από το ενζυμικό σύστημα P450. Οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στα ούρα.

Η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια είναι αιμολυτική αναιμία, εκδηλούμενη συνήθως εντός των πρώτων 7-15 ημερών και σταθεροποιούμενη στη συνέχεια. Επίσης, μπορεί να σημειωθεί λευκοπενία, υπερχοληρυθριναιμία, υπερουριχαιμία. Δεν θα πρέπει να χορηγείται σε σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια, αν και νεφροτοξικότητα από το φάρμακο δεν έχει αναφερθεί.^{88,89}

7.10. Υδροξουρία

Χρησιμοποιείται σε HIV-λοίμωξη, αν και δεν έχει έγκριση από το FDA γι' αυτή την ένδειξη. *In vitro* μελέτες

δείχνουν συνεργική δράση όταν συνδυάζεται με ddI. Συγκεκριμένα, η υδροξουρία αναστέλλει την κυτταρική ριβονουκλεοσιδική αναγωγή, με αποτέλεσμα μείωση των ενδοκυττάρων τριφωσφορικών δεοξυνουκλεοσιδικών που απαιτούνται για σύνθεση DNA, καθιστώντας έτσι την ddI ισχυρό αναστολέα του HIV. Για το λόγο αυτόν, χρησιμοποιείται ως «ενισχυτικό» (intensification) σε συνδυασμούς αντιρετροϊκών που περιέχουν ddI.

Δεν έχει αντι-ϊική δράση χορηγούμενη μόνη της. Συμπεράσματα ως προς την αποτελεσματικότητά της είναι επισφαλή λόγω έλλειψης τυχαίοποιημένων μελετών, φαίνεται πάντως να επιτυγχάνει μέτριο αντι-ϊικό αποτέλεσμα, χωρίς κίνδυνο ανάπτυξης αντοχής. Σε πρόσφατες αναφορές, η συνεργική δράση με την ddI φαίνεται να αφορά και σε συνεργεία στην εκδήλωση τοξικότητας (περιφερική νευροπάθεια, παγκρεατίτιδα). Έχουν αναφερθεί τρεις θάνατοι από παγκρεατίτιδα σε ασθενείς που ελάμβαναν συνδυασμό υδροξουρίας και ddI.

Απορροφάται σε ικανοποιητικό βαθμό. Ο $t_{1/2}$ είναι 2-3 ώρες. Σε ποσοστό 50% αποδομείται στο ήπαρ και αποβάλλεται ως CO₂ από το αναπνευστικό, καθώς και μέσω των ούρων υπό μορφή ουρίας. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι δοσοεξαρτώμενη μυελοκαταστολή (5-7%), συνήθως λευκοπενία, που υποστρέφει με τη διακοπή του φαρμάκου, γαστρεντερικές διαταραχές, στοματίτιδα, καθώς και ήπιες αναστρέψιμες δερματολογικές εκδηλώσεις (ήπιου βαθμού αλωπεκία και χρόνια έλκη ποδών σε μακροχρόνια λήψη). Στις σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες συγκαταλέγονται νευρολογικές εκδηλώσεις, πυρετός, δυσουρία, υπερουριχαιμία και νεφρική ανεπάρκεια.

7.11. ΑΝΤΙ-ΪΚΑ ΕΝΑΝΤΙ ΙΟΥ ΙΝΦΛΟΥΕΝΤΖΑΣ

Σε HIV-λοίμωξη χορηγούνται στις ίδιες δόσεις όπως και στο γενικό πληθυσμό.

7.11.1. Αμανταδίνη και ριμανταδίνη. Ανήκουν στα παλαιότερα αντι-ϊικά (α' γενιάς) της κατηγορίας αυτής, με ένδειξη χορήγησης την προφύλαξη και θεραπεία έναντι του ιού ινφλουέντζας Α. Δρουν παρεμβαίνοντας στη διαδικασία μεταγραφής του ιού ή στην απέκδυσή του από το περίβλημα, πρώιμα στον ιικό πολλαπλασιασμό. Η ριμανταδίνη έχει έγκριση μόνο για προφύλαξη και όχι για θεραπεία σε παιδιά.

Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν εκδηλώσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα (παραίσθησεις, νευρική κούραση, αϋπνία, ευερεθιστότητα, αδυναμία συγκέντρωσης), καθώς και γαστρεντερικές διαταραχές. Οι εκδηλώσεις αυτές συνήθως υφίστανται μετά παρέλευ-

ση εβδομάδας από την έναρξη της αγωγής και υποχωρούν πλήρως με τη διακοπή της.

Προς αποφυγή αυξημένων επιπέδων φαρμάκου στο πλάσμα επιβάλλεται μείωση των δόσεων σε ύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας, σε υπερήλικες ασθενείς ή σε ιστορικό σπασμών ή ψυχιατρικών διαταραχών. Με βάση φαρμακοκινητικά δεδομένα, μείωση στο 50% της δόσης απαιτείται σε επίπεδα κάθαρσης κρεατινίνης 25–50 mL/min, ενώ σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς χορήγηση μίας δόσης (200 mg ριμανταδίνης) κάθε 7 ημέρες είναι επαρκής για την αντιμετώπιση του ιού της ινφλουέντζας.⁹⁰ Η αμανταδίνη θα πρέπει να μειώνεται σε κάθαρση κρεατινίνης <50 mL/min, ενώ η ριμανταδίνη σε κάθαρση κρεατινίνης <10 mL/min.

7.11.2. Ζαναμιβίρη (Relenza). Ανήκει στα φάρμακα β' γενιάς της ομάδας αυτής.

Χορηγείται σε ασθενείς ≥ 12 ετών με τη μορφή εισπνοών. Δρα έναντι της νευραμινιδάσης του ιού ινφλουέντζας τύπου Α και Β, αναστέλλοντας την απελευθέρωση του ιού από τα επιθηλιακά κύτταρα του αναπνευστικού.

Απεκκρίνεται σχεδόν αποκλειστικά από τους νεφρούς. Σε συγκριτική μελέτη ενδοφλέβιας χορήγησης ζαναμιβίρης (ZNM) σε ασθενείς με διαφόρου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια και σε υγιείς εθελοντές,⁹¹ το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό και στις δύο ομάδες (χορήγηση μίας δόσης 4 mg στην ομάδα ελέγχου και στους ασθενείς με ήπιου/μέτριου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια και 2 mg σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <25 mL/min). Η νεφρική δυσλειτουργία είχε σημαντική επίπτωση στη φαρμακοκινητική της ZNM. Αν και δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων σε C_{max} και χρόνο που αυτή επιτυγχάνεται (T_{max}), σημαντική συσχέτιση διαπιστώθηκε μεταξύ κάθαρσης κρεατινίνης και νεφρικής ή ολικής κάθαρσης του φαρμάκου, καθώς και της AUC.

Η προτεινόμενη ημερήσια δόση για χορήγηση σε εισπνεόμενη μορφή είναι 20 mg. Περίπου 4–17% της εισπνεόμενης δόσης απορροφάται στο πλάσμα. Ακόμη και σε σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια, η συστη-

ματική κυκλοφορία της ZNM θεωρείται κλινικά μη σημαντική, με παράλληλη αποτελεσματική τοπική έκθεση. Με βάση αυτά τα δεδομένα, δεν απαιτείται τροποποίηση δόσης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Είναι καλά ανεκτό φάρμακο, με ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες (βήχα, ιγμορίτιδα, γαστρεντερικές διαταραχές).

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η χορήγηση μεγάλου φάσματος φαρμάκων την τελευταία δεκαετία για την επιτυχή αντιμετώπιση της HIV-λοίμωξης και συνοδών λοιμώξεων ή άλλων συστηματικών νοσημάτων απαιτεί τη γνώση της φαρμακοκινητικής ενός εκάστου, με έμφαση στις δυνητικές αλληλεπιδράσεις, που είναι δυνατό να οδηγήσουν σε συνέργεια, αθροιστική δράση ή και σε ανταγωνισμό. Επιπλέον, για φάρμακα με κύρια οδό απέκκρισης τη νεφρική και χορηγούμενα επί μακρόν σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη, θα πρέπει να γίνεται προσεκτική εκτίμηση προς αποφυγή χορήγησης τοξικών ή υποθεραπευτικών δόσεων. Η ύπαρξη οργανικής ανεπάρκειας (ηπατικής, νεφρικής) καθιστά περισσότερο πολύπλοκη τη θεραπευτική προσέγγιση. Ειδικότερα, τα αντι-ιικά φάρμακα, στα οποία γίνεται αναφορά, συσχετίζονται με νεφροτοξικότητα διαφόρου βαθμού, που για κάποια απ' αυτά αποτελεί συνήθη και σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια. Το είδος της νεφρικής βλάβης σε ιστολογικό επίπεδο ποικίλλει, όπως αναλυτικά περιγράφηκε.

Στην πλειοψηφία, πάντως, των περιπτώσεων εκδήλωσης νεφροτοξικότητας από αντι-ιικό φάρμακο, η διακοπή χορήγησής του αποτελεί αποτελεσματικό τρόπο αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.

Παράλληλα, στο παρόν άρθρο γίνεται προσπάθεια ανασκόπησης των τρεχουσών βιβλιογραφικών δεδομένων για σύσταση κατευθυντήριων γραμμών χορήγησης αντιρετροϊκών και άλλων αντι-ικών φαρμάκων, που συχνά χορηγούνται σε HIV-λοίμωξη, σε ύπαρξη διαφόρου βαθμού νεφρικής ανεπάρκειας. Κλινικές μελέτες ελλείπουν για πολλά φάρμακα και κάποιες πρώιμες συστάσεις πιθανόν να τύχουν σχετικής αναθεώρησης στο μέλλον.

ABSTRACT

Antiviral drugs for the treatment of HIV-seropositive patients: nephrotoxicity and dose adjustments in renal insufficiency

H. SAMBATAKOU

University of Manchester, Education and Research Centre, Wythenshawe Hospital, UK, and Infectious Diseases Unit, "G. Gennimatas" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2003, 20(4):356–383

Patients with HIV infection and HIV-related opportunistic infections and malignancies are treated extensively with a broad spectrum of drugs. The introduction of new antiretroviral drugs, such as protease inhibitors and non nucleoside reverse transcriptase inhibitors, has changed the therapeutic options of these patients. On the other hand, renal dysfunction of varied etiology is also common in HIV-infected patients and can lead to end-stage renal disease (ESRD). Renal disease occurs both as a primary manifestation of HIV infection (HIVAN) and secondary to complications such as concurrent illness or drug therapy. Great progress has been made in identifying specific glomerular lesions and their pathogenesis. Although the underlying mechanism and management of these disorders appear to be unclear and multifactorial, the newer antiretroviral agents show promise in preventing or resolving established renal disease. In contrast with previous years, more physicians are now encouraged by recent favorable results in managing patients with HIV infection and renal failure with more aggressive antiretroviral therapy. The knowledge of drug toxicity and pharmacokinetics in HIV (+) patients with renal insufficiency is therefore crucial. Some drugs used in HIV infection are excreted primarily by the kidney, other drugs such as foscarnet, adefovir, cidofovir are directly nephrotoxic, whereas acyclovir and indinavir may cause crystal-induced acute renal failure. This article reviews the types of nephrotoxicity which antiviral drugs may produce and the impact of renal impairment on the different phases of pharmacokinetics (bioavailability, distribution, protein-binding, metabolism, elimination) of antiviral drugs used in HIV disease. It provides recommendations for dose adjustments necessary to avoid subtherapeutic and/or toxic levels.

Key words: Antiviral drugs, HIV infection, Nephrotoxicity, Pharmacokinetics, Renal insufficiency

Βιβλιογραφία

1. WILLIAMS DI, WILLIAMS DJ, WILLIAMS IG, UNWIN RJ, GRIFFITHS MH, MILLER RF. Presentation, pathology, and outcome of HIV associated renal disease in a specialist centre for HIV/AIDS. *Sex Transm Infect* 1998, 3:179–184
2. IZZEDINE H, LAUNAY-VACHER V, BAUMELOU A, DERAY G. An appraisal of antiretroviral drugs in hemodialysis. *Kidney Int* 2001, 60:821–830
3. IFUDU O, MAYERS JD, MATTHEW JJ, MACEY LJ, BREZMYAK CR, McCLENDON E ET AL. Uremia therapy in patients with end stage renal disease and human immunodeficiency virus infection: has outcome changed in the 1990s? *Am J Kidney Dis* 1997, 29:549–552
4. RAO TK. Human immunodeficiency virus infection and renal failure. *Infect Dis Clin North Am* 2001, 15:833–850
5. AHUJA TS, BORUCKI M, GRADY J. Highly active antiretroviral therapy improves survival of HIV-infected hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000, 36:574–580
6. ROSS MJ, KLOTMAN PE, WINSTON JA. HIV-associated nephropathy: case study and review of the literature. *AIDS Patient Care STDS* 2000, 14:637–645
7. VIANI RM, DANKNER WM, MUELENAER PA, SPECTOR SA. Resolution of HIV-associated nephritic syndrome with highly active antiretroviral therapy delivered by gastrostomy tube. *Pediatrics* 1999, 104:1394–1396
8. BACK DJ, KHOO SH, MAHER B, GIBBONS SE. Current uses and future hopes for clinical pharmacology in the management of HIV infection. *HIV Med* 2000, 1:1–6
9. MATZKE GR, MILLIKIN SP. Influence of renal function and dialysis on drug disposition. In: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ (eds) *Applied pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring*. Vancouver, WA, Applied Therapeutics, Inc, 1992, 8:1–49
10. LAM YWF, BANJERI S, HATFIELD C, TALBERT RL. Principles of drug administration in renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet* 1997, 32:30–57
11. OSTROP NJ, BURGESS E, GILL MJ. The use of antiretroviral agents in patients with renal insufficiency. *AIDS Patient Care STDS* 1999, 13:517–526
12. KIM RB, FROMM MF, WANDEL C, LEAKE B, WOOD AJ, RODEN DM ET AL. The drug transporter P-glycoprotein limits oral absorption and brain entry of HIV-1 protease inhibitors. *J Clin Invest* 1998, 101:289–294

13. HUISMAN MT, SMIT JW, SCHINKEL AH. Significance of P-glycoprotein for the pharmacology and clinical use of HIV protease inhibitors. *AIDS* 2000, 14:237–242
14. CALLICANO KD, TOBE S, SAHAI J, MCGILVERAY IJ, CAMERON DW, KRIGER F ET AL. Pharmacokinetics of single and chronic dose zidovudine in two HIV positive patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992, 5:242–250
15. SINGLAS E, PIOGER JC, TABURET AM, COLIN JN, FILLASTER JP. Zidovudine disposition in patients with renal impairment: influence of hemodialysis. *Clin Pharmacol Ther* 1989, 46:190–197
16. KIMMEL PL, LEW SQ, UMANA WO, LI P, GORDON AM, STRAW J. Pharmacokinetics of zidovudine in HIV-infected patients with end-stage renal disease. *Blood Purif* 1995, 13:34–36
17. CHEN SC, BARKER SM, MITCHELL DH, STEVENS SM, O'NEILL P, CUNNINGHAM AL. Concurrent zidovudine induced myopathy and hepatotoxicity in patients treated for human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Pathology* 1992, 24:109–111
18. KNUPP CA, HAK LJ, COAKLEY DF, FALK RJ, WAGNER BE, RAASCH RH ET AL. Disposition of didanosine in HIV-seropositive patients with normal renal function or chronic renal failure: Influence of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Pharmacol Ther* 1996, 60:535–542
19. BAZUNGA M, TRAN HT, KERTLAND H, CHOW MSS, MASSARELLA J. The effects of renal impairment on the pharmacokinetics of zalcitabine. *J Clin Pharmacol* 1998, 38:28–33
20. RANA KZ, DUDLEY MN. Clinical pharmacokinetics of stavudine. *Clin Pharmacokinet* 1997, 33:276–284
21. GRASELA DM, STOLTZ RR, BARRY M, BONE M, MANGOLD B, O'GRADY P ET AL. Pharmacokinetics of single-dose oral stavudine in subjects with renal impairment and in subjects requiring hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:2149–2153
22. JOHNSON MA, MOORE KH, YUEN GJ, BYE A, PAKES GE. Clinical pharmacokinetics of lamivudine. *Clin Pharmacokinet* 1999, 36:41–66
23. JOHNSON MA, VERPOOTEN GA, DANIEL MJ, PLUMB R, MOSS J, VAN CAESBROECK D ET AL. Single dose pharmacokinetics of lamivudine in subjects with impaired renal function and the effect of haemodialysis. *Br J Clin Pharmacol* 1998, 46:21–27
24. IZZEDINE H, LAUNAY-VACHER V, AYMARD G, LEGRAND M, DERAY G. Pharmacokinetics of abacavir in HIV-1 infected patients with impaired renal function. *Nephron* 2001, 89:62–67
25. TANJI N, TANJI K, KAMBHAM N, MARKOWITZ GS, BELL A, D'AGATI VD. Adefovir nephrotoxicity: possible role of mitochondrial DNA depletion. *Hum Pathol* 2001, 32:734–740
26. CUNDY KC. Clinical pharmacokinetics of the antiviral nucleotide analogues didanosine and zalcitabine. *Clin Pharmacokinet* 1999, 36:127–143
27. DIELEMAN JP, GYSSENS IC, VAN DER ENDE M, SIEM DE MARIE, BURGER DM. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. *AIDS* 1999, 13:473–478
28. DERAY G, BOCHET M, KATLAMA C, BRICAIRE F. Nephrotoxicity of ritonavir. *Presse Med* 1998, 27:1801–1803
29. BERNIS JS, COHEN RM, SILVERMAN M, TURNER J. Acute renal failure due to indinavir crystalluria and nephrolithiasis: Report of two cases. *Am J Kidney Dis* 1997, 30:558–560
30. TASHIMA KT, HOROWITZ JD, ROSEN S. Indinavir nephropathy. *N Engl J Med* 1997, 336:138–139
31. DUON CM, SGRO C, GRAPPIN M, BIRON P, BOIBIEUX A. Renal failure after treatment with ritonavir. *Lancet* 1996, 348:693–694
32. BENVENISTE O, LONGUET P, DUVAL X, LE MOING V, LEPORTE C, VILDE JL. Two episodes of acute renal failure, rhabdomyolysis, and severe hepatitis in an AIDS patient successively treated with ritonavir and indinavir. *Clin Infect Dis* 1999, 28:1180–1181
33. HERMIEU JF, PREVOT MH, RAVERY V, MOULINIER F, DELMAS V, BOUVET E ET AL. Nephritic colic due to indinavir. *Presse Med* 1998, 27:465–467
34. PERAZELLA MA, KASHGARIAN M, COONEY E. Indinavir nephropathy in an AIDS patient with renal insufficiency and pyuria. *Clin Nephrol* 1998, 50:194–196
35. KOPP JB, MILLER KD, MICAN JM, FEUERSTEIN IM, VAUGHAN E, BAKER C ET AL. Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir. *Ann Intern Med* 1997, 127:119–125
36. CHEN SCA, NANKIVELL BI, DWYER DE. Indinavir-induced renal failure. *AIDS* 1998, 12:440–441
37. GRABE DW, EISELE G, MILLER C, SINGH J, STEIN D. Indinavir induced nephropathy. *Clin Nephrol* 1999, 51:181–183
38. PERAZELLA MA. Crystal-induced acute renal failure. *Am J Med* 1999, 106:459–465
39. JARADAT M, PHILLIPS C, YUM MN, CUSHING H, MOE S. Acute tubulointerstitial nephritis attributable to indinavir therapy. *Am J Kidney Dis* 2000, 35:E16
40. GUARDIOLA JM, MANGUES MA, DOMINGO P, MARTINEZ E, BARRIO JL. Indinavir pharmacokinetics in hemodialysis-dependent end-stage renal failure. *AIDS* 1998, 12:1395
41. CHUGH S, BIRD R, ALEXANDER EA. Ritonavir and renal failure. *N Engl J Med* 1997, 336:138
42. WITZKE O, PLENTZ A, SCHAEFFERS RF, REINHARDT W, HEEMANN U, PHILIPP T. Side-effects of ritonavir and its combination with saquinavir and special regard to renal function. *AIDS* 1997, 11:836–838
43. STRICKER RB, MAN KM, BOUVIER DB. Pancreato-renal syndrome associated with combination antiretroviral therapy in HIV infection. *Lancet* 1997, 349:1745–1746
44. BOCHET MV, JACQUIAUD C, VALANTIN MA, KATLAMA C, DERAY G. Renal insufficiency induced by ritonavir in HIV-infected patients. *Am J Med* 1998, 105:457
45. TAYLOR S, LITTLE J, HALIFAX K, DRAKE S, BACK D. Pharmacokinetics of nelfinavir and nevirapine in a patient with end-stage renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Antimicrob Chemother* 2000, 45:716–717
46. IZZEDINE H, LAUNAY-VACHER V, LEGRAND M, LIEBERHERR D, CAUMES E, DERAY G. ABT378/r: a novel inhibitor of HIV-1 protease in haemodialysis. *AIDS* 2001, 15:662–664
47. IZZEDINE H, AYMARD G, LAUNAY-VACHER V, HAMANI A, DERAY G. Pharmacokinetics of efavirenz in a patient on maintenance haemodialysis. *AIDS* 2000, 14:618–619
48. GILL MJ, OSTROP NJ, FISKE WD, BRENNAN JM. Efavirenz dosing in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *AIDS* 2000, 14:1062–1063

49. ORTMANNS A, ITTEL TH, SCHNITZLER N, HANDT S, HELMCHEN U, SIEBERTH G. Remission of IgA nephropathy following treatment of cytomegalovirus infection with ganciclovir. *Clin Nephrol* 1998, 49:379–384
50. SAM R, PATEL SB, POPLI A, LEEHEY DJ, GAMBERTOGLIO JG, ING TS. Removal of foscarnet by hemodialysis using dialysate-side valves. *Int J Artif Organs* 2000, 23:165–167
51. AWEKA FT, JACOBSON MA, MARTIN-MUNLEY S, HEDMAN A, SCH-OENFELD P, OMACHI R ET AL. Effect of renal disease and hemodialysis on foscarnet pharmacokinetics and dosing recommendations. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1998, 20:350–357
52. ALEXANDER A, ACKERS A, MATSKE G, AWEKA FT, FRALEY D. Disposition of foscarnet during peritoneal dialysis. *Ann Pharmacother* 1996, 30:1106–1109
53. JACOBSON MA. Cytomegalovirus retinitis: new developments in prophylaxis and therapy. *AIDS Clin Rev* 1997, 98:249–269
54. TRIFILLIS AL, CUI X, DRUSANO GL. Use of human renal proximal tubule cell cultures for studying foscarnet-induced nephrotoxicity *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993, 37:2496–2499
55. BRODY SR, HUMPHREYS M, GAMBERTOGLIO JG, STAGG R, CUNDY K, AWEKA FT. Pharmacokinetics of cidofovir in patients with renal insufficiency and in CAPD or high-flux hemodialysis. *Clin Pharmacol Ther* 1999, 65:21–28
56. BIENVENU B, MARTINEZ F, DEVERGIE A, RYBOJAD M, RIVET J, BELLENGER P ET AL. Topical use of cidofovir induced acute renal failure. *Transplantation* 2002, 73:661–662
57. LASKIN OL, LONGSTRETH JA, WHELTON A, KRANSY HC, KEENEY RE, ROCCO L ET AL. Effect of renal failure on the pharmacokinetics of acyclovir. *Am J Med* 1982, 13:197–201
58. KRASNY HC, LIAO SH, DE MIRANDA P, LASKIN OL, WHELTON A, LIETMAN PS. Influence of hemodialysis on acyclovir pharmacokinetics in patients with chronic renal failure. *Am J Med* 1982, 73:202–204
59. LAWSON AF, GREEN PA, BRETT AS. Acute renal insufficiency due to oral acyclovir in a man with sickle cell trait. *South Med J* 1999, 92:1093–1094
60. BRIGDEN D, ROSLING A, WOODS N. Renal function after acyclovir intravenous injection. *Am J Med* 1982, 73(Suppl 1A):182–185
61. DA CONCEICAO M, GENCO G, FAVIER JC, VERRROT D, PITTI R. Cerebral and renal toxicity of acyclovir in a patient treated for meningoencephalitis. *Ann Fr Anesth Reanim* 1999, 18:996–999
62. GUITTON C, MAURY E, MOHAND D, FELDMAN F, LOKIEK F, GUIDET B ET AL. Acute reversible neurological and renal failure following acyclovir treatment. *Intensive Care Med* 1999, 25:639–640
63. JACOBSON MA, GALLANT J, WANG LH, COAKLEY D, WELLER S, GARY D ET AL. Phase I trial of valaciclovir, the L-valyl ester of acyclovir, in patients with advanced human immunodeficiency virus disease. *Antimicrob Agents Chemother* 1994, 38:1534–1540
64. HOOFNAGLE JH, DI BISCEGLIE AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997, 336:347–356
65. GILL KS, WOOD MJ. The clinical pharmacokinetics of famciclovir. *Clin Pharmacokinet* 1996, 31:1–8
66. SCHOMBURG A, KIRCHNER H, ATZPODIEN J. Renal, metabolic and hemodynamic side effects of interleukin-2 and/or interferon alpha: evidence of a risk/benefit advantage of subcutaneous therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993, 119:745–755
67. BELLAICHE G, GUETTIER C, DUBOUST A, LEY G, SLAMA JL. Nephrotic syndrome with acute renal failure due to focal segmental glomerulosclerosis in a patient treated with alpha-interferon for chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol* 2000, 24:465
68. TRAYNOR A, KUZEL T, SAMUELSON E, KANWAR Y. Minimal change glomerulopathy and glomerular visceral epithelial cell hyperplasia associated with alpha-interferon therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Nephron* 1994, 67:94–100
69. JADOUL M, PIESSEVAUX H, FERRANT A, COSYNS JP, VAN YPERSELE DE STRIHOU C. Renal thrombotic microangiopathy in patients with chronic myelogenous leukemia treated with interferon-alpha 2b. *Nephrol Dial Transplant* 1995, 10:111–113
70. RAVANDI-KASHANI F, CORTES J, TALPAZ M, KANTRJIAN HM. Thrombotic microangiopathy associated with interferon therapy for patients with chronic myelogenous leukemia: coincidence or true side effect? *Cancer* 1999, 85:2583–2588
71. AL-WAKEEL J, MITWALLI A, TARIF N, AL-MOHAYA S, MALIK G, KHALIL M. Role of interferon-alpha in the treatment of primary glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1999, 33:1142–1146
72. KIYOMOTO H, HITOMI H, HOSOTANI Y, HASHIMOTO M, UCHIDA K, KUROKOUCHI K ET AL. The effect of combination therapy with interferon and cryofiltration on mesangial proliferative glomerulonephritis originating from mixed cryoglobulinemia in chronic hepatitis C virus infection. *Ther Apheresis* 1999, 3:329–333
73. DAGHESTANI L, POMEROY C. Renal manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med* 1999, 106:347–354
74. CHOW WC. Hepatitis C: retreatment and treatment of patients with renal failure. *J Gastroenterol Hepatol* 2000, 15(Suppl):E152–E155
75. POST AB, HRICIK DE, STERLING RK, BARTUCCI MR, JACOBS GH, SCHULAK JA. Resolution of hepatitis B viremia in a renal transplant recipient treated with alpha-2b interferon. *Nephron* 1998, 79:469–471
76. HURAI B S, TANIMU D, ROMEH SA, QUADRI K, AL GHAMDI G, IQBAL A ET AL. Interferon-alpha in chronic hepatitis C infection in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999, 34:55–60
77. HURAI B S, IQBAL A, TANIMU D, ABDULLAH A. Sustained virological and histological response with pretransplant interferon therapy in renal transplant patients with chronic viral hepatitis C. *Am J Nephrol* 2001, 21:435–440
78. CASANOVAS-TALTAVULL T, BALIELLAS C, BENASCO C, SERRANO TT, CASANOVA A, PEREZ JL ET AL. Efficacy of interferon for chronic C virus-related hepatitis in kidney transplant candidates on hemodialysis: results after transplantation. *Am J Gastroenterol* 2001, 96:1170–1177
79. ROSTAING L, CHATELUT E, PAYEN JL, IZOPET J, THALAMAS C, TONTHAT H ET AL. Pharmacokinetics of alpha-IFN-2b in chronic hepatitis C virus patients undergoing chronic hemodialysis or with normal renal function: clinical implications. *J Am Soc Nephrol* 1998, 9:2344–2348
80. UCHIHARA M, IZUMI N, SAKAI Y, YAUCHI T, MIYAKE S, SAKAI T ET AL. Interferon therapy for chronic hepatitis C in hemodialysis patients: increased serum levels of interferon. *Nephron* 1998, 80:51–56
81. GOTOH A, HARA I, FUJISAWA M, OKADA H, ARAKAWA S, KUDO S ET AL. Pharmacokinetics of natural human IFN- α in hemodialysis patients. *J Interferon Cytokine Res* 1999, 19:1117–1123

82. NAKAYAMA H, SHIOTANI S, AKIYAMA S, GOTOH H, TANI M, AKINE Y. Pharmacokinetic study of human natural beta-interferon in patients with end-stage renal failure. *Clin Nephrol* 2001, 56:382–386
83. UMEDA M, MINAMI H, IZUMI N, YAMAMOTO M, KANNO T, OZAKI Y. Evaluation of interferon- β treatment for chronic hepatitis C in hemodialysis patient. *J Jpn Soc Dial Ther* 1994, 27:63–68
84. MISBAH SA, CHAPEL HM. Adverse effects of intravenous immunoglobulin. *Drug Saf* 1993, 9:254–262
85. ELLIE E, COMBE C, FERRER X. High-dose intravenous immunoglobulin and acute renal failure. *N Engl J Med* 1992, 327:1032–1033
86. CANTU TG, HOEHN-SARIC EW, BURGESS KM, RACUSEN L, SCHEEL PJ. Acute renal failure associated with immunoglobulin therapy. *Am J Kidney Dis* 1995, 25:228–234
87. PALEVSKY PM, RENDULIC D, DIVEN WF. Maltose-induced hyponatremia. *Ann Intern Med* 1993, 118:526–528
88. MORRIS DJ. Adverse effects and drug interactions of clinical importance with antiviral drugs. *Drug Saf* 1994, 10:281–291
89. SCOTTO G, FERRARA S, MANGANO A, CONTE PE, TANTIMONACO G. Treatment with ribavirin + alpha interferon in HCV chronic active hepatitis non-responders to interferon alone—preliminary results. *J Chemother* 1995, 7:58–61
90. WINTERMEYER SM, HAHATA MC. Rimantadine: a clinical perspective. *Ann Pharmacother* 1995, 29:299–310
91. CASS LM, EFTHYMIPOULOS C, MARSH J, BYE A. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of intravenous zanamivir. *Clin Pharmacokinet* 1999, 36(Suppl 1):13–19

Corresponding author:

H. Sambatakou, Infectious Diseases Unit, “G. Gennimatas” General Hospital, Athens, Greece
e-mail: hsambata@fs1.with.man.ac.uk