



КЛИНИЧКИ ВОДИЧ ЗА ТРЕТМАН ХИВ-А И АИДС-А

Босна и Херцеговина
Федерација Босне и Херцеговине
Федерално министарство здравства



Министарство здравља и
социјалне заштите
Републике Српске

КЛИНИЧКИ ВОДИЧ ЗА ТРЕТМАН ХИВА-А И АИДС-А

Сарајево, 2021. године

Босна и Херцеговина
Федерација Босне и Херцеговине
Федерално министарство здравства



Partnerstvo za zdravlje
BOSNA I HERCEGOVINA



Министарство здравља и
социјалне заштите
Републике Српске

Аутори: Радна група за ревизију Клиничког водича

Мр сц. др мед. Златко Чардаклија
Мр Драгана Галић
Прим. мр пх . Наташа Грубиша, спец.
Прим. др Весна Хаџиосмановић
Доц. др мед. сц. Рахима Јахић
Мр сц. Љубица Јандрић
Мр Аида Куртовић
Ведран Марчинко, маг. иур .
Доц. др сц. Влатка Мартиновић, др мед.
Др мед. Снежана Ритан
Мр сц. Синиша Скочибушић, др. мед.
Др мед. Сања Станић
Проф. др сц. Антонија Верхаз
Др стом. Александра Вукадин

Уредник: Дамир Лаличић
Рецензија: Др Елена Вовц, МПХ
Лектор: др Мијана Кубурић Мацура
ДТП и графички дизајн: Ванеса Хусика
Издање: прво издање
Издавач: Удружење „Партнерство за здравље”, Сарајево
Година издавања и штампања: 2021.
Штампарија: Гамапринт
Тираж: 150 примјерака

ЦИП - Каталогизација у публикацији
Национална и универзитетска библиотека
Босне и Херцеговине, Сарајево

616.98:578.828НIV]:616-08(497.6)(035)

КЛИНИЧКИ водич за третман ХИВ-а и АИДС-а / [аутори / радна група Златко Чардаклија
... [et al.]. - Сарајево : Удружење Партнерство за здравље, 2021. - 150 стр. : граф. прикази ;
30 см

Текст на ћир. и срп. језику. - Библиографија уз свако поглавље.

ISBN 978-9958-568-28-2

1. Чардаклија, Златко

COBISS.BH-ID 46989318

© Партнерство за здравље/ Partnerships in Health. Сва права задржана.

Коришћење и објављивање ове публикације или њених појединих дијелова на било који начин и било којим средствима комуникације и информисања није дозвољено без писменог одобрења Партнерства за здравље/ Partnerships in Health.

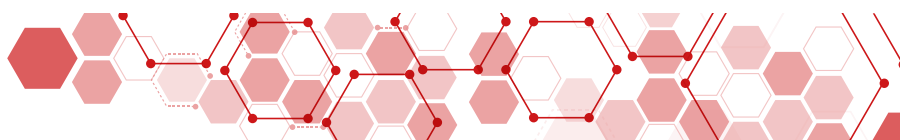
Ставови изнесени у овој публикацији не одражавају нужно ставове и мишљење Партнерства за здравље, као ни осталих партнера који су подржали издавање ове публикације.

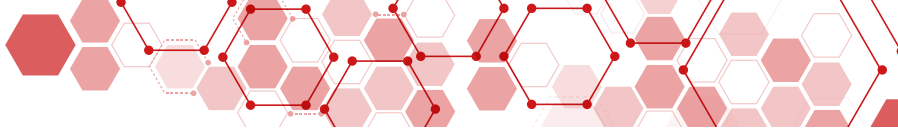
Садржај

РЕЦЕНЗИЈА.....	11
ПРЕДГОВОР.....	13
1. УВОД У КЛИНИЧКИ ВОДИЧ.....	17
2. АНТИРЕТРОВИРУСНО ЛИЈЕЧЕЊЕ	21
2.1 Базична евалуација	21
2.2 Тестирање резистенције на лијекове	24
2.3 Тестирање корецептора тропизма.....	25
2.4 Када укључити АРВ третман.....	26
2.5 Третман као превенција (енгл. Treatment as Prevention – TasP)	27
2.6 Користи од раног увођења АРТ-а	28
2.7 Специфични проблеми код пацијената с једном од опортунистичких инфекција	29
2.8 Компоненте АРВ режима	29
2.9 Одабир иницијалног АРВ режима	30
2.10 Преглед најчешће употребљаваних компоненти АРВ режима	30
2.11 Избор између режима заснованих на INSTI, NNRTI или PI	37
2.12 Располовиви АРВ лијекови	38
2.13 АРВ режими који се препоручују за започињање терапије код ART-naive пацијената	40
2.14 Мониторинг АРТ-а.....	47
2.15 АРВ лијекови доступни у Босни и Херцеговини	51
2.16 Синдром инфламаторне имуне реконституције (IRIS)	51
2.17 Постекспозицијска профилакса (PEP).....	52
2.18 Предекспозицијска профилакса (PrEP) у превенцији ХИВ-а.....	54
3. ХИВ ИНФЕКЦИЈА КОД ДЈЕЦЕ	63
3.1 Епидемиологија	63
3.2 Остали начини преноса.....	64
3.3 Симптоми и знакови	65
3.4 Прогноза	69
3.5 Лијечење	69
3.6 Препоруке за дозирање антиретровирусних лијекова за новорођенчад	73
3.7 Превенција.....	77
3.8 Социјализација дјеце заражене ХИВ-ом.....	79
4. ХИВ/АИДС ТРЕТМАН И ЊЕГА ОСОБА КОЈЕ ИНЈЕКТИРАЈУ ДРОГЕ (PWID)	85
4.1 Здравствене и социјалне посљедице убризгавања дрога	86
4.2 Супституциона терапија опијатима	86
4.3 Организација и менаџмент ХИВ третмана код PWID	86
4.4 Клинички менаџмент ХИВ инфицираних PWID	90
5. ИНТЕРАКЦИЈЕ АНТИРЕТРОВИРУСНИХ ЛИЈЕКОВА	95
5.1 Фармакокинетичке интеракције које утичу на апсорпцију лијека	95



5.2 Фармакокинетичке интеракције које утичу на метаболизам јетре	95
5.3 Фармакокинетички појачивачи (бустери)	96
5.4 Остали механизми фармакокинетичких интеракција	96
5.5 Улога терапијског праћења лијекова у управљању интеракцијама лијекова	96
5.6 Интеракције хране и антиретровирусних лијекова	97
6. ЛИЈЕЧЕЊЕ ОБОЉЕЛИХ СА КОИНФЕКЦИЈАМА	101
6.1 Дијагноза ХБВ/ХИВ коинфекције	103
6.2 Лијечење ХБВ/ХИВ коинфекције	103
6.3 Особе с ХИВ-ом и хепатитисом Ц.....	106
6.4 Лијечење ХЦВ/ХИВ коинфекције	107
6.5 Тренутно одобрени лијекови за лијечење хроничне ХЦВ инфекције у БиХ	121
6.6 Акутни вирусни хепатитис Ц и реинфекција	123
6.7 Опортунистичке инфекције.....	126
6.8 Туберкулоза и ХИВ	145

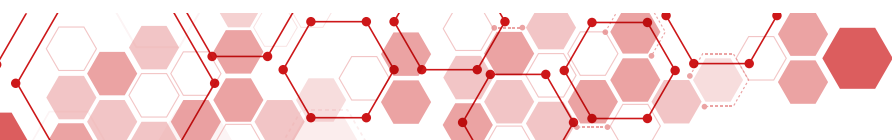


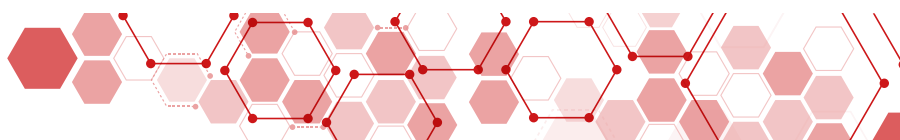
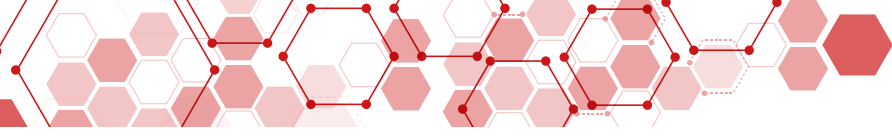


Родна компонента

Овај Клинички водич подразумијева једнак и равноправан однос оба пола, без обзира на граматички род у којем су у овом водичу наведене особе које могу бити оба пола. Изрази написани само у мушком роду односе се подједнако на мушки и женски род. У означавању функција, звања и титула употребљаваће се језик прилагођен роду¹.

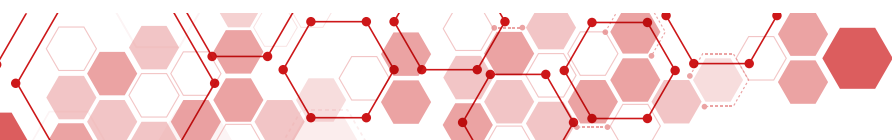
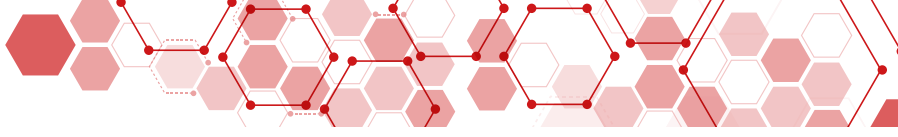
¹ Приручник за усклађивање закона са Законом о равноправности полова и са међународним стандардима у области равноправности полова

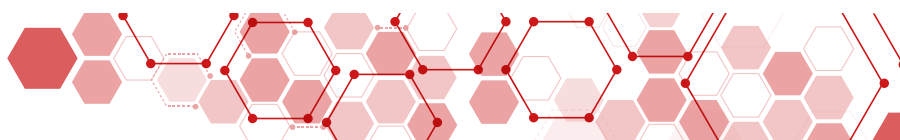
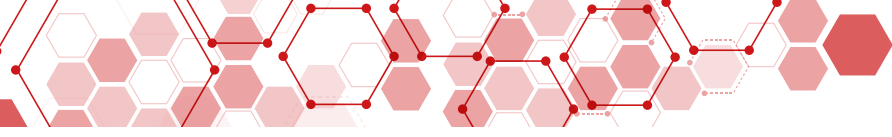




Скраћенице и објашњења	
ЗТС	Ламивудин
АВС	Абакавир
АРV	Ампренавир
АРВ	Антиретровирусни
АРТ	Антиретровирусна терапија
АТV	Атазанавир
AZ	Азидотимидин, зидовудин
BID	Два пута дневно
VL	Ниво вируса у крви / виремија (енгл. viral load)
d4T	Ставудин
ddI	Диданозин
DLV	Делавирдин
DRV	Дарунавир
DTG	Долутегравир
EFV	Ефавиренц
ETR	Етравирин
EVG	Елвитегравир
ZDV	Зидовудин
IDV	Индинавир
IGRA	Тест интерферон-γ release assay
ИМ	Инфаркт миокарда
INSTI	Класа антиретровирусних лијекова који блокирају ХИВ ензим интегразу
ИРИС	Имуни реконституциони инфламаторни синдром
LDL	LDL холестерол
LPV/г	Лопинавир/ритонавир
MSM	Мушкарац који има секс са мушкарцима
MVC	Маравирук
НХЛ	Не-Хоџкинов лимфом
NNRTI	Ненуклеозидни инхибитори реверзне транскриптазе
NRTI	Нуклеотидни инхибитор реверзне транскриптазе
NVP	Невирапин
ОИ	<i>Опортунистичке инфекције</i>
PCR	Лабораторијски тест који се користи за утврђивање нивоа вируса у крви (енгл. polymerase chain reaction)
ПЕП	Постекспозицијска профилакса (енг. post-exposure prophylaxis)
ПМЛ	Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија
РМТСТ	Превенција преноса HIV-а са мајке на дијете током трудноће, порођаја или дојења
PrEP	Предекспозицијска профилакса
PWID	Особе које убризгавају дрогу помоћу игле и шприца директно у крв (енг. people who inject drugs)
RAL	Ралтегравир
RTV	Ритонавир

СПИ	Сексуално преносиве инфекције
SQV	Саквинавир
СЗО	Свјетска здравствена организација
SW	Сексуалне раднице/радници
T20	Енфувиртид
TDF	Тенофовир
TPV	Типранавир
CCR5	CCR5 је протеин који се налази на имунским ћелијама, корецептор је за HIV приликом уласка вируса у ћелију.
CD4	Тест којим се броји колико има CD4 лимфоцита у кубном милиметру крви (mm ³). CD4 су лимфоцити ћелије које HIV директно напада. Њихова је улога да шаљу сигнале другим ћелијама имунолошког система како би знале шта и кад да раде.
CD8	Лимфоцити су ћелије чија је улога да нациљају и директно убију заражене, тј. измијењене ћелије. Ћелије имуног система имају способност да препознају које су материје стране, а које припадају организму са циљем да елиминишу све стране материје.
CMV	Цитомегаловирус
Cobі	Кобицистат
CVD	Кардиоваскуларна болест
FPV	Фосампренавир
FTC	Емтрицитабин
HAART	Високоактивна антиретровирусна терапија (енг. Highly Active Antiretroviral Therapy)
HBV	Вирус хепатитиса Б
HCV	Вирус хепатитиса Ц
HDL	HDL холестерол
HIV	Вирус хумане имунодефицијенције
HLA-B*5701	Хумани леукоцитни антиген који се повезује с хиперсензитивношћу на Абакавир





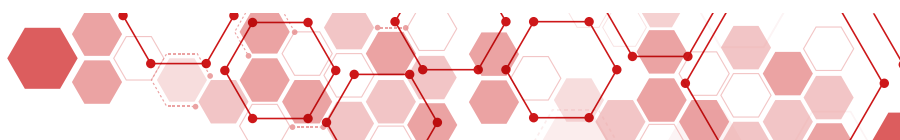
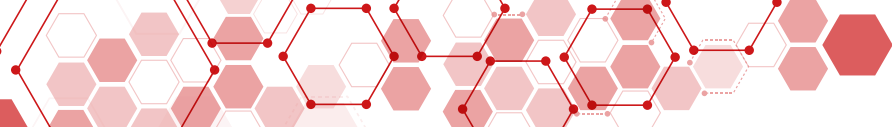


РЕЦЕНЗИЈА

Стандардизовано, висококвалитетно и ефикасно лијечење ХИВ-а и АИДС-а јесте стуб ефикасног одговора на ХИВ. Свјетска здравствена организација жели да похвали Босну и Херцеговину за напоре у континуираном побољшању доступности и квалитета лијечења ХИВ-а и АИДС-а. Препознајемо напоре тима професионалаца, клиничара, цивилног друштва, министарства здравља, који су неуморно радили на изради ажурираног Клиничког водича за лијечење ХИВ-а и АИДС-а. Свјетска здравствена организација се захваљује Федералном министарству здравства и Министарству здравља и социјалне заштите у Влади Републике Српске на лидерству и подршци у изради Клиничког водича за третман ХИВ-а и АИДС-а.

Ревидирани клинички водич је свеобухватан документ, који ће понудити смјернице клиничарима у лијечењу ХИВ-а и АИДС-а у различитим популацијама. Овај документ ће помоћи пружаоцима здравствених услуга у свим фазама лијечења и њега, пружајући смјернице за лијечење дјеце, одраслих и различитих група становништва. Такође, ревидиране клиничке смернице нуде солидну основу за увођење РgEP-а широм земље и побољшање његове доступности и приступачности за особе са високим ризиком од ХИВ инфекције. Овај приступ је посебно релевантан у моменту када су здравствени системи и друштва суочени са пандемијом COVID-19. Свјетска здравствена организација цијени прилику да буде дио Радне групе за израду Клиничког водича за лијечење ХИВ-а и АИДС-а у Босни и Херцеговини.

*Др. Елена Вовц, МРН
Свјетска здравствена организација*





ПРЕДГОВОР

Примјена клиничког водича у приступу и третману одређених болести општеприхваћена је пракса у савременој медицини.

У циљу обезбјеђења квалитетне здравствене услуге, као и стандардизације дијагностике и терапије ХИВ-а и АИДС-а, Удружење „Партнерство за здравље БиХ“ је међу првима на подручју Босне и Херцеговине покренуло процес израде клиничког водича за третман ХИВ-а и АИДС-а у сарадњи са Министарством здравља и социјалне заштите у Влади Републике Српске и Федералним министарством здравства, и уз подршку Свјетске здравствене организације и Глобалног фонда за борбу против АИДС-а, туберкулозе и маларије.

Формирана је експертска група чији су чланови обрадили теме, свако из своје области, односно процедуре, поступке и смјернице који су прилагођени ситуацији у Босни и Херцеговини, а који су компарабилни са савременим процедурама у свијету.

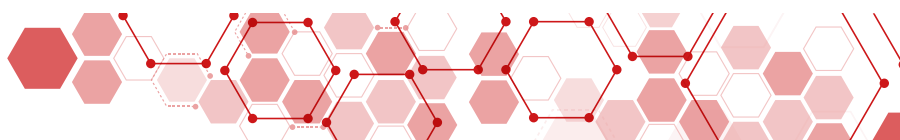
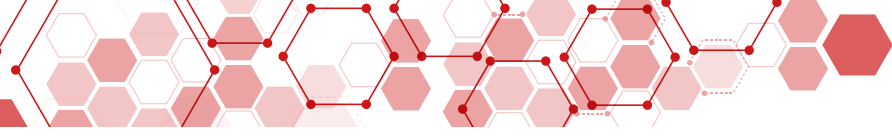
Дијагностички и терапеутски ставови базирани су на великим мултицентричним студијама и/или консензусима експертских тимова или радних група. Смјернице треба имплементирати тако да докторима помажу својим упутствима заснованим на научним доказима.

Циљ клиничких смјерница је:

- ▶ примјена савремених доктринарних ставова у дијагностици и терапији,
- ▶ стандардизација дијагностичких и терапијских процедура,
- ▶ усвајање стандарда за медицински надзор,
- ▶ рационализација трошкова здравствене заштите,
- ▶ развијање и ревидирање листе есенцијалних лијекова за третман ХИВ-а и АИДС-а,
- ▶ развијање едукативних програма,
- ▶ развијање и имплементација добре праксе и добре клиничке праксе,
- ▶ едукација медицинског особља и пацијената.

Успостављање клиничког водича даће здравственим професионалцима оквир за одговарајући стандард здравствене заштите коју пружају својим пацијентима; даће „стандарде“ на основу којих здравствени професионалци могу пратити властиту клиничку праксу; олакшати и рационализовати рад доктора који се баве лијечењем ХИВ-а и АИДС-а.

Клинички водич ће се ревидирати, измијенити/допунити по потреби, по могућности сваке друге године, у складу са новим спознајама о постојећим антиретровирусним лијековима, узимајући у обзир доступност нових лијекова и најновије смјернице за антиретровирусно лијечење у Босни и Херцеговини.



1. УВОД У КЛИНИЧКИ ВОДИЧ



1. УВОД У КЛИНИЧКИ ВОДИЧ

У стручној литератури постоји велики избор термина за „смјернице за клиничку праксу“. Када се термин „guidelines for clinical practice“ преведе са енглеског, на нашем језику постаје „клиничка водила“, „смјернице за клиничку праксу“, „водич“ или сл.

Амерички институт за медицину 2011. године смјернице за клиничку праксу дефинисао је као „изјаве које садрже препоруке намијењене оптимизацији његе за пацијенте, а које су добијене из систематског прегледа доказа и процјене користи и штете од алтернативних опција његе. Поуздане смјернице за клиничку праксу утемељене су на систематском прегледу литературе, развијеном од стране панела мултидисциплинарних експерата, пружају јасно објашњење логистичких односа између могућности алтернативне његе и здравствених исхода, те показују ниво квалитета доказа и снаге препорука“ (А. Ново, Клиничке водиле, АКАЗ, Сарајево, 2017). Наравно, све ово захтијева и одговарајуће ресурсе, које Босна и Херцеговина, нажалост, нема.

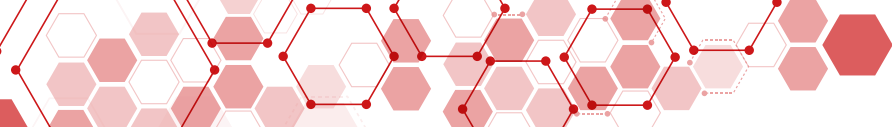
Такође, Босна и Херцеговина, за разлику од других, има врло мали број случајева ХИВ инфекција, који не допушта озбиљна и велика истраживања, што такође смањује могућност развоја локалних смјерница за клиничку праксу. Међутим, да не би дошло до превелике разноликости, радна група за израду смјерница усагласила се да направи преглед и изради смјернице за клиничку праксу за ХИВ инфекције на основу постојећих смјерница (WHO, CDC, EACS).

С обзиром на то да смјернице за клиничку праксу треба да служе здравственим професионалцима и пацијентима, али и купцима услуга (Фонд здравственог осигурања Републике Српске, Завод здравственог осигурања и реосигурања Федерације Босне и Херцеговине) и доносиоцима политичких одлука и сл., радна група договорилa се да препоруке треба да служе и да се користе на основу расположивих и регистрованих лијекова у Босни и Херцеговини.

Ово истичемо како не би настала забуна у току интерпретирања смјерница, јер се у њима налазе и лијекови који нису расположиви у Босни и Херцеговини. Међутим, у случају потребе за хитним увозом таквих лијекова, ове смјернице могу послужити и купцима услуга да њихова тијела (комисије за лијекове и сл.) процијене потребу хитне набавке или подузимање мјера да се извјесни лијекови додају на листу лијекова или избришу са ње.

Осамдесетих година прошлог вијека, свијет је погодила пандемија ХИВ-а. Према подацима UNAIDS-а из 2019. године, процјењује се да је у свијету од почетка епидемије 77,5 милиона особа заражено ХИВ-ом (од 55,9 до 100 милиона). Од тог броја, процјењује се да је 32,7 милиона људи досад умрло од АИДС-а (24,8–42,2 милиона). Све државе су реаговале и, након Декларације о посвећености борби против АИДС-а из Дурбана 2001. године, основан је Глобални фонд за борбу против АИДС-а, туберкулозе и маларије (GFATM) и започела је систематска борба са пандемијом. Упоредо са пандемијом, цијела научна заједница у свијету ангажовала се на бољем схватању природе епидемије ХИВ-а у циљу превенције и лијечења. Подузимањем и реализацијом наведених мјера постигнути су изузетни резултати у обуздавању и контроли епидемије и лијечењу обољелих. Од почетака лијечења првим антиретровирусним лијеком АЗТ (зидовудин), до развоја високоактивне антиретровирусне терапије (енгл. скр. HAART), употребе различитих комбинација три и више активних антиретровирусних супстанци, па до данас, развијале су се различите класе антиретровирусних лијекова. Тако се посљедњих година, поред нуклеозидних инхибитора реверзне транскриптазе (NRTI), ненуклеозидних инхибитора реверзне транскриптазе (NNRTI), инхибитора протеазе (PI), уводе у прву линију лијечења и инхибитори интегразе (INI).

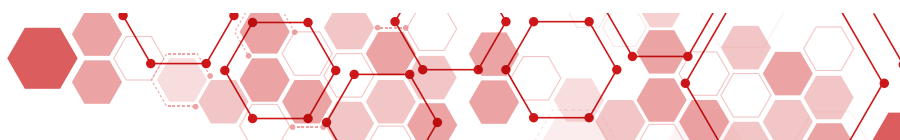
Циљеви које су поставили Свјетска здравствена организација (WHO) и UNAIDS под називом „90-90-90“ и „Окончати епидемију ХИВ-а до 2030. године“ добро су се остваривали, тако да се ХИВ инфекција данас сматра хроничном болешћу. Међутим, и поред остварених изванредних резултата, пандемија SARS-CoV-2 и болест COVID-19 коју је изазивао, снажно су успорили остваривање циљева. Детаљне анализе показале колико је пандемија COV-



ID-19 утицала на остваривање зацртаних циљева. Поред наведеног, од почетка пандемије ХИВ-а имали смо неколико већих епидемија изазваних вирусима SARS, MERS, ебола, те птичјег и свињског грипа, али ниједна од њих није изазвала толико панике, тако брзо ширење заразе и толико смрти као пандемија COVID-19. Ипак, свијет је врло брзо реаговао, као и научна заједница и фармацеутске фирме, и за отприлике једну годину развили су вакцине којима је отпочео процес имунизације широм свијета, у циљу заустављања ове пандемије, која је уздрмала свјетски здравствени и економски систем.

Босна и Херцеговина није изузетак, и борба против ХИВ инфекције, већ ослабљена повлачењем подршке Глобалног фонда, додатно се успорила проблемима изазваним пандемијом COVID-19.

Ипак, и у овако отежаним околностима, наставља се рад на борби против ХИВ-а, а најбољи су примјери управо скорашњи рад на осавременјевању смјерница за тестирање на ХИВ и смјерница за лијечење ХИВ инфекција.



2. АНТИРЕТРОВИРУСНО ЛИЈЕЧЕЊЕ



2. АНТИРЕТРОВИРУСНО ЛИЈЕЧЕЊЕ

У лијечењу ХИВ инфекције се од 1996. године у праксу уводи потентна високоактивна антиретровирусна терапија. Ова терапија омогућава снажну и дуготрајну супресију вирусне репликације, уз могућност реконституције имуног система, чак и у случајевима тешке имунодефицијенције. АРТ има и нека ограничења: не ерадицира ХИВ, лијекови су скупи, могу узроковати многе нуспојаве, захтијевају високи степен адхеренције да би били ефикасни и да би се спријечила појава резистенције. При доношењу одлуке о започињању терапије, мора се водити рачуна о очекиваној користи од АРТ-а у смислу морбидитета и морталитета, о могућим ризицима од токсичности, интеракцији лијекова, резистенцији на лијекове, као и о ризицима за коморбидитете и адхеренцију.

Најновије смјернице препоручују да се АРТ иницира што је могуће раније након постављања ХИВ дијагнозе, без обзира на вриједности CD4 ћелија, на дан дијагностиковања или унутар неколико дана или седмица након дијагностиковања. Осим користи од ранијег иницирања терапије за ХИВ инфицирану особу, додатни разлог је и смањење полне трансмисије на ХИВ неинфициране особе.

Бројна нова истраживања дају наду да ће у будућности бити могуће пронаћи функционални лијек, гдје вирус перзистира у организму у трајном стању латенције без потребе за узимањем антиретровирусне терапије.

2.1 Базична евалуација

Базична евалуација укључује процјену стања пацијента с ХИВ инфекцијом на првом и на наредним прегледима.

Први преглед

- ▷ комплетна лична анамнеза, укључујући и породичну анамнезу (CVD, дијабетес, хипертензија), лијекови које пацијент узима, животни стил (конзумација алкохола, цигарета, злоупотреба дрога), комборбидитети, алергије;
- ▷ анамнеза о сексуалном и репродуктивном здрављу;
- ▷ физикални преглед, укључујући податке о висини, тежини, BMI, крвном притиску;
- ▷ лабораторијска анализа:
 - ▶ серолошки тестови на ХИВ (скрининг и потврдни тест);
 - ▶ PCR ХИВ RNA;
 - ▶ тест генотипизације и резистенције;
 - ▶ тест R5 тропизма (ако је доступан);
 - ▶ апсолутни и релативни број CD4 и CD8 лимфоцита;
 - ▶ HLA-B*5701;
 - ▶ ККС, хепатограм, протеинограм, глукоза, креатинин, израчунавање клиренс креатинина, амлазе, eGFR, HbA1C;
 - ▶ липидни статус (укупни холестерол, LDL, HDL, триглицериди);
 - ▶ серологија на токсоплазму, ЦМВ;
 - ▶ количина протеина и глукозе у урину/dipstick;
 - ▶ 25 ОН витамин D, DXA;
 - ▶ PSA према индикацијама за ХИВ негативну популацију, алфа фетопротеин за особе с цирозом (AFP).
- ▷ скрининг на сексуално преносиве инфекције (СПИ): серологија на сифилис, NAAT на гонореју и хламидије;

- ▷ маркери на хепатитисе: А, Б, Ц, Д, Е;
- ▷ PAPA тест, мамографија;
- ▷ PAPA тест анални (MSM), аноскопија;
- ▷ туберкулин кожни тест (TST) ако је број CD4 > 400 ћел./ μl или интерферон- γ *release assay* (IGRA тест);
- ▷ рендген плућа;
- ▷ ЕКГ, процјена ризика (Framingham-ов скор);
- ▷ ултразвук и, по потреби, FibroScan;
- ▷ преглед фундуса;
- ▷ процјена социјалног и психолошког стања болесника: пружање подршке и савјетовање ако је потребно;
- ▷ вакцинација против хепатитиса А и Б (зависно од серолошког налаза), те вакцинација против пнеумокока, годишња вакцинација против грипе.

Наредни прегледи:

- ▷ најмање сваких 3–6 мјесеци:
 - ▶ ККС, апсолутни и релативни број CD4 и CD8 лимфоцита, PCR ХИВ RNA
- ▷ сваке године:
 - ▶ физикални преглед;
 - ▶ процјена социјалне и психолошке подршке, заговарање престанка пушења;
 - ▶ серологија на сифилис, хепатитис маркери Б и Ц (ако су претходно били негативни или према епидемиолошкој индикацији), PAPA тест;
 - ▶ AST, ALT, LDH, липидни статус.

Савјетовање о евентуалној злоупотреби психоактивних супстанци те здравствено просвјешћавање у односу на ментално здравље треба понудити ако за то има индикација. Едукација пацијената о природи њихове болести, методама спречавања трансмисије ХИВ инфекције и доступност третмана требало би да буду интегрални дијелови почетног менаџмента лијечења.

Вриједности CD4

Вриједност CD4 главни је индикатор имуне функције код пацијената с ХИВ инфекцијом и најбољи је предсказатељ прогресије болести. Један је од кључних параметара при доношењу одлуке о иницирању и искључивању профилаксе за опортунистичке инфекције (ОИ), као и за процјену ургентности иницирања АРТ-а.

Данас се АРТ препоручује за све пацијенте с ХИВ-ом без обзира на вриједности *viral load*-а или CD4 ћелија, те су разлози за учесталост праћења вриједности CD4 ћелија постали мање важни. Ипак, праћење вриједности CD4 јесте фактор у мониторингу терапијског одговора. Адекватан одговор CD4 на терапију дефинисан је као повећање вриједности CD4 за 50–150 ћел./ μl годишње. Пацијенти код којих се иницира терапија уз ниске вриједности CD4 или који су старије животне доби могу имати скромно повећање упркос VL супресији.

Мониторинг CD4: Код пацијената код којих није инициран АРТ, CD4 треба пратити сваких 3–6 мјесеци како би се процијенила евентуална ургентност иницирања АРТ-а и потреба за профилаксом за ОИ. Тестирање вриједности CD4 након иницирања АРТ-а треба радити сваких 3–6 мјесеци током прве двије године или ако је број CD4 < 300 ћел./ μl , како би се процијенила имуна реконституција.

Послије двије године на АРТ-у с одрживом ХИВ RNA супресијом, а вриједностима CD4 између 300 и 500 ћел./ μl , мониторинг треба радити сваких 12 мјесеци, а код вриједности CD4 > 500 ћел./ μl током најмање двије године. Код пацијената који не успију одржати



вирусну супресију на АРТ-у, мониторинг CD4 треба радити сваких 3–6 мјесеци.

Одговор CD4 на АРТ варира. Скроман одговор CD4 на терапију код пацијената с вирусолошком супресијом у ријетким случајевима је индикација за модификацију АРВ режима. У случају конзистентне вирусне супресије, вриједности CD4 дају лимитиране информације. Студија ARTEMIS закључила је да CD4 мониторинг није био од клиничке користи код пацијената који су имали супримиран VL и вриједности CD4 > 200 ћел./ μ l након 48 седмица терапије, а да је ризик од *Pneumocystis jirovecii* пнеумоније екстремно низак код пацијената на супресивном АРТ-у који имају вриједности CD4 између 100 и 200 ћел./ μ l. Пад вриједности CD4 може се у ријетким случајевима јавити код вирусолошки супримираних пацијената, што се може повезати с нежељеним клиничким епизодама, као што су кардиоваскуларна болест, малигноми, итд.

Фактори који утичу на апсолутне вриједности CD4 јесу: акутне инфекције, пушење, стрес, физичка активност, средства за контрацепцију, менструални циклус, доба дана или годишње доба, употреба лијекова. Релативни број CD4 (постотак) остаје стабилан и може бити прикладнији параметар за процјену пацијентове имуне функције.

ХИВ RNA тестирање

Виремија је најважнији индикатор почетног и одрживог одговора на АРТ и може бити корисна у предсказивању клиничке прогресије. Циљ АРВ лијечења јесте да се постигне и одржава трајна вирусна супресија испод границе детекције, нпр. VL < 20–75 копија/ml, зависно од типа теста и тако редукује ризик од прогресије болести у АИДС.

Предтретманске вриједности viral load-а важан су фактор за одабир иницијалног АРВ режима с обзиром на то да неки од одабраних АРВ лијекова или режима могу бити повезани с лошијим одговором код пацијената с високим почетним вриједностима viral load-а.

Изоловани „блипови“ или пролазно ниске вриједности виремије, мање од VL 200 копија/ml, нису ријетки код успјешно третираних пацијената који имају високи степен адхеренције и не сматра се да представљају вирусну репликацију или да предсказују вирусолошки неуспјех. Уз савремене АРТ режиме, око 10% особа годишње могу доживјети блипове, иако имају добру адхеренцију на АРТ.

Блипове узрокују: начин узимања узорка крви и њена обрада, лабораторијска грешка (контаминација опреме за тестирање), интеркурентне инфекције или вакцинација. Блипови се морају диференцирати од лоше адхеренције и раног вирусолошког неуспјеха.


Перзистентна виремија VL > 200 копија/ml повезује се с повишеним ризиком од вирусолошког неуспјеха, што у контексту „терапија као превенција“ (TasP), може водити ка повишеном ризику од полне трансмисије.

DHHS и AIDS Clinical Trials Group (ACTG) сада дефинишу вирусолошки неуспјех као потврђене вриједности VL > 200 копија/ml – граница која елиминише могућност већине случајева евидентне виремије узроковане блиповима или разликама у лимитима детекције разних врста тестних техника и произвођача.

Код пацијената на АРВ режиму, вирусна супресија постигне се за 8–24 седмице, иако код неких пацијената то може трајати и дуже.

Препоруке за учесталост RNA мониторинга јесу сљедеће:

- ▷ Након иницирања АРТ-а или модификовања терапије због вирусолошког неуспјеха. Плазма viral load мјери се унутар 2–4 седмице, а након тога сваких 4–8 седмица, све док се не супримира виремија.
- ▷ Код вирусолошки супримираних пацијената којима је АРТ био модификован због токсичности или поједностављења режима. Мјерење вриједности viral load-а треба радити унутар 4–8 седмица након промјене терапије због потврђивања ефикасности новог режима.

- 
- ▷ Код пацијената на стабилном, супресивном АРВ режиму. Мјерење вриједности viral load-а треба понављати сваких 3–4 мјесеца с циљем потврђивања континуиране вирусне супресије. Може се размотрити и могућност мониторинга сваких шест мјесеци код пацијената са стабилном адхеренцијом и VL супресијом дужом од 2–3 године.

Ако се не постигне вирусна супресија, треба реализовати тест резистенције како би се укључио алтернативни режим.

HLA-B*5701

У склопу базичне евалуације, неопходно је прије иницирања абакавира (АВС) реализовати скрининг тест на HLA-B*5701 како би се избјегао ризик од хиперсензитивне реакције (HSR). HSR представља мултиоргански клинички синдром који се виђа унутар првих шест седмица третмана са АВС.

HLA-B*5701 позитивним пацијентима не би требало администрирати АВС, а позитиван резултат требало би уписати у историју болести и едуковати пацијента о значењу овог теста.

Уколико HLA-B*5701 тест није доступан, АВС може се иницирати уз адекватно клиничко савјетовање и мониторинг на било који знак АВС HSR.

2.2 Тестирање резистенције на лијекове

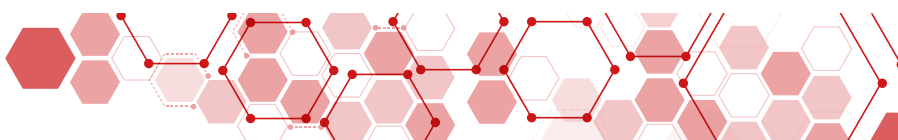
Тестирање резистенције на АРВ лијекове дио је рутинског дијагностичког алгорита ХИВ инфекције. У рутинској дијагностици примјењују се **генотипски тестови**. Њима се одређују мутације у генима који кодирају реверзну транскриптазу и протеазу који узрокују резистенцију вируса на лијекове. Добра страна генотипских тестова јесте њихова стандардизованост. Налаз генотипског теста даје попис АРВ лијекова, те интерпретацију резултата генетичке анализе вируса, тј. податак о томе да ли је вирус резистентан или осјетљив на поједине лијекове. Генотипски тестови дају информацију о резистенцији на NRTI, NNRTI, INSTI и PI. Генотипско тестирање преферирано је у односу на фенотипско тестирање због ниже цијене, краћег времена чекања резултата и веће сензитивности у детекцији дивљих типова и резистентних вируса.

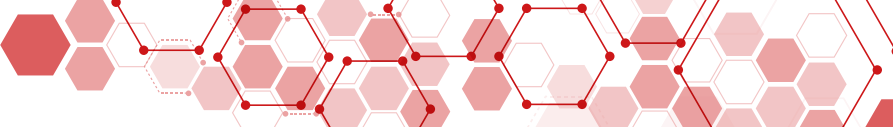
Фенотипски тестови мјере способност раста вируса у условима различитих концентрација антивирусних лијекова. Фенотипски тестови врло су корисни у анализи резистенције код болесника лијечених великим бројем лијекова, дају нам директну информацију о резистенцији, без обзира на мултипле мутације, и једина су могућност одређивања резистенције за нове класе лијекова. Фенотипски тестови су скупи и нису широко доступни.

Тестирање резистенције индиковано је у сљедећим ситуацијама:

- ▶ Новооткривени ХИВ инфицирани пацијенти, без обзира на то да ли ће им терапија бити иницирана одмах или одгођена. Ако се одгађа, треба поновити тестирање у вријеме када се буде разматрало иницирање АРТ-а ако сматрамо да постоји могућност заразе резистентним вирусом или ако преваленца резистенције у популацији прелази 10%.
- ▶ Иницирање АРТ-а не треба се одгађати док не дођу резултати тестирања резистенције. Режим се може модификовати након што су резултати тестирања доступни.
- ▶ Болесници с вирусолошким неуспјехом лијечења код којих је вiremија већа од 1.000 копија/ml. Тестирање резистенције на лијекове треба реализовати док је пацијент на ординираним АРВ лијековима или унутар четири седмице по искључењу терапије.
- ▶ Болесници са субоптималном супресијом вiremије.
- ▶ ХИВ инфициране труднице, прије иницирања АРТ-а, као и оне које су затрудњеле уз детектабилну вiremију док су биле на терапији.

Код пацијената с ниским вриједностима вiremије, мање од 500 копија/ml, тестирање резистенције на лијекове се не препоручује.





Након појаве резистенције, потребно је промијенити комбинацију АРВ лијекова и одабрати нову, на коју је вирус осјетљив. Резистенција је најчешће посљедица лоше адхеренције на лијекове, која доводи до смањене концентрације појединих АРВ лијекова у организму које више нису довољне да зауставе умножавање вируса.

Резултати одређивања резистенције на одређене АРВ лијекове омогућавају циљану и дјелотворнију АРТ.

2.3 Тестирање корецептора тропизма

Употреба хемокинских корецептора CCR5 (протеин који се налази на имунским ћелијама, корецептор је за ХИВ приликом уласка вируса у ћелију) и/или CXCR4 за улазак ХИВ-а у ћелију назива се корецепторским тропизмом. Сојеви ХИВ-а се, с обзиром на тропизам, дијеле на R5 сојеве, који користе CCR5 корецептор; X4 сојеве, који користе CXCR4 корецептор; сојеве двојног тропизма, који користе оба корецептора, а код болесника се појављују и хетерогене популације R5 и X4 сојева (мјешовити тропизам).

Тестирање корецептора тропизма треба урадити ако се разматра могућност иницирања CCR5 инхибитора (маравирик) који превенира улазак ХИВ-а у циљне ћелије путем везања за CCR5 рецептор. Користе се генотипски и фенотипски тестови.

Клиничка индикација за одређивање тропизма ХИВ-а је вирусолошки неуспјех АРВ лијечења. Препоручује се истовремено одређивање резистенције на инхибиторе реверзне транскриптазе или протеазе или интегразе, те одређивање тропизма, како би се добила потпуна информација о свим активним АРВ лијековима, укључујући и маравирик (MVC). Тестирање корецептора тропизма препоручује се и код болесника код којих се због нуспојава лијечења другим АРВ лијековима планира примјена CCR5 инхибитора.

Одређивање тропизма вируса неопходно је реализовати непосредно прије започињања лијечења маравириком. Виремија у плазми треба да буде већа од 1.000 копија ХИВ-1 RNA по ml плазме. Код особа с виремијом мањом од 1.000 копија ХИВ-1 RNA по ml плазме или с немјерљивом виремијом, код којих се примјена маравирока планира због тежих нуспојава АРТ-а, препоручује се генотипски тест тропизма у којем се анализира провирусна ХИВ-1 DNA.

ХИВ-2 инфекција

ХИВ-2 инфекција је ендемска у Западној Африци, али је могућа и код пацијената који долазе из држава које имају социјалне и економске везе са западном Африком (Француска, Шпанија, Португал, Бразил, Ангола итд.). Недостају прецизни подаци о преваленци ХИВ-2 инфекције у свијету, пошто нема системског надзора над ХИВ-2 инфекцијом.


Могућност евентуалне ХИВ-2 инфекције требало би да буде размотрена у одређеним епидемиолошким условима, када особа која има серолошки потврђену ХИВ инфекцију, али су вриједности ХИВ-1 RNA ниске или недетектабилне, као и код особа које имају вриједности CD4 ћелија које се снижавају упркос вирусолошкој супресији на АРТ-у. Једна трећина особа које нису на третману, а инфициране су с ХИВ-2, имају VL испод граница детекције.

Код ХИВ-2 инфекције, асимптоматска фаза болести има дужи ток, вриједности viral load-а су ниже у поређењу с ХИВ-1 инфекцијом и нижа је стопа морталитета у поређењу с ХИВ-1 инфекцијом.

Стратегија када особама с ХИВ-2 инфекцијом укључити АРТ и који би третмански режим био најефикаснији није коначно дефинисана, пошто није било контролисаних, рандомизованих студија.

Сматра се да би АРТ требало да буде укључен приликом дијагностицирања ХИВ-2 инфекције, као што је правило и за ХИВ-1 инфекцију, или непосредно након постављања дијагнозе, с циљем превенирања прогресије болести и трансмисије ХИВ-2 на друге особе.

ХИВ-2 је резистентан на NNRTI, те се режими засновани на NNRTI не препоручују за третман



ХИВ-2. Иницијални АРТ режим за ART-naïve пацијенте с ХИВ-2 моноинфекцијом или ХИВ-1/ХИВ-2 коинфекцијом треба да садржи један INSTI и два NRTI, а алтернативни режим је бустовани PI (дарунавир или лопинавир) с два NRTI.

Опоравак вриједности CD4 ћелија код особа с ХИВ-2 инфекцијом које су на АРТ-у скромнији је него опоравак који је опсервиран код особа с ХИВ-1 инфекцијом. Особама с ХИВ-2 инфекцијом треба у континуитету повремено контролисати вриједности CD4 ћелија, чак и када су вриједности VL супримиране, јер се прогресија болести може појавити упркос недетектабилним вриједностима viral load-а.

Циљеви терапије

Циљеви АРТ-а могу се различито дефинисати:

- ▷ максимално и трајно одрживо супримирање плазма ХИВ RNA;
- ▷ реконституција и очување имунолошке функције;
- ▷ редуковање стопе морбидитета повезаног с ХИВ-ом и пролонгирање преживљавања, као и побољшавање квалитета живота;
- ▷ превенирање трансмисије ХИВ-а.

Предзнаци вирусолошког успеха су: потентни АРВ режим, одлична адхеренција, ниска базична виремија, више базичне вриједности CD4, рапидно снижавање виремије у одговору на третман.

2.4 Када укључити АРВ третман

Правовремени скрининг омогућује рано дијагностиковање ХИВ инфекције. Како би особа с ХИВ-ом искористила предности које доноси рано дијагностиковање, смјернице препоручују да се АРТ укључи одмах или што је могуће раније након дијагностиковања, с циљем повећања свеукупног броја особа које су на АРТ-у, њиховог укључивања у систем његе, постизања вирусолошке супресије и, на тај начин, редуковања ризика од трансмисије ХИВ-а на сексуалне партнере и превенције вертикалне трансмисије.

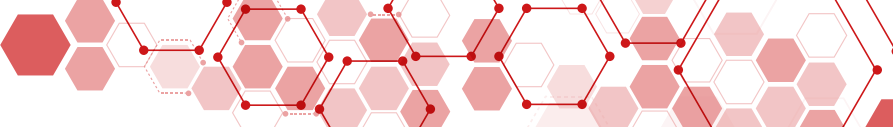
Полази се од претпоставке да је пацијент спреман и да жели да започне терапију, да разумије користи од ње, али и краткорочне и дугорочне нуспојаве, као и неопходност редовног узимања лијекова у дужем периоду, те да разумије неопходност сигурнијег понашања како би се превенирала трансмисија ХИВ-а.

Препоруке за укључивање АРТ-а код пацијената без искуства с АРВ лијековима, које су дали EACS, DHNS, IAS-USA и WHO у БиХ у 2020. години јесу:

- ▶ АРТ се препоручује за све особе које живе с ХИВ-ом, без обзира на вриједности CD4 ћелија, с циљем редуковања морбидитета и mortalитета, као и ради превенирања трансмисије ХИВ-а на друге особе;
- ▶ препорука је да се АРТ укључи што је могуће раније након дијагностицирања ХИВ инфекције с циљем ранијег укључивања у систем његе и постизања вирусне супресије;
- ▶ препорука је да се пацијенти едукују о користима које доноси АРТ.

Увијек треба одвојити вријеме за припрему пацијента како би се оптимизовала адхеренција. Генотипско тестирање резистенције препоручује се прије иницирања АРТ-а, у идеалној ситуацији у вријеме постављања ХИВ дијагнозе, а ако то није могуће, онда то тестирање треба урадити прије иницирања АРТ-а. Ако се АРТ мора иницирати прије него што су познати резултати генотипског тестирања, препоручује се да се укључе лијекови с високом баријером за резистенцију.

Примарни циљ АРТ-а јесте превенција морбидитета и mortalитета повезаног с ХИВ-ом. Трајна вирусна супресија која се постиже АРТ-ом побољшава имунолошку функцију, побољшава квалитет живота, смањује ризик од озбиљних здравствених компликација, од АИДС и не-АИДС дефинишућих компликација, редукује ризик од трансмисије ХИВ-а



на сексуалне партнере, превенира перинаталну трансмисију, те омогућава особи с ХИВ инфекцијом да достигне животни вијек који се не разликује од животног вијека особа које нису инфициране ХИВ-ом.

START и TEMPRANO, двије велике, рандомизоване, контролисане студије, испитивале су оптимално вријеме за иницирање АРТ-а. Обје студије су закључиле да особе које живе с ХИВ-ом имају нижи ризик од развоја АИДС-а или других тежих болести ако им је раније инициран АРТ, када су вриједности CD4 > 500 ћел./ μ l, него када се одгоди иницирање третмана, све док вриједности CD4 не падну испод 350 ћел./ μ l. Користи од укључивања АРТ-а у ранијим стадијумима ХИВ болести јесу смањење ризика за развој тешких инфекција и карцинома повезаних с АИДС-ом за 72%, те смањење ризика од развоја не-АИДС дефинишућих стања за 39%.

Студије су доказале да је опоравак CD4 ћелија у директној корелацији с вриједностима CD4 ћелија у вријеме иницирања АРТ-а. Многе особе којима се третман иницира при вриједностима CD4 < 350 ћел./ μ l не постигну вриједности CD4 > 500 ћел./ μ l чак ни након 10 година на АРТ-у, и имају краћи животни вијек него особе којима је терапија иницирана при вишим вриједностима CD4 ћелија.

Најновије смјернице препоручују да се АРТ иницира што је могуће раније након постављања ХИВ дијагнозе, без обзира на вриједности CD4 ћелија, на дан дијагностицирања или унутар неколико дана или седмица након дијагностиковања, што је познато под називом **рапидни АРТ**.


2.5 Третман као превенција (енгл. *Treatment as Prevention – TasP*)

Насумичне клиничке студије доказале су да постизање одрживе вирусне супресије превенира сексуалну трансмисију ХИВ-а. Када се АРТ укључи ради превенције ХИВ трансмисије, та стратегија се назива „Третман као превенција“ (енгл. *Treatment as Prevention – TasP*) или „*Undetectable = Untransmittable*“ или „U=U“, тј. „недетектабилно = непреносиво“.

ХИВ инфициране особе које примају АРТ морају употребљавати и друге превентивне мјере са својим сексуалним партнером: кондоме, предекспозицијску профилаксу (PrEP) за ХИВ негативне сексуалне партнере најмање током првих шест мјесеци по увођењу третмана и све док се не постигне виремија < 200 копија/ml. ХИВ инфициране особе морају одржавати високу стопу адхеренције на АРВ терапију, пошто је трансмисија могућа у периодима лоше адхеренције или прекидања третмана. Важно је знати да одржавање вриједности виремије < 200 копија/ml не превенира од инфицирања или трансмисије осталих сексуално преносивих инфекција (СПИ).

Раније администрирање АРТ-а јесте супериорна опција од које имају користи и ХИВ инфициране особе и њихови неинфицирани партнери. АРТ смањује виремију, тј. инфективност ХИВ заражених особа, те смањује ризик од вирусне трансмисије. НРТН 052 је прва насумична мултинационална клиничка студија проведена од стране HIV Prevention Trials Network (НРТН), која је показала да третман ХИВ инфицираних особа АРТ-ом може смањити ризик од сексуалне трансмисије ХИВ-а на незаражене партнере. У студији НРТН 052, у коју су била укључена 1.763 ХИВ дискордантна хетеросексуална пара из Африке, Азије и Америке, АРТ који је инициран пацијентима с вриједностима CD4 између 350 и 550 ћел./ μ l смањило је ХИВ инциденцу код њихових ХИВ неинфицираних партнера за 96%, у поређењу с пацијентима којима је увођење АРТ-а било одгођено до тренутка када су вриједности CD4 биле испод 250 ћел./ μ l. Међу 877 парова који су били у групи с одгођеним иницирањем АРТ-а било је 27 трансмисија ХИВ-а, за разлику од друге групе, у којој није био неопходан третман због њиховог сопственог здравља, с хитним увођењем АРТ-а јавила се само једна трансмисија ХИВ-а. НРТН 052 студија даје убједљиве доказе за нове приступе у превенцији и третману ХИВ-а. Даје доказе да супресија виремије код пацијената с добром адхеренцијом на АРТ-у и без истовремених СПИ драстично смањује ризик од трансмисије ХИВ-а.

Плазма viral load је главна детерминанта у трансмисији ХИВ-а. Ризик од сексуалне



трансмисије ХИВ-а је у директној корелацији с вриједностима пласма viral load-а. Проспективна кохорт анализа међу дискордантним хетеросексуалним паровима у Африци показала је да је трансмисија ХИВ-а била рјеђа код оних на АРТ-у. У овој студији, већина трансмисија ХИВ-а (70%) догодиле су се када је виремија била већа од 50.000 копија/ml.

Укључивање АРТ-а пацијентима који су инфицирани ХИВ-ом може бити ефикасна стратегија у смањењу трансмисије ХИВ-а. Имамо јаке доказе да АРВ лијекови спречавају инфекцију вирусом ХИВ-а. Повећан приступ ХИВ тестирању и савјетовању, као и АРВ терапији, довео је до нових могућности за интеграцију превенције и њега. Стратегија „тестирај и третирај“, у којој се свим особама с позитивним тестом одмах укључује АРТ, без обзира на вриједности CD4, може довести до суштинског напретка у превенцији.

Важно је нагласити и неопходност добре адхеренције на ординирани режим уз конзистентну употребу кондома. Трансмисија је могућа током периода лошије адхеренције или током привременог прекида узимања третмана. Европска студија PARTNER, која је укључивала само MSM популацију и која је објавила своје резултате у марту 2014. године, навела је да није било ниједног случаја трансмисије ХИВ-а након 44.500 сексуалних односа без кондома.

Стопе ризичног понашања могу се повећати код прималаца потентне АРТ комбинације. Једна метаанализа показала је да је преваленца сексуалних односа без заштите била повећана код ХИВ инфицираних особа које су вјеровале да, ако примају АРТ и имају супримиран viral load, самим тим имају и заштиту од трансмисије ХИВ-а. Одрживи viral load испод граница детекције може се драстично смањити, али не и гарантовати апсолутно одсуство ХИВ-а у гениталним секретима.

Конзистентна и ефикасна употреба АРТ-а има за резултат смањење viral load-а, уз конзистентну употребу кондома, сигурнијих сексуалних односа, сигурније конзумирање наркотика, откривање и лијечење СПИ. Сви ови фактори заједно су есенцијални за превенцију трансмисије ХИВ-а путем крви или сексуалних односа.

2.6 Користи од раног увођења АРТ-а

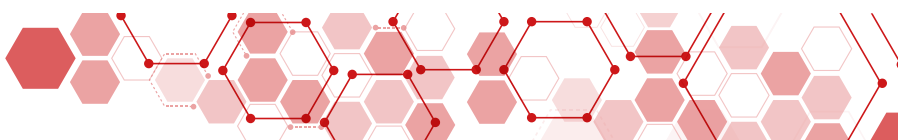
Могуће користи од раног увођења терапије: При вриједностима CD4 > 500 ћел./µl, користи су превенција иреверзибилних оштећења имуног система, смањење ризика од компликација везаних за ХИВ (ТБ, НХЛ, КС, периферна неуропатија, малигноми везани за ХПВ, когнитивни поремећаји везани за ХИВ), смањен ризик од неопортунистичких компликација и не-АИДС компликација (CVD, болести бубрега, јетре, малигнитети, инфекције), снижавање ризика за ХИВ трансмисију.

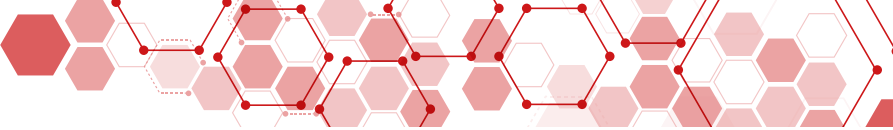
Нефропатија повезана с ХИВ-ом (HIVAN): Може се јавити при било којим вриједностима CD4 ћелија. Вирусна репликација се повезује директно с реналним оштећењима. Стога, АРТ би требало да буде инициран код пацијената с HIVAN већ при првим знацима реналне дисфункције, без обзира на вриједности CD4.

Коинфекција с ХБВ и ХЦВ: Код коинфицираних пацијената АРТ може успорити прогресију болести јетре тако што ће очувати или опоравити имунолошку функцију и редуковати имунолошку активацију и инфламацију повезану с ХИВ-ом. Неки лијекови који су активни против ХИВ-а активни су и против ХБВ-а (тенофовир – TDF, ламивудин – 3ТС, ембрицитабин – FTC) и могу превенирати развој теже болести јетре тако што ће супримирати ХБВ репликацију. АРВ лијекови не инхибирају директно ХЦВ репликацију. ХЦВ третман има боље резултате када је ХИВ репликација под надзором или када су вриједности CD4 повећане. Раније иницирање третмана за ХИВ инфекцију код коинфицираних с ХБВ и ХЦВ може смањити ризик за прогресију болести јетре.

Кардиоваскуларна болест: Нетретирана ХИВ инфекција може бити повезана с повећаним ризиком за CVD. Рана контрола ХИВ репликације помоћу АРТ-а може бити кориштена као стратегија за редуковање ризика за CVD.

Неуролошке болести: Раније иницирање АРТ-а може превенирати дисфункцију ЦНС-а.





Старосна доб: Увођење терапије у млађој животној доби може дати бољи имунолошки, а и клинички исход него увођење у старијој животној доби.

Инфламација Т-ћелија: АРВ третман снижава ниво инфламације и активације Т-ћелија, што је повезано са смањеним ризиком за морбидитет и морталитет који је повезан с АИДС-ом.

Превенција перинаталне трансмисије: Комбиновани АРТ током трудноће смањује стопу перинаталне трансмисије ХИВ-а на 0,5%.

Превенција сексуалне трансмисије: Третман ХИВ инфицираних особа може значајно смањити сексуалну трансмисију ХИВ-а. Нижа вриједност плазма виремије повезана је са смањеним концентрацијама вируса у гениталном секрету. Рани АРТ је ефикаснији у превенцији трансмисије ХИВ-а него што су промјене понашања или биомедицинске интервенције, као што су употреба кондома, циркумцизија, вагинални микробициди, РЕР. Супресија виремије код пацијената с добром адхеренцијом смањује ризик од трансмисије ХИВ-а, иако АРТ није замјена за употребу кондома и промјену понашања.

Малигноми: Иницирање АРТ-а ради супресије ХИВ репликације и одржавање вриједности $CD4 > 350-500$ ћел./ μl може смањити инциденцу како АИДС дефинишућих, тако и не-АИДС дефинишућих малигнитета.

Лоша адхеренција: Адхеренција на терапију је круцијална за постизање вирусне супресије и превенирање појаве мутација које су резистентне на лијекове.

Трошкови: Једна студија је закључила да су годишњи трошкови њега 2,5 пута већи за пацијенте с вриједностима $CD4 < 50$ ћел./ μl него за пацијенте с вриједностима $CD4 > 350$ ћел./ μl . Велики дио трошкова медицинске њега код пацијената с узнапредовалом инфекцијом односи се на хоспитализацију и АРВ лијекове.

2.7 Специфични проблеми код пацијената с једном од опортунистичких инфекција


У узнапредовалом стадијуму ХИВ болести, ОИ или малигнитети могу захтијевати хитно збрињавање прије него што се укључи АРТ. Оптимално вријеме за иницирање АРТ-а код особа с неком ОИ није прецизирано, иако подаци за већину ОИ, укључујући и ТБ, говоре у прилог иницирању третмана одмах по увођењу третмана за ОИ, јер то побољшава стопе преживљавања иако инциденца инфламаторне реакције имуне реконституције може бити повећана.

Данас се сматра да је рано увођење лијечења корисно осим у случају ОИ ЦНС-а типа криптококни менингитис и туберкулоза ЦНС-а. У случајевима ТБ, РСР, криптококног менингитиса, хитно увођење терапије може повећати ризик од ИРИС-а (имуни реконституциони инфламаторни синдром), те би краће одлагање иницирања АРТ-а било неопходно. Пожељно је укључити АРТ унутар двије седмице од постављања дијагнозе ОИ. Код пацијената за које нема ефикасне терапије, осим за опоравак имуне функције, као резултат АРТ-а (нпр. *Cryptosporidiosis*, *Mycosporidiosis*, PML, ХИВ удружена деменција), користи од потентног АРТ-а преважу у односу на повећани ризик, те стога терапију треба иницирати што је могуће прије.

За пацијенте с малигнитетима, иницирање АРТ-а се не смије одгађати. Вирусна супресија која се постиже уз АРТ повезује се с продуженим преживљавањем особа којима су укључени третмани за лимфоме повезане с АИДС-ом.

2.8 Компоненте АРВ режима

За третман ХИВ инфекције, од стране Управе за храну и лијекове (ФДА Food and Drug Administration (FDA) одобрено је више од 30 антиретровирусних лијекова, који су подијељени у више класа: нуклеозидни/нуклеотидни инхибитор реверзне транскриптазе (NRTI), нунуклеозидни инхибитори реверзне транскриптазе (NNRTI), протеаза инхибитори (PI), инхибитори интегразе (INSTI), инхибитори фузије, CCR5 антагонисти. Двалијека – ритонавир



(RTV) и кобицистат (Cobi) користе се као бустери, да побољшају фармакокинетички профил PI те INSTI елвитегавира (EVG).

Да би се постигли циљеви третмана путем супресије ХИВ репликације на најнижи могући ниво, потребно је истовремено укључити више АРВ лијекова. Иницијални АРВ режими за ART-naive пацијенте састављен је од два NRTI, а то су абакавир/ламивудин (ABC/ЗТС) или тенофовир алафенамид / емтрицитабин (TAF/FTC) или тенофовир дизопроксил фумарат / емтрицитабин (TDF/FTC) плус неки лијек из једне од слједеће три класе: INSTI, NNRTI или бустовани PI. Најновије смјернице подржавају употребу режима с два лијека за иницијални третман особа с ХИВ-ом: долутегавир (DTG) плус ламивудин (ЗТС). Ефикасност режима с два лијека слична је ефикасности режима с три лијека: DTG + TDF/FTC.

Успјешан менаџмент ХИВ инфекције подразумијева укључивање моћних АРВ комбинација. АРВ режим мора се узимати како је прописано и континуирано, односно доживотно, с циљем супримирања хроничне и неизљечиве инфекције. Дизајн АРВ режима је релативно једноставан у иницијалној терапији осим ако постоји почетна резистенција, иако може постати комплекснији ако третман доживи неуспјех, односно ако се развије резистенција на лијекове или ако се код пацијента појаве неочекиване и тешке нуспојаве или интеракције лијекова.

Избор АРВ режима је круцијалан, с обзиром на то да добар избор, индивидуализован за сваког пацијента и скројен према његовим потребама, може имати за резултат опоравак од болести и дати дуготрајне користи за пацијента.

2.9 Одабир иницијалног АРВ режима

Фактори које треба размотрити прије избора иницијалног режима јесу:

Карактеристике пацијента: ХИВ RNA, CD4 ћелије, резултати тестирања ХИВ резистенције, HLA-B*5701 статус, очекивани степен адхеренције.

Коморбидитети: кардиоваскуларна болест, хиперлипидемија, ренална болест, болест јетре, остеопороза, психијатријска болест, трудноћа или могуће зачеће, коинфекције ХЦВ, ХБВ, ТБ.

Карактеристике режима: генетичка баријера на резистенцију, могућа нежељена дејства, интеракције с осталим лијековима, број таблета, учесталост дозирања, комбинације у фиксној дози, неопходност узимања уз оброк, цијена и доступност режима.

АРВ лијекови које треба избјегавати у неким клиничким ситуацијама:

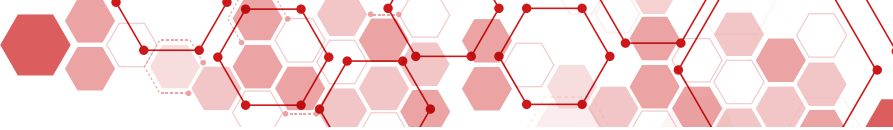
- ▷ **CD4 < 200 ћел./µl:** не укључивати због виших стопа вирусолошког неуспјеха RPV; DRV/г + RAL;
- ▷ **ХИВ RNA > 100.000 копија/ml:** не укључивати због виших стопа вирусолошког неуспјеха RPV; ABC/ЗТС + EFV или ATV/г; DRV/г + RAL;
- ▷ **ХИВ RNA > 500.000 копија/ml:** не укључивати због виших стопа вирусолошког неуспјеха DTG/ЗТС;
- ▷ **HLA-B*5701 позитиван:** не укључивати због ризика од хиперсензитивности на ABC.

2.10 Преглед најчешће употребљаваних компоненти АРВ режима

Иницијални АРВ режими типично садрже двојну NRTI „основицу“ и трећи, „подржавајући“ лијек.

Режими засновани на NRTI

Префериране комбинације NRTI јесу коформулације два лијека у једној таблети: ABC/ЗТС, TAF/FTC, TDF/ЗТС, TDF/FTC. Коформулација побољшава примјењивост и адхеренцију пацијента. Лијек ЗТС може бити укључен као појединачни NRTI уз DTG или уз бустовани DRV. Двојни NRTI користе се у комбинацији с једним INSTI, NNRTI и PI бустованим с RTV и кобицистатом; или с CCR5.



У клиничкој пракси више се не препоручују старији NRTI лијекови (ZDV, ddI, d4T) због токсичности као што су периферна неуропатија, митохондријална токсичност, хепатична стеатоза, лактичка ацидоза, липоатрофија, супресија коштане сржи.

Абакавир (ABC) + ламивудин (ЗТС)

Ова коформулација дозира се једном дневно. Лијек ABC је потентан NRTI, без већих интеракција с другим лијековима. Добро се толерише у дужем року употребе, иако може узроковати понекад озбиљне HSR. Хиперсензитивност на ABC уско је повезана с HLA-B*5701, те треба урадити генетички скрининг прије увођења ABC, стим да се онима који имају позитиван резултат теста тај лијек не укључује. Пацијенти с негативним резултатом HLA-B*5701 теста имају пуно мање шансе да доживе HSR и треба им савјетовати да прате евентуалне симптоме ове реакције. ABC се повезује с непожељним кардиоваскуларним ефектима у неким, али не и у свим студијама; употреба ABC-а повезана је с повишеним ризиком за ИМ, нарочито код пацијената с претходно егзистирајућим кардијалним факторима ризика. Код пацијената с високим ХИВ VL прије укључивања третмана (> 100.000 копија/ml), по једној студији, режими који садрже ABC/ЗТС нису били толико дјелотворни у супресији ХИВ виремије у поређењу с онима који садрже TDF/FTC. Ипак, комбинација ABC/ЗТС је и надаље добра алтернативна опција двојног NRTI код неких ART-naïve пацијената. ABC не узрокује реналну дисфункцију и може бити ординан уместо TDF код пацијената који имају активну реналну дисфункцију или код оних који су под ризиком од реналне дисфункције.

Укључивање ABC/ЗТС уз EFV, ATV/г, ATV/с, DRV/с DRV/г или уз RAL препоручује се искључиво за пацијенте с предтретманским вриједностима ХИВ RNA < 100.000 копија /ml. Резистенција на ABC слична је оној код TDF-а, уз K65R мутацију. TAM (тимидин аналогна мутација) може снизити снагу ABC-а.

DTG/ABC/ЗТС доступан је у фиксној комбинацији.

Тенофовир (TDF) + емтрицитабин (FTC)

То је моћна коформулација која се узима једном дневно, те је и по америчким и по европским смјерницама препоручена као преферирана NRTI комбинација код већине пацијената. Такође је доступна у коформулацији с EFV, EVG/с и с RPV као комбинација три лијека у једној таблети. Код ART-naïve пацијената, ова коформулација је показала моћну вирусолошку супресију. ABC/ЗТС има инфериоран вирусолошки одговор у компарацији са TDF/FTC код пацијената који су имали предтретманске вриједности ХИВ RNA > 100.000 копија/ml.

TDF је обично добро толерисан у краткорочној употреби, иако се повезује с коштаном и реналном токсичности те је потребан мониторинг реналне функције.

Фактори ризика су узнапредовала ХИВ болест, историја дуготрајног узимања третмана, мала тјелесна тежина, претходно егзистирајући ренални поремећаји. Постоји већи ризик од реналне дисфункције када се TDF укључи у режиме засноване на PI ојачане с РК бустерима (RTV или Cobi), који повећавају концентрацију TDF-а. TDF има интеракције, нарочито с ATV (снижава његове нивое). TDF у комбинацији или с FTC или с ламивудином јесте преферирана комбинација NRTI, нарочито код пацијената с ХИВ/ХБВ коинфекцијом, пошто су ови лијекови активни против оба вируса.

Режими који садрже TDF повезују се са смањењем минералне густоће костију (BMD), нарочито ако се TDF/FTC коадминистрира с бустерима RTV или Cobi. Већи пад BMD регистрован је код прималаца TDF/FTC него код прималаца ABC/ЗТС. Клиничари морају пратити реналне и коштане параметре када укључе TDF, нарочито с бустерима, ради сигурности током терапије.

ХИВ резистенција TDF-а укључује K65R мутацију, која може довести до унакрсне резистенције с неким другим лијековима из ове класе.

Тенофовир алафенамид / емтрицитабин (TAF/FTC)

Комбинација TAF/FTC вирусолошки је неинфериорна у поређењу с TDF/FTC. TAF мање него TDF утиче на минералну густоћу костију и мање утиче на маркере реналне тубуларне дисфункције. Иницирање лијека TAF код ART-naïve пацијената повезано је с повећањем тјелесне тежине у поређењу с TDF и ABC. TAF/FTC доступан је у коформулацији с BIC, DRV/г, EVG/с и RPV.

Лијекови TAF и FTC препоручују се као NRTI комбинација за иницијални АРТ за већину особа с ХИВ-ом у комбинацији с BIC, DTG или RAL. Активни су против ХБВ-а. Вриједности LDL, HDL и триглицерида су више повећане у групи прималаца TAF него у групи прималаца TDF, без промјена омјера између укупног холестерола и HDL.

Тенофовир (TDF) + ламивудин (ЗТС)

Нема значајних разлика везано за успјешност третмана између прималаца ЗТС и прималаца FTC у комбинацији с TDF. Вирусолошка ефикасност TDF/FTC била је упоредива са TDF/ЗТС када се комбинују с неким NNRTI или с неким бустованим PI. TDF/ЗТС доступан је у фиксној дози с DOR 100 mg, EFV 600 mg и EFV 400 mg.

TDF/ЗТС и TDF/FTC су препоручене NRTI комбинације за већину особа с ХИВ-ом ако се комбинују с DTG или с RAL.

Ламивудин (ЗТС) и емтрицитабин (FTC)

У NRTI класи, лијекови ЗТС и FTC су слични и могу бити употребљавани као алтернативе. Или један или други су укључени у двојну NRTI „основицу“. Оба лијека се веома добро толеришу, иако FTC може узроковати хиперпигментацију, нарочито код особа с тамнијом бојом коже. Појединачна мутација, M184V, односи се на висок степен ХИВ резистенције на ЗТС и FTC. Оба ова лијека су такође активна против вируса хепатитис Б, иако код особа с ХБВ коинфекцијом уз ове лијекове треба обавезно укључити и неки ХБВ активан лијек.

Ламивудин (ЗТС) као појединачан лијек из NRTI класе

Препоручени режим за иницијалну терапију за већину особа с ХИВ инфекцијом у најновијим смјерницама јесте фиксна комбинација DTG/ЗТС, која је неинфериорна у поређењу с DTG + TDF/FTC код пацијената с вриједностима ХИВ RNA < 500.000 копија/ml, који немају ХБВ коинфекцију или имају непознат ХБВ статус. Не препоручује се особама којима се АРТ иницира прије него што се сазнају резултати ХИВ резистенције.

У случајевима када се не могу укључити АВУ, TDF или TAF, може се ординирати ЗТС/DTG или ЗТС/DRV/г.

Зидовудин (ZDV) + ламивудин (ЗТС) коформулација

Ова комбинација се појавила као прва коформулација и била је у широкој примјени, уз дозирање двапут дневно. У студији о ABC/ЗТС и ZDV/ЗТС (оба у комбинацији с EFV), вирусолошки одговори су били приближно исти у обје групе, а повећање вриједности CD4 било је израженије код прималаца ABC/ЗТС. ZDV може узроковати макроцитну анемију, понекад веома тешку, осјећај заморености, митохондријалну токсичност укључујући и лактичну ацидозу, хепаталну стеатозу и липоатрофију. С обзиром на то да ZDV/ЗТС има већу токсичност него TDF/FTC или ABC/ЗТС, те да се дозира двапут дневно, препоручује се ZDV/ЗТС као прихватљива опција двојног NRTI. С обзиром на то да је био предмет истраживања бројних студија о превенцији перинаталне трансмисије, зидовудин је и надаље префериран NRTI за третман код трудница. Ова коформулација има минималне интеракције с осталим АРВ лијековима. Баријера резистенције ZDV-а је прилично широка.

Режими засновани на INSTI

Инхибитори интегразе у коадминистрацији с два нуклеозидна или нуклеотидна инхибитора реверзне транскриптазе (NRTI) препоручују се као прва линија у третману ХИВ инфекције, а комбинације у фиксној дози преферирају се ради постизања што боље адхеренције на режим. Лијекови из класе INSTI који су одобрени за употребу јесу: долутегравир,



биктегравир, ралтегравир и елвитегравир.

Ови режими имају високу стопу вирусне супресије, минималну токсичност, низак ризик од интеракције с другим лијековима. Режији засновани на BIC и DTG имају вишу баријеру за резистенцију и могу се ординирати у случајевима рапидног иницирања АРТ-а, одмах по дијагностицирању ХИВ-а, прије него што буду доступни резултати тестирања на резистенцију. Имају мањи број таблета у поређењу с режимима који садрже RAL. Ипак, режими засновани на RAL могу бити преферирани за фертилне особе које желе затруднити.

INSTI режими доводе до повећања тјелесне тежине. У осам насумичних студија с ART-naïve пацијентима, повећање тјелесне тежине у 96. седмици било је подједнако у групи прималаца режима заснованих на BIC и у групи прималаца режима заснованих на DTG, око 3,5 kg. Израженије повећање опсервирано је након иницирања TAF-а, као и приликом преласка са TDF-а на TAF, а нарочито код INSTI.

Биктегравир (BIC)

Биктегравир је лијек из класе INSTI који има моћну антиретровирусну активност, показао је високе стопе вирусолошке супресије, дозира се једном дневно уз емтрицитабин и тенофовир алафенамид, има високу генетичку баријеру за резистенцију, низак потенцијал за могуће интеракције с другим лијековима, има мање нежељених дејстава везаних за третман (инциденце > 5% биле су дијареја, наузеја и главобоља), те дугорочну толерабилност.

Важна предност лијека који има фиксну комбинацију: биктегравир / емтрицитабин / тенофовир алафенамид (TAF) јесте што садржи тенофовир алафенамид (TAF), који има знатно мање нуспојава од тенофовирдизопроксил фумарата (TDF). TAF знатно мање и рјеђе снижава гломеруларну филтрацију у односу на TDF. Такође, протеинурија, албуминурија и снижење густоће костију рјеђа су појава или су одсутни код особа које примају TAF.

Фиксна комбинација: биктегравир / емтрицитабин / тенофовир алафенамид има предност у односу на фиксну комбинацију долутегравир/абакавир/ламивудин, пошто је абакавир повезан с инфарктом миокарда, што није случај с тенофовиром. Фиксна комбинација: биктегравир / емтрицитабин / тенофовир алафенамид ће наћи примјену код болесника старије животне доби код којих примјена абакавира није пожељна због кардиоваскуларног ризика, а примјена TDF није пожељна због оштећења функције бубрега.

Режими засновани на BIC били су неинфериорни у поређењу с режимима заснованим на DTG. Код жена у фертилној доби које намјеравају затрудњети, DTG би могао бити једна од алтернатива, због преваленце NTD која се повезује с експозицијом на DTG у вријеме зачећа.

Нема довољно података да би се детерминисало да ли је употреба BIC-а сигурна у вријеме зачећа и трудноће.

Долутегравир (DTG)

Долутегравир је инхибитор интегразе, којем није потребно бустовање и који је показао ефикасност и последице развоја резистенције на ралтегравир, први лијек у класи INSTI. Иако је описана унакрсна резистенција између долутегравира, ралтегравира и елвитегравира, три лијека из класе, резистенција на долутегравир се споро развија. Има вишу генеричку баријеру за резистенцију од осталих INSTI и мали број интеракција с другим лијековима. DTG има високу ефикасност у постизању ХИВ супресије. Режији засновани на DTG (са TAF/FTC или са ABC/3TC) показали су подједнаку вирусолошку ефикасност као BIC/TAF/FTC. Даје се једном дневно, уз оброк или без хране. Добро се толерише. У комбинацији са ABC/3TC или са TDF/FTC препоручени је режим за ART-naïve пацијенте. Има доказану супериорну ефикасност у односу на ефавиренц и дарунавир/ритонавир и на лијек ралтегравир код пацијената који су претходно били на АРТ-у, али нису примали друге инхибиторе интегразе. Најчешће нежељене реакције су мучнина (13%), дијареја (18%) и главобоља (13%), које су ријетко биле разлог одустајања од даље примјене лијека. Жене у фертилној животној доби требало би да раде тест на трудноћу прије иницирања DTG. DTG је имао добре резултате



код пацијената који су иницирали третман при вриједностима VL > 100.000 копија/ml.

Најновије смјернице препоручују режим с два лијека DTG/3TC за иницијалну терапију. DTG/3TC био је неинфериоран у поређењу с режимом с три лијека DTG + TDF/FTC у погледу вирусолошке ефикасности. DTG/3TC препоручени је режим за већину особа с ХИВ-ом, осим за: особе с предтретманским вриједностима ХИВ RNA > 500.000 копија/ml; CD4 < 200/ћел./µl с потврђеном ХБВ коинфекцијом или особама којима ће АРТ бити инициран прије него што буду доступни резултати ХИВ генотипског тестирања.

Ралтегравир (RAL)

Ралтегравир је први INSTI одобрен код ART-naïve пацијената и код пацијената с АРВ искуством. Има најдуже искуство у примјени. Дозира се два пута дневно. Једна је од преферираних опција за труднице. Његови недостаци су већи број таблета, дозира се два пута дневно, нема га у STR, има нижу баријеру за резистенцију у поређењу с BIC или DTG, довољне су двије мутације за развој резистенције према ралтегравиру. Показао је сличну дјелотворност у поређењу с ефавиренцом, уз истовремену примјену тенофовира и емтрицитабина. Ралтегравир је довео до бржег пада виремије у односу на ефавиренц. Добро се подноси и нису опажена значајнија повишења липида. Од свих инхибитора интегразе, има најмање интеракција с другим лијековима. Најзначајнија нуспојава јесте повишење вриједности креатин-киназе.

Елвитегравир (EVG)

Елвитегравир је доступан као фиксна комбинација са кобицистатом, тенофовиром/емтрицитабином. Кобицистат дјелује као РК оснаживач за лијек елвитегравир, те омогућава дозирање једном дневно. Мора се узимати уз храну. Одобрен је само код болесника с клиренсом креатинина > 70 ml/мин. Има нижу баријеру за резистенцију у поређењу с режимима који садрже DTG или BIC, има већи потенцијал за интеракције с другим лијековима због комбинације EVG с кобицистатом, који је инхибитор цитохрома P (CYP)3A4.

Режими засновани на NNRTI

Режими засновани на NNRTI (DOR, EFV, RPV) могу бити једна од опција за неке пацијенте, иако ови лијекови, а нарочито EFV и RPV, имају ниску баријеру за резистенцију. Појединачне мутације могу пренијети унакрсну резистенцију унутар класе. Имају интеракције с многим другим лијековима, укључујући и остале АРВ лијекове. Режими засновани на NNRTI користе се код пацијената који доживе нежељена дејства уз употребу INSTI, или доживе прекомјерно повећање тјелесне тежине уз употребу INSTI. Показали су вирусолошку снагу и дуготрајност.

Одобрени NNRTI лијекови су: DLV, EFV, DOR, ETR, NVP и RPV. Режими засновани на DOR, EFV и RPV спадају у категорију *Препоручени иницијални режим у неким клиничким ситуацијама за ART-naïve пацијенте.*

Доравирин (DOR)

Доравирин је трећа генерација NNRTI, доступан је као појединачна таблета и као фиксна комбинација са 3TC/TDF, а дозира се једном дневно. Има добар профил резистенције у поређењу с осталим NNRTI. Није неопходно узимати га уз оброк. Неинфериоран је у поређењу са EFV и са DRV/г. Има бољи ЦНС сигурносни профил у поређењу с EFV и повољнији липидни профил у поређењу са DRV/г и EFV. Има мањи број интеракција с другим лијековима него EFV или RPV, а за разлику од RPV, његова вирусолошка ефикасност није компромитована код пацијената с високом виремијом и ниским вриједностима CD4 ћелија.

Режими засновани на DOR нису били предмет директног упоређивања с режимима заснованим на INSTI у клиничким студијама. Тренутно нема података о сигурности употребе DOR у трудноћи.

Ефавиренц (EFV)

Ефавиренц је дуго био префериран NNRTI због своје снаге и толерантности, а дозирао се једном дневно. Краткотрајна токсичност обично је транзисторна и не захтијева прекидање третмана. Најчешћи нежељени ефекти који се појаве на почетку лијечења су ЦНС симптоми, укључујући немирне, кошмарне снове, вртоглавицу, несаницу, губитак памћења. EFV се обично добро толерише у дужем временском периоду. Вирусолошки је супериоран у односу на неке режиме који су засновани на PI. Вирусолошка предност EFV најизраженија је код пацијената чије су вриједности VL прије укључивања АРТ-а > 100.000 копија/ml. EFV може узроковати повишене вриједности LDL холестерола и триглицерида.

Резистенција на EFV је слична као и код осталих лијекова у класи. Чак и уз појединачне мутације, нарочито K103N и Y 181 C или I, обично дође до резистенције високог степена на NVP. С друге стране, дуги серумски полуживот EFV-а може омогућити трајну активност и лимитирану резистенцију, чак и с компромитованом адхеренцијом. EFV је неинфериоран у поређењу с RPV, а ипак је EFV узроковао више искључивања због нежељених дејстава. У клиничким студијама, неки режими показали су супериорност у поређењу са EFV, на основу мањег броја искључивања због нежељених дејстава: DTG је био супериоран у поређењу са EFV; RAL је био супериоран у поређењу са EFV након 4–5 година, због честих искључивања због нежељених дејстава у групи EFV него у групи RAL.

EFV има минималне интеракције са рифамицинима, што га чини опцијом за пацијенте којима је неопходан ТБ третман. Као режим у једној таблети, EFV 600 mg доступан је са TDF/FTC или са TDF/3TC и као EFV 400 mg са TDF/3TC.

EFV у редукованој дози од 400 mg неинфериоран је у поређењу с EFV 600 mg (и са DTG) по стопама вирусне супресије. Нежељена дејства и искључивање третмана јављали су се рјеђе у групи прималаца EFV 400 mg, а пријављен је и мањи број ЦНС нуспојава. Доза од 400 mg EFV одобрена је за иницијални третман у ХИВ инфекцији.

Рилпивирин (RPV)

Рилпивирин је знатно побољшао свој сигурносни профил у поређењу с ефавиренцом, има мање нуспојава, у које спадају немирни, кошмарни снови и вртоглавице. Режим који садржи рилпивирин био је преферирана опција у EACS смјерницама из 2017. године. Индикован је у комбинацији с осталим АРВ лијековима у третману ART-naïve пацијената с вриједностима VL < 100.000 копија/ml и вриједностима CD4 > 200 ћел./µl. Доступан је и у коформулацијама са емтрицитабином/тенофовиrom DF. Ординира се једном дневно уз оброк.

Не смије се ординирати заједно с инхибиторима протонске пумпе, те мора бити дозиран одвојено од H2 блокатора и антацида. Рилпивирин има мање нуспојава него EFV, има веома добар липидни профил и има активност и против хепатитис Б инфекције. Међу пацијентима с вирусолошким неуспјехом, развој резистенције и на NNRTI и NRTI био је чешћи код прималаца рилпивиринa него код прималаца ефавиренца.

Невирапин (NVP)

Невирапин се ординира двапут дневно, а доступан је као таблета која се узима једном дневно. Његова краткотрајна токсичност укључује осип, али не и ЦНС нуспојаве које прате EFV. Ипак, NVP може понекад узроковати тешку или чак фаталну хепатичну HSR у првим седмицама третмана. Према неким студијама, ово се чешће дешавало код жена с већим вриједностима CD4 ћелија приликом иницирања NVP (жене с вриједностима CD4 > 250 ћел./µl, мушкарци с вриједностима > 400 ћел./µl), те NVP не треба ординирати код оваквих особа. Пацијенти који доживе повећање вриједности CD4 изнад овог прага могу безбједно наставити с терапијом без ризика од нуспојава. Резистенција на NVP слична је оној код EFV-а. У широкој примјени је током трудноће, с обзиром на то да смањује ризик трансмисије ХИВ-а на фетус. Првих 14 дана, NVP се дозира 200 mg дневно, а потом 400 mg дневно као терапија одржавања. Препоручује се мониторинг серумских трансaminaза на почетку, након двије седмице послје повећања дозе, те једанпут мјесечно током првих 18 седмица третмана.

Режими засновани на PI

Режими засновани на PI, а нарочито када су ојачани с РК, или ритонавиром (RTV) или кобистатом (Cobi), показали су вирусолошку снагу и високу баријеру за резистенцију. Режими засновани на PI препоручују се када је неопходно рано иницирање АРТ-а, прије него што буду доступни резултати тестирања резистенције и када се ради о пацијентима којима је адхеренција на терапију упитна. Бустовање RTV-ом додаје снагу и даје погодност, омогућава мање често дозирање и мањи број таблета по дози, иако то може имати додатна и нежељена дејства или интеракције међу лијековима. С употребом PI повезане су транзиторне гастроинтестиналне сметње и метаболички поремећаји, као што су хиперлипидемија и инсулинска резистенција. Њихова инциденца варира од једног до другог PI. Новији PI разликују се у смислу склоности да узрокују метаболичке компликације, које зависе од дозе RTV. Двије велике опсервационе кохортне студије сугеришу да LPV/г, IDV, FPV или DRV/г могу бити повезани с повећаном стопом ИМ.

Критеријуми за класификовање преферираних PI код ART-naïve пацијената јесу: показана супериорност у вирусолошкој ефикасности, дозирање једном дневно, мањи број таблета него старији режими засновани на PI и добра толерабилност. На основу ових критеријума, једном дневно дозирани DRV/г, DRV/с, ATV/с или ATV/г у комбинацији с два NRTI јесу препоручени PI. DRV/с / TAF / FTC сада је доступан и као режим у једној таблети.

Остали PI, LPV/г, FPV/г, небустовани ATV и SQV/г више нису препоручене терапијске опције за иницијалну терапију пошто имају већи број таблета, мању ефикасност и повишену токсичност.

Атазанавир (ATV)

ATV се укључује једном дневно уз оброк хране, а може се употребљавати са RTV-ом или са кобицистатом. Бустовање ритонавиром подиже нивое лијека без додатне токсичности и има побољшану вирусолошку активност у поређењу с небустованим ATV-ом. У смјерницама, ATV/г или ATV/с је алтернативна терапијска опција. Обично се добро толерише и има мањи број GI и липидних дејстава него остали PI; често узрокује индиректну хипербилирубинемију. Небустовани ATV не треба укључивати с TDF-ом, с обзиром на то да тај NRTI спушта његове нивое концентрације, а апсорпција може бити смањена због истовремене употребе лијекова који супримирају гастричну киселину.

Дарунавир (DRV)

DRV мора бити укључен уз бустовање RTV-ом или кобицистатом. DRV/г се употребљава и у иницијалној терапији и у „режиму спаса“. Студија ARTEMIS поредила је DRV/г са LPV/г, оба у комбинацији са TDF/FTC, и доказала да DRV/г није био инфериоран у односу на LPV/г. У 96. седмици, вирусолошки одговор на DRV/г био је супериоран у односу на LPV/г. Међу учесницима чије су почетне вриједности виремије биле веће од 100.000 копија/ml, стопе вирусолошког одговора биле су ниже уз LPV/г него уз DRV/г.

Студија FLAMINGO поредила је DRV/г и DTG, оба у комбинацији с два NRTI и доказала да су стопе вирусолошке супресије у 96. седмици биле веће код прималаца DTG.

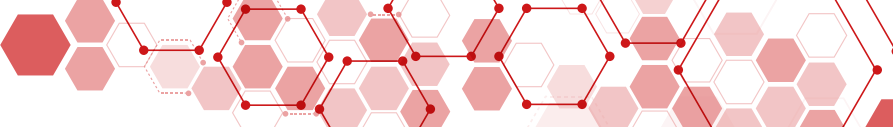
Студија DRIVE-FORWARD поредила је DRV/г и DOR у комбинацији са два NRTI. DOR је био неинфериоран у поређењу са DRV/г.

DRV/г је препоручени PI за иницијални АРТ. Релативно се добро толерише, иако може узроковати GI поремећаје и хиперлипидемију. Има високу генетичку баријеру на резистенцију. Администрира се једном дневно уз оброк.

DRV/с / TAF / FTC сада је доступан и као режим у једној таблети. Не препоручује се код пацијената са CrCl < 30 ml/мин., а комбинација DRV/с + TDF/FTC не препоручује се код пацијената са CrCl < 70 ml/мин.

Лопинавир (LPV) / ритонавир (RTV)

Овај коформулисани бустовани PI може се укључивати једном или два пута дневно.



Повезује се с више метаболичких компликација (хиперлипидемија, нарочито хипертриглицеридемија) и гастроинтестиналних нуспојава него ATV или DRV који су појачани с РК. Повезан је и с повећаним ризиком за кардиоваскуларне епизоде, те се препоручује у категорији „Остали PI/г“. АСТГ 5142 студија показала је да је режим с LPV/г уз два NRTI имао снижену вирусолошку ефикасност када се пореди с EFV, али да је CD4 одговор био бољи уз LPV/г, а било је и мање резистенције приликом вирусолошког неуспјеха. Моћан је и има широку баријеру резистенције. Препоручени је PI за употребу код трудница; дозирање једном дневно не треба примјењивати код трудница, нарочито током трећег триместра.

2.11 Избор између режима заснованих на INSTI, NNRTI или PI

Избор између неког INSTI, NNRTI или PI као трећег лијека у иницијалном APB режиму заснива се на профилу ефикасности режима, генетичкој баријери за резистенцију, нежељеним дејствима лијекова, пацијентовим коморбидитетима и могућим интеракцијама међу лијековима. Режими који се заснивају на INSTI су веома ефикасни, имају мало нуспојава, немају значајних интеракција које су повезане са CYP3A4, боље се толеришу у поређењу са режимом заснованим на DRV/г као PI. Због ових разлога, сва три доступна INSTI укључена су у категорију *Препоручени режими*.

Алтернативни режими засновани су на NNRTI или PI.

За неке пацијенте су режими засновани на NNRTI оптимални, јер имају ниске генетичке баријере за резистенцију, а нарочито код пацијената са субоптималном адхеренцијом. Режими засновани на EFV-у имају велику вирусолошку ефикасност и код пацијената са високом виремијом (осим када се EFV асоцира са ABC/ЗТС). Због ЦНС нуспојава, режими засновани на EFV слабије се толеришу. RPV има мање нежељених дејстава него EFV, има пожељан липидни профил, доступан је у коформулисаној таблети. Међутим, RPV има нижу вирусолошку ефикасност код пацијената с базичним вриједностима ХИВ RNA > 100.000 копија/ml и ниским вриједностима CD4 < 200 ћел./μl.

Предност бустованих PI режима јесте у томе да веома мали број пацијената који доживе вирусолошки неуспјех развију мутације (захтијева мултипле мутације). Већина режима заснованих на PI укључује RTV или кобицистат; могу бити дозирани једном или два пута дневно и имају већи број таблета него NNRTI режими. Интеракције међу лијековима код PI режима бустованих RTV-ом или кобицистатом чешће су него код режима заснованих на NNRTI. Ако се донесе одлука да се АРТ започне с бустованим PI, бустовани DRV би био најбоља опција. Што се тиче нуспојава, већа учесталост гастроинтестиналних нуспојава и повећање триглицерида и укупног холестерола забиљежени су код пацијената који су примали LPV/г него што је био случај с DRV/г.

ATV/г показао је изврсну вирусолошку ефикасност у клиничким студијама и има мали број метаболичких нуспојава у поређењу с осталим PI режимима. Најновије клиничке студије показале су да је ATV/г имао веће стопе нежељених ефеката повезаних с прекидима узимања лијека него што је то био случај с лијековима DRV/г и RAL/г. Због наведених чињеница, режими засновани на EFV, RPV и ATV/г нису преферирани режими, него су сврстани у категорију *Алтернативни режими*. Ипак, неки алтернативни режими могу бити оптимални за неке пацијенте.

CCR5 антагонисти

Маравирок (MVC) јесте једини доступан лијек у овој класи. Активан је само против ХИВ-а који искључиво користи CCR5 корецептор, те се мора урадити скупо тестирање на тропизам корецептора како би се одредило да ли је третман овим лијеком примјерен. Дозира се два пута дневно, а његове дозе морају бити прилагођене у складу с осталим коадминистрираним лијековима у терапији. У почетку је примарно био употребљаван као једна компонента у „режиму спаса“. Има мало познатих нежељених дејстава; нема података о његовој дугорочној сигурности. Описана је резистенција на MVC. Вирусолошки слаб одговор на MVC обично се јавља због присуства вирусног тропизма CXCR4 корецептора.

Инхибитори фузије

Енфувиртид (ENF, T-20) даје се супкутано два пута дневно; обично узрокује реакције на мјесту инјектирања. Активан је против ХИВ-а који је резистентан на друге класе АРВ лијекова, те се употребљавао у „режимима спаса“. С обзиром на то да су постале доступне новије класе за третман резистентног ХИВ-а, смањила се употреба енфувиртида.

2.12 Расположиви АРВ лијекови

АРВ лијекови сврстани су у шест класа према механизму дјеловања:

1. NRTI – нуклеозидни/нуклеотидни инхибитори реверзне транскриптазе,
2. INSTI – инхибитори интегразе (Integrase strand transfer inhibitor);
3. NNRTI – ненуклеозидни инхибитори реверзне транскриптазе,
4. PI – инхибитори протеазе,
5. инхибитори фузије,
6. CCR5 антагонисти.

АРВ ЛИЈЕКОВИ: ДОЗИРАЊЕ И НУСПОЈАВЕ				
INN АРВ лијека	Акроним	Фабрички назив и облик	Дозирање	Нуспојаве
NRTI и NtRTI – нуклеозидни и нуклеотидни инхибитори реверзне транскриптазе				
Абакавир	ABC	Ziagen тбл.	2x300 mg или 1x600 mg	Хиперсензитивна реакција, мучнина, осип, главобоља
Емтрицитабин	FTC	Emtriva кап.	1x200 mg	Пролив, осип, главобоља, лактична ацидоза
Ламивудин	3TC	EpiVir тбл.	2x150 mg или 1x300 mg	Пролив, лактична ацидоза, осип, главобоља
Зидовудин	ZDV	Retrovir капс.	3x200 mg или 2x300 mg	Анемија, неутропенија, лактична ацидоза, хепатитис, миозитис, главобоља
ABC + 3TC	KVX	Kivexa тбл.	1x600/300 mg	
TDF + FTC	TVD	Truvada тбл.	1x300/200 mg	
ZDV + 3TC	CBV	Combivir тбл.	2x300/150 mg	
Тенофовир дизопроксил фумарат	TDF	Viread тбл.	1x300 mg	Ренална инсуфицијенција
Тенофовир-алафенамид	TAF		Само као фиксне комб.: TAF/FTC, TAF/FTC/RPV, TAF/FTC/BIC, TAF/FTC/ELV/c	Погоршање хепатитиса Б након третмана

NNRTI – нуклеозидни инхибитори реверзне транскриптазе				
Ефавиренц	EFV	Stocrin тбл.	1x600 mg	Вртоглавица, главобоља, несаница, ноћне море, губитак концентрације, хепатитис
Невирапин	NVP	Viramune тбл.	1 x 200 mg 14 дана, потом 2 x 200 mg	Осип, хепатитис
		Viramune XR тбл.	1 x 200 mg 14 дана, потом 1 x 400 mg	
Етравирин	ETV	Intelence тбл.	2 x 200 mg	Осип, мучнина
Рилпивирин	RPV	Edurant тбл.	1 x 25mg	Депресија, мање нуспојава него EFV
Доравирин	DOR	Pifeltro тбл.	1 x 100 mg	Несаница, депресија, главобоља
PI – инхибитори протеазе				
Атазанавир	ATV	Reyataz кап.	1 x 400 mg, 1 x 300 mg + 1 x 100 mg RTV	Хипербилирубинемија, мучнина, осип
Лопинавир/ ритонавир	LPV/г	Kaletra тбл.	2 x 400/100 mg или 1 x 800/200 mg	Пролив, метеоризам, повраћање, дислипидемија, хипергликемија
Ритонавир	RTV	Norvir тбл.	2 x 300 mg 10 дана, потом постепено повећавати до 2 x 600 mg	Дислипидемија, хепатитис, пролив
Дарунавир	DRV	Prezista тбл.	2 x 600 mg + 100 mg (DRV/RTV; или 1 x 800 mg/ + 1 x 150 mg DRV/Cobi	Осип, мучнина, главобоља, хипергликемија, хепатотоксичност, повишен креатинин (Cobi)
Инхибитори интегразе				
Ралтегравир	RAL	Isentress тбл.	2 x 400 mg	Мучнина, главобоља, пролив, СРК елевација
Долутегравир	DTG	Tivicay тбл.	1 x 50 mg; или 2x50 mg ако се узима са EFV, NVP или TPV	Мучнина, пролив, осип, инсомнија, вртоглавица
Елвитегравир	EVG	Vitekta тбл.	1 x 85 mg са ATV/г или са LPV/г; 1 x 150 mg са DRV/г или са FPV/г	Стомачни болови, повраћање, осип, депресија, инсомнија
Биктегравир	BIC	Biktarvy тбл.	1 x 50/200/25 mg (BIC/FTC/TAF)	Главобоља, дијареја
Инхибитори фузије				
Енфувиртид	ENF	Fuzeon инј.	2 x 90 mg sc	Иритација коже
CCR5 антагонисти				
Маравирок	MVC	Selzentry тбл.	2 x 150; или 2 x 300; или 2 x 600, у зависности од комбинације	Бол у трбуху, вртоглавица, осип, хепатотоксичност, ортостатска хипотензија

2.13 APB режими који се препоручују за започињање терапије код ART-naive пацијената

Треба примијенити снажну комбинацију лијекова. Примјењују се три главне комбинације:

- ▶ 1 INSTI + 2 NRTI,
- ▶ 1 PK-бустовани PI + 2 NRTI,
- ▶ 1 NNRTI + 2 NRTI

Инхибитор фузије, CCR5 антагонист, није препоручљив за иницијалну APB терапију.

Режими за ART-naive пацијенте

Режими засновани на INSTI преферирани су за ART-naive пацијенте због своје високе вирусолошке ефикасности, одличног профила сигурности и толерантности, те због мањег броја интеракција с осталим лијековима. За пацијенте који имају лошу адхеренцију, преферирани лијекови из класе INSTI су BIC и DTG, као и режими који су засновани на PI/г, с обзиром на високу генетичку баријеру за резистенцију.

Смјернице EACS 2020. године

Режим за иницијалну комбинацију код ART-naive ХИВ позитивних одраслих особа

Режим	Посебни захтјеви	Додатна упутства
Препоручени режими		
2 NRTI + INSTI		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	HLA-B*5701 негативан HBsAg негативан	ABC: HLA-B*5701, кардиоваскуларни ризик; Повећана тјелесна тежина (DTG)
TAF/FTC или TDF/FTC или TDF/3TC + DTG		Повећана тјелесна тежина (DTG, TAF) TDF: ренална и коштана токсичност. TAF: дозирање
TAF/FTC/BIC		Повећана тјелесна тежина (BIC)
TAF/FTC или TDF/FTC или TDF/3TC + RAL qd или bid		TDF: ренална и коштана токсичност. TAF: дозирање RAL: дозирање
1 NRTI + INSTI		
3TC + DTG или 3TC/DTG	HBsAg негативан ХИВ-VL < 500.000 копија/ml	
Алтернативни режими		
2 NRTI + NNRTI		
TAF/FTC или TDF/FTC или TDF/3TC + DOR или TDF/3TC/ DOR		TDF: ренална и коштана токсичност. TAF: дозирање. DOR: ХИВ-2
TAF/FTC или TDF/FTC или TDF/3TC + RPV или TAF/FTC/ RPV или TDF/FTC/RPV	CD4 > 200 ћелија/ μ l ХИВ-VL < 100.000 копија/ml Не смије бити на инхибитору протонске пумпе	TDF: ренална и коштана токсичност. TAF: дозирање. RPV: ХИВ-2
2 NRTI + PI/г или PI/с		

TAF/FTC или TDF/FTC ili TDF/3TC + DRV/c или DRV/g или TAF/FTC/DRV/c	Уз оброк	TDF: ренална и коштана токсичност. TAF: дозирање. DRV/g: кардиоваскуларни ризик
Остале комбинације		
2 NRTI + INSTI		
ABC/3TC + RAL qd или bid	HBsAg негативан HLA-B*57:01 негативан	ABC: HLA-B*5701, кардиоваскуларни ризик. RAL: дозирање
TDF/FTC/EVG/c или TAF/FTC/ EVG/c	Уз оброк	TDF: ренална и коштана токсичност. EVG/c: употреба код реналног оштећења
2 NRTI + NNRTI		
ABC/3TC + EFV	HLA-B*5701 негативан HBsAg негативан ХИВ-VL < 100.000 копија/ml Прије спавања или два сата прије вечере	ABC: HLA-B*5701, кардиоваскуларни ризик. EFV: нежељене неуропсихијатријске епизоде. ХИВ-2 или ХИВ-1 група 0
TAF/FTC или TDF/FTC или TDF/3TC + EFV или TDF/FTC/ EFV	Прије спавања или два сата прије вечере	TDF: ренална и коштана токсичност. TAF: дозирање. EFV: нежељене неуропсихијатријске епизоде. ХИВ-2 или ХИВ-1 група 0
2 NRTI + PI/b		
ABC/3TC + ATV/c или ATV/g	HLA-B*5701 негативан HBsAg негативан ХИВ-VL < 100.000 копија/ml Није на инхибитору протонске пумпе. Уз оброк	ABC: HLA-B*5701, кардиоваскуларни ризик ATV/b: ренална токсичност, хипербилирубинемија
ABC/3TC + DRV/c или DRV/g	HLA-B*5701 негативан HBsAg негативан Уз оброк	ABC: HLA-B*5701, кардиоваскуларни ризик. VIII DRV/g: кардиоваскуларни ризик.
TAF/FTC или TDF/FTC или TDF/3TC + ATV/c или ATV/g	Не смије бити на инхибитору протонске пумпе. Уз оброк	TDF: ренална и коштана токсичност. TAF: дозирање. ATV/b: ренална токсичност, хипербилирубинемија
1 INSTI + PI/b		
RAL 400 mg bid + DRV/c или DRV/g	HBsAg негативан ХИВ-VL < 100.000 копија/ml CD4 > 200 ћелија/ μ l Уз оброк	DRV/g: кардиоваскуларни ризик

Смјернице DHHS 2020. године
Препоручени и алтернативни АРВ режими

Препоручени иницијални режими за већину особа с ХИВ-ом

INSTI + 2 NRTI

- ▷ BIC/FTC/TAF
- ▷ DTG/ABC/ЗТЦ (ако је HLA-B*5701 негативан)
- ▷ DTG +(TAF или TDF) + (FTC или ЗТЦ)
- ▷ RAL + (TAF или TDF) + (FTC или ЗТЦ)

INSTI + 1 NRTI

- ▷ DTG/ЗТЦ, осим код особа са ХИВ-1 RNA > 500.000 копија/ml, ХБВ коинфекцијом или оних којима још увијек нису познати резултати ХИВ генотипског тестирања

Препоручени режими у неким клиничким ситуацијама

INSTI + 2 NRTI

- ▷ EVG/c/(TAF или TDF)/FTC

Бустовани PI + 2 NRTI

Бустовани DRV префериран је у односу на бустовани ATV.

- ▷ (DRV/c или DRV/r) + (TAF или TDF) + (FTC или ЗТЦ)
- ▷ (ATV/c или ATV/r) + (TAF или TDF) + (FTC или ЗТЦ)
- ▷ (DRV/c или DRV/r) + ABC/ЗТЦ (ако је HLA-B*5701 негативан)

NNRTI + 2 NRTI

- ▷ DOR/TDF/ЗТЦ или DOR + TAF/FTC
- ▷ EFV + (TAF или TDF) + (FTC или ЗТЦ)
 - ▶ EFV 600 mg + TDF + (FTC или ЗТЦ)
 - ▶ EFV 400 mg/TDF/ЗТЦ
 - ▶ EFV 600 mg + TAF/FTC
- ▷ RPV/(TAF или TDF)/FTC ако је ХИВ-1 RNA < 100.000 копија/ml и CD4 > 200 ћел./μl

Када ABC, TAF и TDF не могу бити укључени

- ▷ DTG/ЗТЦ осим код особа с ХИВ-1 RNA > 500.000 копија/ml, ХБВ коинфекцијом или оних којима још увијек нису познати резултати ХИВ генотипског тестирања
- ▷ DRV/r + RAL (ако је ХИВ-1 RNA < 100.000 копија/ml и CD4 > 200 ћел./μl)
- ▷ DRV/r + ЗТЦ

Смјернице IAS-USA 2020. године

Препоручени режими за већину особа с ХИВ-ом	
▷	BIC/FTC/TAF
▷	DTG плус:
▶	FTC/TAF
▶	TDF/FTC
▶	TDF/ЗТС
▷	DTG/ЗТС

WHO: Преферирани и алтернативни АРТ режими из друге линије

Популација	Неуспјешан режим из прве линије	Преферирани режими из друге линије	Алтернативни режими из друге линије
Одрасли и адолесценти	TDF + ЗТС (или FTC) + DTG	AZT + ЗТС + ATV/г (или LPV/г)	AZT + ЗТС + DRV/г
	TDF + ЗТС (или FTC) + EFV (или NVP)	AZT + ЗТС + DTG	AZT + ЗТС + ATV/г (или LPV/г или DRV/г)
	AZT + ЗТС + EFV (или NVP)	TDF + ЗТС (или FTC) + DTG	TDF + ЗТС (ог FTC) + ATV/г (или LPV/г или DRV/г)
	ABC + ЗТС + DTG	AZT + ЗТС + LPV/г (или ATV/г)	AZT + ЗТС + DRV/г

АРТ из прве линије: поређење међународних смјерница

DHHS	IAS-USA	EACS	WHO
<u>Препоручени иницијални режими за већину PLWH</u>	<u>Генерално препоручени иницијални режими</u>	<u>Препоручени режими (преферирани)</u>	<u>Преферирани режим из прве линије</u>
▷ BIC/FTC/TAF	▷ BIC/FTC/TAF	▷ BIC/FTC/TAF	▷ DTG+XTC/TDF
▷ DTG/ABC/ЗТС	▷ DTG+FTC/TAF	▷ DTG/ABC/ЗТС	
▷ DTG+(FTC или ЗТС)+(TAF или TDF)	▷ DTG+TDF/FTC	▷ DTG+FTC/TAF или FTC/TDF	
▷ RAL+(FTC или ЗТС)+(TAF или TDF)	▷ DTG+TDF/ЗТС	▷ RAL+FTC/TAF или FTC/TDF	
▷ DTG/ЗТС	▷ DTG/ЗТС	▷ DTG/ЗТС	

Препоручени и алтернативни АРВ режими у БиХ 2020. године

Препоручени иницијални режими за већину особа с ХИВ-ом

INSTI + 2 NRTI

- ▷ DTG + TDF/FTC
- ▷ DTG + TDF + 3TC
- ▷ DTG/ABC/3TC (ако је HLA-B*5701 негативан)
- ▷ RAL + TDF/FTC или TDF + 3TC
- ▷ BIC/FTC/TAF

INSTI + 1 NRTI

- ▷ DTG/3TC, осим код особа с ХИВ-1 RNA > 500.000 копија/ml, ХБВ коинфекцијом или оних којима још увијек нису познати резултати ХИВ генотипског тестирања

Препоручени алтернативни режими

Бустовани PI + 2 NRTI

- ▷ LPV/r + TDF/FTC
- ▷ LPV/r + ABC/3TC (ако је HLA-B*5701 негативан)
- ▷ LPV/r + 3TC

NNRTI + 2 NRTI

- ▷ RPV/TDF/FTC (ако је ХИВ-1 RNA < 100.000 копија/ml и CD4 > 200 ћел./µl)
- ▷ EFV а 600 mg + TDF/FTC
- ▷ EFV а 600 mg + TDF+ 3TC

Када ABC, TAF и TDF не могу бити укључени

- ▷ DTG/3TC осим код особа с ХИВ-1 RNA > 500.000 копија/ml, ХБВ коинфекцијом или оних којима још увијек нису познати резултати ХИВ генотипског тестирања
- ▷ LPV/r + 3TC

Препоручени режими за рапидни АРТ

IAS-USA Препоручени режими за рапидни АРТ

Препоручени режими

- ▷ DTG + (FTC или 3TC)/(TAF или TDF)
- ▷ BIC/FTC/TAF
- ▷ DRV/RTV + (FTC или 3TC)/(TAF или TDF)

Режими који се не препоручују

- ▷ Режими који су засновани на NNRTI због потенцијалне трансмисије резистенције на лијекове (K103N).
- ▷ Режими који садрже ABC све док не буду спремни резултати тестирања HLA-B*5701

Предности и недостаци InSTI APB компоненти препоручених за иницијалну APB терапију

INN APB лијека	Година одобр.а.	Предности	Недостаци
Биктегравир	2018	<ul style="list-style-type: none"> ▷ STR једном дневно са FTC/TAF ▷ Неинфериоран у поређењу са долутегравиром у компаративним студијама ▷ Дозирање једном дневно ▷ Висока баријера за резистенцију ▷ Релативно мали број интеракција с лијековима ▷ Може се узимати уз оброк или без оброка ▷ Може се укључити без тестирања HLA-B*5701 	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Коформулација онемогућава комбиновање с осталим APB лијековима ▷ Не може се укључивати са рифампином ▷ Краће искуство у дужем периоду употребе лијека у пракси него код других лијекова у класи InSTI ▷ Повисује вриједности серум креатинина ($\approx 0,1$ mg/dl) путем инхибиције тубуларне секреције креатинина ▷ Недовољно података за употребу код трудница
Долутегравир	2013	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Неинфериоран у поређењу с биктегравиром у двије компаративне студије и супериоран у поређењу са дарунавиром и ефавиренцом у компаративним студијама ▷ Дозирање једном дневно ▷ Доступан као појединачан лијек, што му омогућава употребу у осталим комбинацијама ▷ Висока баријера за резистенцију ▷ Може се узимати са obroком или без оброка ▷ Супериоран у поређењу са ралтегравиром код пацијената с APB искуством 	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Повисује вриједности серум креатинина (0,1–0,15 mg/dl) путем инхибиције тубуларне секреције креатинина ▷ Више стопе инсомније и главобоље него код компаративних лијекова у неким студијама ▷ Коформулисан са абакавиром/ламивудином, у облику највеће таблете међу коформулисаним режимима у једној таблети; за абакавир је неопходно тестирање на HLA-B*5701 ▷ Отворено питање везано за дефекте неуронске цијеве код дјеце чије су мајке затрудниле у вријеме када су примале долутегравир
Елвитегравир	2012	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Дозирање једном дневно ▷ Коформулисан са TDF/емтрицитабином или TAF/емтрицитабином у облику комплетног режима 	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Неопходно фармаколошко бустовање за кобицистат за дозирање једном дневно ▷ Нижа баријера за резистенцију него код биктегравира и долутегравира ▷ Честе интеракције с лијековима захваљујући бустовању кобицистата ▷ Кобицистат повисује вриједности серум креатинина (0,1–0,15 mg/dl) путем инхибиције тубуларне секреције креатинина ▷ Мора се узимати уз оброк ▷ Не укључивати трудницама

INN APB лијека	Година одобр.а	Предности	Недостаци
Ралтегравир	2007	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Супериоран у поређењу са ATV/g или DRV/g ритонавиром бустованим дарунавиром у компаративним клиничким студијама ▷ Подаци о сигурности у дугом временском периоду ▷ Најмањи број интеракција с другим лијековима ▷ Може се узимати са храном или без хране 	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Нема коформулације као дио комплетног режима ▷ Нижа баријера за резистенцију него код биктегравира или долутегравира ▷ Већи број таблета него код осталих InSTI

Иницијални третман APB режимима који нису засновани на InSTI

Режим	Предности	Недостаци
Дарунавир (бустован са кобицистатом или ритонавиром) плус TAF/емтрицитабин или TDF/емтрицитабин	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Низак ризик за резистенцију с вирусолошким неуспјехом, чак и уз умјерену адхеренцију ▷ Доступан у режиму у једној таблети у Европи, а ускоро и у САД (дарунавир/кобицистат/TAF/емтрицитабин) ▷ Може бити инициран и без резултата тестирања HLA-B*5701, хепатитиса Б и резистенције 	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Неопходно фармаколошко бустовање; многе интеракције с осталим лијековима ▷ Ритонавиром бустовани дарунавир био је инфериоран у поређењу с RAL и DTG у неким компаративним студијама, углавном због ниске толеранције ▷ Кобицистат се не смије укључивати у трудноћи ради неадекватних вриједности плазме
Ефавиренц/TDF/емтрицитабин	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Висока ефикасност код пацијената с базичним вриједностима ХИВ RNA >100.000 копија/ml ▷ Велико искуство у примјени код пацијената с ТБ коинфекцијом ▷ Доступан широм свијета ▷ Доступан као генеричка коформулација са 600 или 400 mg са TDF/ламивудином 	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Релативно високе стопе осипа ▷ Није доступан у једној таблети са TAF ▷ Ефавиренц може узроковати нежељена неуропсихијатријска дејства ▷ Повишен ризик од суицида; избежавати укључивање код пацијената с историјом депресије
Рилпивирин / TAF (или TDF) / емтрицитабин	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Најнижи ризик од осипа у поређењу са свим режимима заснованим на NNRTI ▷ Низак ризик од метаболничких нежељених дејстава 	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Не препоручује се за пацијенте с вриједностима ХИВ RNA >100.000 копија/ml или броја CD4 ћелија < 200/μl с обзиром на повишен ризик од вирусолошког неуспјеха ▷ Мора се узимати уз оброк ради оптималне апсорпције ▷ Не смије се укључивати заједно с инхибиторима протонске пумпе; слабије дозирање ако се укључи с неким од H2 блокатора

2.14 Мониторинг АРТ-а

Не постоје дефинисани стандарди за лабораторијски мониторинг АРТ-а. Већина доктора провјерава VL унутар неколико седмица по иницирању АРТ-а како би процијенили иницијални вирусолошки одговор и адхеренцију. У исто вријеме може се разговарати о нуспојавама, с обзиром на то да оне утичу на адхеренцију у дужем временском периоду и могу бити редуковане промјенама у третману или симптоматским третманима. Лабораторијско тестирање ускоро након иницирања АРТ-а корисно је за детекцију токсичности лијекова. Рани непожељни ефекти АРВ лијекова јесу хепатотоксичност, дислипидемија и анемија. Учесталост мониторинга токсичности зависи од специфичности лијекова који су укључени, те од евентуалних клиничких знакова или симптома, као и од пацијентових специфичних проблема.

Циљ иницијалног АРТ-а – смањење плазма VL испод граница детекције – обично се постигне унутар 12 седмица, али може трајати и 24 седмице од почетка третмана, нарочито ако је почетни VL био екстремно висок. Данас постоје осјетљиви тестови, чија је доња граница детектабилности 20–50 копија ХИВ RNA у ml. Сматра се да је развој резистенције вируса онемогућен или врло ограничен ако је виремија мања од 50 копија/ml. Пролонгирана виремија у смислу експозиције на АРВ лијекове имаће за резултат резистенцију на лијекове, што ће ограничити успјешност АРТ-а.

Прије започињања лијечења, препоручује се мјерење ХИВ RNA у плазми и вриједности CD4 ћелија. Након четири седмице поново се одређује виремија и вриједности CD4 ћелија, те се у случају успјешног лијечења региструје изражен пад виремије за 1,5 до 2 log₁₀. Након тога се вриједности ХИВ RNA и CD4 ћелија одређују свака 3–4 мјесеца. Ако након шест мјесеци перзистира виремија већа од 50 копија у ml плазме код болесника код којих кооперативност није проблем, може се размишљати о промјени лијечења. Код болесника који су иницијално имали више од 100.000 копија/ml, до максималне супресије вируса обично долази касније.

Учесталост клиничког и лабораторијског мониторинга код пацијената с недетектабилним плазма ХИВ титровима је варијабилна. Многи клиничари заказују термине сваких 3–6 мјесеци. Код веома стабилних пацијената, овај интервал се може постепено продужити на шест мјесеци. Иако је скупље, тестирање ХИВ viral load-а је од круцијалне важности за регистровање вирусолошког неуспјеха, те недостатак могућности овог тестирања повећава ризик за неуспјех третмана, што неће бити откривено све док не дође до високе стопе АРВ резистенције.

Код пацијената код којих није инициран АРТ, CD4 треба пратити сваких 3–6 мјесеци како би се процијенила евентуална ургентност иницирања АРТ-а и потреба за профилаксом за ОИ. Тестирање вриједности CD4 након иницирања АРТ-а треба радити сваких 3–6 мјесеци током прве двије године или ако је број CD4 < 300 ћел./μl, како би се процијенила имуна реконституција.


Послије двије године на АРТ-у са одрживом ХИВ RNA супресијом, а вриједностима CD4 између 300 и 500 ћел./μl, мониторинг треба радити сваких 12 мјесеци, а код вриједности CD4 >500 ћел./μl током најмање двије године. Код пацијената који не успију одржати вирусну супресију на АРТ-у, мониторинг CD4 треба радити сваких 3–6 мјесеци.

2.14.1. Вирусолошки неуспјех

Вирусолошким неуспјехом сматрају се перзистентне вриједности плазма ХИВ RNA > 50 и < 500–1.000 копија/ml плазме.

Вирусолошки неуспјех све више постаје ријетка појава уз најновије препоручене АРТ режиме. За одабир новог режима, неопходни су евалуација неадекватне адхеренције, интеракције међу лијековима, као и упоређивање свих резистентних мутација идентифицираних по генотипу, те АРТ историје.

Код пацијената који на АРТ-у не постигну терапијски циљ, немјерљиву виремију, или који



доживе вирусолошки скок, може доћи до развоја резистентне мутације на једну или више компоненти АРВ режима.

Вирусолошки неуспјех може бити узрокован факторима повезаним с пацијентом, али и факторима који су повезани с АРВ третманом. Веће предтретманске вриједности виремије, нижи надир CD4, претходно дијагностициран АИДС, коморбидитети (нпр. активно конзумирање наркотика, психијатријска болест, неурокогнитивни дефицит), као и присуство вируса који је резистентан на лијекове, било да је резистенција пренесена или стечена, лоша адхеренција, недолазак на редовне контроле, јесу фактори који могу узроковати вирусолошки неуспјех, а повезани су с **пацијентом као фактором**.

Узрочници вирусолошког неуспјеха могу бити повезани и с **АРВ режимом**: субоптимална вирусолошка снага комбинације лијекова, ниска генетичка баријера за резистенцију, лоша апсорпција, нежељене интеракције међу АРВ лијековима и другим лијековима који се истовремено узимају, нуспојаве лијекова, велики број таблета и неопходност узимања лијекова уз оброк, претходна експозиција на субоптималне режиме.

Приликом евалуације могућег вирусолошког неуспјеха, неопходно је подробно процијенити све наведене факторе – најприје пацијентову адхеренцију на режим: идентификовати и покушати отклонити узроке који утичу на непотпуну адхеренцију (нетолеранција лијека, депресија, активна конзумација наркотика) те, ако је могуће, поједноставити режим. Треба процијенити пацијентову толеранцију на режим који узима, дужину трајања нуспојава, имајући на уму чак и минорне нуспојаве које могу утицати на адхеренцију. По потреби, треба асоцирати симптоматски третман (антиеметици, цријевни еубиотици) или прећи на режим из једне у другу класу лијекова (нпр. са NNRTI на PI или на INSTI) ако је то неопходно.

Треба урадити тест резистенције код сваког случаја незадовољавајуће супресије, ако је то могуће, док је пацијент још увијек на режиму који доживљава неуспјех или унутар четири седмице након искључивања терапије ако је пацијентова ХИВ RNA > 1.000 копија/ml или ако је између 500 и 1.000 копија/ml.

Када се потврди вирусолошки неуспјех, АРВ режим треба што прије промијенити како би се избјегла прогресија акумулације резистентних мутација.

Када се мијења неки АРВ режим код пацијената с ХВБ/ХИВ коинфекцијом, АРВ лијекови који су активни против ХВБ треба и даље да остану укључени као саставни дио новог режима. Искључивање ових лијекова може водити ка реактивацији ХВБ, што за посљедицу може имати тешка хепатоцелуларна оштећења.

Нови АРВ режим требало би да садржи два, а пожељно је три нова активна лијека из класа које имају нове механизме дјеловања (инхибитор фузије, CCR5 антагонист или нови лијекови из постојећих класа – **INSTI**: DTG, BIC; **NNRTI**: DOR, ETR, RPV; **PI**: DRV, TPV), уз претходно реализован тест резистенције. Укључивање неког лијека који пацијент никада прије није примао не гарантује да ће тај лијек бити потпуно активан. Постоји могућност унакрсне резистенције међу лијековима из исте класе. Нове активне лијекове треба одабрати на основу пацијентове АРТ историје и анализе резултата резистенције на лијекове.

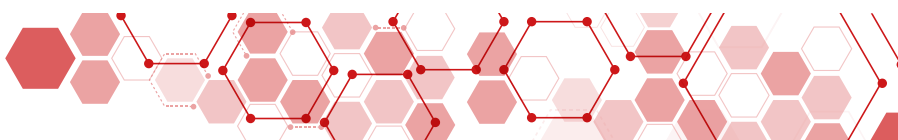
Фактори који су повезани с бољим вирусолошким одговором на нови АРВ режим јесу ниже вриједности ХИВ RNA, више вриједности CD4 у вријеме увођења нове терапије, те укључивање лијекова с новим механизмима дјеловања који ће омогућити супримирање вриједности ХИВ RNA испод границе детекције.

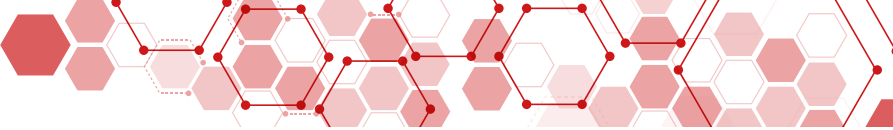
Менаџмент вирусолошког неуспјеха с првим режимом

Прије свега треба размотрити степен резистенције на лијекове, трајање вирусолошког неуспјеха, висину виремије, експозицију на АРТ лијекове, те евалуирати степен адхеренције.

ХИВ RNA изнад границе детекције и < 200 копија/ml:

▷ Процијенити адхеренцију и интеракције између лијекова.



- 
- ▷ Пацијентима с транзиторним повећањем ХИВ RNA (блипови) не мора се мијењати третман.
 - ▷ Код перзистирајуће вриједности ХИВ RNA изнад границе детекције, али < 200 копија/ml, вјерује се да је ризик од појаве резистенције релативно низак:
 - ▶ Овакви пацијенти треба да остану на тренутном режиму, а њихове вриједности виремије треба контролисати свака три мјесеца како би се процијенило да ли је потребно мијењати њихов АРТ у будућем периоду.

ХИВ RNA > 200 али < 1.000 копија/ml

- ▷ Процијенити адхеренцију и интеракцију између лијекова.
- ▷ Код пацијената с вриједностима које су перзистентно > 200 копија/ml често се развије резистенција, нарочито код оних с вриједностима ХИВ RNA > 500 копија/ml.
- ▷ Перзистентне вриједности ХИВ RNA у распону између 200 и 1.000 копија/ml требало би третирати као вирусолошки неуспјех; тестирати резистенцију, нарочито ако су вриједности ХИВ RNA > 500 копија/ml.
 - ▶ Менаџмент би требало да буде исти као и код пацијената с вриједностима виремије > 1.000 копија/ml.

ХИВ RNA > 1.000 копија/ml када није детектована резистенција

- ▷ Уколико **није детектована резистенција**, овакви случајеви су повезани са субоптималном адхеренцијом.
- ▷ Неопходно је одредити степен адхеренције, идентификовати и ријешити узрок адхеренције, по потреби поједноставити режим.
- ▷ Ако је тренутни режим добро толерисан и ако нема значајнијих интеракција између лијекова, **наставити** третман с истим режимом.
- ▷ Ако се лијекови слабије толеришу или ако има значајних интеракција између лијекова, размотрити могућност **промјене режима**.
- ▷ Двије до четири седмице након наставка исте терапије или након иницирања новог АРВ режима треба поновити тестирање ХИВ RNA.
 - ▶ Ако је и надаље ХИВ RNA > 500 копија/ml, треба урадити генотипско тестирање.

ХИВ RNA > 1.000 копија/ml, а детектована је резистенција

Уколико се поново детектује виремија ХИВ RNA > 1.000 копија/ml **уз регистровану резистенцију**, треба укључити нове АРВ лијекове с новим механизмом дјеловања. Циљ новог режима је ХИВ RNA < 400 копија/ml након три мјесеца, ХИВ RNA < 50 копија/ml након шест мјесеци.

Неуспјех с првим режимом

Неуспјешан режим са NNRTI + NRTI: Најчешће се ради о вирусној резистенцији на NNRTI, са резистенцијом или без резистенције на ЗТС и FTC. Опције за овакве пацијенте су бустовани PI са 2 NRTI или са INSTI. Пацијенти са NRTI резистенцијом често могу бити третирани са PI/г + NRTI или RAL. Друга генерација NNRTI (ETR) или остали INSTI (EVG или DTG) у комбинацији са PI/г могу бити неке од опција у оваквим случајевима. Режим који садржи LPV/г + RAL био је подједнако ефикасан као и LPV/г + 2 NRTI. Иако су подаци ограничени, DTG у комбинацији са бустованим PI може бити једна од опција.

Неуспјешан режим са PI/г + NRTI: У овом случају, већина пацијената или нема никакву резистенцију или има резистенцију ограничену на ЗТС и FTC. Неуспјех у оваквој ситуацији често је узрокован лошом адхеренцијом или интеракцијама међу лијековима. Остајање на истом режиму, уз напоре да се побољша адхеренција, јесте једнако ефикасно као и прелазак на нови режим са лијековима или без лијекова из неких других класа. У оваквим случајевима, уз тестирање резистенције, треба урадити и процјену адхеренције и толерабилности режима. Уколико се режим добро толерише и нема интеракције међу

лијековима, режим се може наставити. Ако нетолерантност и интеракције доприносе вирусолошком неуспјеху, режим се може модификовати и укључити други PI/г + 2 NRTI или други PI/г + INSTI или INSTI + 2 NRTI. DTG је препоручени INSTI. Лимитирани су подаци о ефикасности BIC или EVG у оваквим ситуацијама.

Неуспјех третмана са INSTI + NRTI: Вирусолошки неуспјех третмана који садржи RAL + NRTI или EVG/c + TDF/FTC може бити повезан с резистенцијом на 3TC и FTC, а можда и на INSTI. Вируси који су резистентни на INSTI често су осјетљиви на DTG. Опције код неуспјешног третмана INSTI + NRTI су: PI/г + 2 NRTI, PI/г + неки од INSTI (код резистенције на RAL и EVG може се укључити DTG).

Резистенција на више лијекова без третманских опција које омогућавају потпуну вирусолошку супресију: У овом случају, циљеви АРТ-а треба да буду очување имунолошке функције и превенција клиничке прогресије. Продужавање терапије, чак и ако је присутна виремија и када нема повећања вриједности CD4 ћелија, редукује ризик од прогресије болести. Студије сугеришу да има имунолошких и клиничких користи чак и од скромних редуковања вриједности ХИВ RNA. Све ове могуће користи треба избалансирати са сталним ризиком од акумулације додатних резистентних мутација. Додавање једног активног АРВ лијека у режим не препоручује се због ризика од рапидног развоја резистенције.

Пацијенти с детектабилном виремијом који немају довољно преосталих третманских опција могу бити кандидати за употребу **инхибитора ибализумаба (ИВА)**.

Ибализумаб, који је анти-CD4 моноклонално антитијело које инхибира ХИВ да уђе и повеже се с домаћиномом ћелијом, активан је против CCR5 и С-Н-С хемокин рецептора 4 (СНCR4) – тропичног ХИВ изолата, и може бити користан као и неки потпуно активни лијек код пацијената с вирусом који је резистентан на више класа лијекова. Скоро 50% одраслих особа с вирусолошким неуспјехом и ХИВ-ом који је резистентан на већи број лијекова постигло је недетектабилне вриједности ХИВ RNA након 24 седмице по интравенозном ординирању ибализумаба (800 mg) сваких 15 дана, уз још најмање један други активни лијек.

2.14.2. Неуспјешан АРВ третман

Вирусолошки неуспјех	Вирусолошки неуспјех: Неуспјешно постизање или одржавање ХИВ RNA < 200 копија/ml;
	Непотпун вирусолошки одговор: потврђена ХИВ RNA > 200 копија/ml након 24 седмице на АРТ-у.
	Вирусолошки rebound: потврђен ХИВ RNA > 200 копија/ml.
Имунолошки неуспјех	CD4 увећање < 25–50 ћел./µl у првој години терапије или смањење вриједности CD4 испод почетних вриједности
	Примједба: Просјечно повећање је око 150 ћел./µl у првој години уз терапију код ART-naive пацијената.
Клинички неуспјех	Појава неког догађаја ХИВ > 3 мјесеца након иницирања АРТ-а
	Примједба: Мора се искључити могућност имуног синдрома реконституције.

2.15 АРВ лијекови доступни у Босни и Херцеговини

Лијекови за терапију из сљедећег прегледа доступни су у Босни и Херцеговини на терет средстава здравственог осигурања:

Бр.	ИНТЕРНАЦИОНАЛНИ НЕЗАШТИЂЕНИ НАЗИВ	АКРОНИМ
1.	Зидовудин (zidovudine)*	ZDV
2.	Ламивудин (lamivudine)*	3TC
3.	Абакавир (abacavir)	ABC
4.	Тенофовир (tenofovir)*	TDF
5.	Тенофовир/емтрицитабин (tenofovir/emtricitabine)*	TDF+FTC
6.	Зидовудин/ламивудин (zidovudine/lamivudine)*	ZDV/3TC
7.	Абакавир/ламивудин (abacavir/lamivudine)*	ABC/3TC
8.	Невирапин (nevirapine)*	NVP
9.	Ефавиренц (efavirenz)*	EFV ili EFZ
10.	Лопинавир/ритонавир (lopinavir/ritonavir)*	LPV/r
11.	Ритонавир (ritonavir)	RTV
12.	Ралтегравир (raltegravir)	RAL
13.	Долутегравир (dolutegravir)	DTG
14.	Рилпивирин/тенофовир/емтрицитабин (rilpivirine/tenofovir/emtricitabine)	RPV/TDF/FTC

*Лијекови доступни у Републици Српској

2.16 Синдром инфламаторне имуне реконституције (IRIS)

Код већине пацијената, увођење АРТ-а побољшава имуни одговор на широки спектар опортунистичких инфекција. Мали постотак пацијената развије инфламаторни одговор на специфичне ОИ (ТВС, МАС, CMV, РСР, токсоплазма, ХБВ, VZV, криптококус) неколико седмица или мјесеци након увођења АРТ-а. Инфламаторни одговор назван је инфламаторни синдром имуне реконституције (IRIS), који се може манифестовати као егзарцербација парцијално или у потпуности третиране опортунистичке инфекције прије почетка антиретровирусног лијечења, али се након ретровирусног лијечења болест погоршава и појављују се нови симптоми и знакови болести. То је **парадоксални облик IRIS-а**. Други облик IRIS-а је **разоткривајући**, код којег претходно субклинички недијагностицирана и нелијечена опортунистичка болест постаје видљива након започињања АРВ лијечења.

IRIS се претежно јавља унутар неколико мјесеци након увођења АРТ-а, и у контексту је брзог и значајног повећања вриједности CD4, које су прије третмана биле ниске (често < 50–100 ћел./ml).

IRIS је узрокован повећаним имунолошким одговором на антигене који су специфични за неку болест, што доводи до производње инфламаторних медијатора. Понекад га је тешко идентификовати у клиничкој пракси, с обзиром на то да му клиничка презентација није специфична.

Мора се диференцирати од нове опортунистичке инфекције, неуспјелог третмана претходно идентификоване ОИ или од токсичности лијекова. Третман IRIS-а захтијева наставак АРТ режима ако је то могуће, третирање ОИ, те укључивање антиинфламаторне терапије, ако је потребно, ради супресије инфламаторног процеса. Ризик од IRIS-а је већи ако се АРТ започне убрзо након што је инициран третман ОИ и ако вриједности CD4 нагло расту у првим седмицама или мјесецима АРТ-а. Оптимално вријеме за започињање АРТ-а у смислу третмана ОИ је након двије седмице од дијагнозе опортунистичке инфекције.

2.17 Постекспозицијска профилакса (PEP)

Постекспозицијска профилакса (PEP) јесте ургентна медицинска интервенција како би се превенирала трансмисија ХИВ-а након могуће експозиције. PEP подразумева: евалуацију ризика, ХИВ тестирање уз информисани пристанак и савјетовање, а у зависности од исхода процјене ризика, укључује се и 28-дневни антиретровирусни (АРВ) третман, превенција сексуално преносивих болести (СПИ) и превенција нежељене трудноће.

Здравствени радници су под ризиком од професионалног излагања ХИВ инфекцији. CDC је предложио да се крв сваке особе сматра потенцијално инфективном будући да није увијек могуће знати ко је инфициран неким од микроорганизама који се преносе крвљу. Стога, на радном мјесту здравствени радници морају користити средства заштите (рукавице, маске, наочале, прегаче итд.), зависно од степена очекиване експозиције тјелесним течностима пацијената, а у циљу превенирања професионалне експозиције ХИВ-у у здравственим установама.

Критеријуми за примјену PEP-а су:

- ▶ експозиција се десила унутар посљедња 72 сата,
- ▶ експонирана особа није ХИВ инфицирана,
- ▶ извор експозиције је ХИВ инфициран или непознатог ХИВ статуса.

PEP се препоручује у случају: професионалне, непрофесионалне (сексуалне) изложености ХИВ-у и експозиције у случају сексуалног насиља, укључујући силовање.

▷ Професионалне експозиције ХИВ-у – контакт с крвљу:

- ▶ супкутана или интрамускуларна пенетрација иглом или интраваскуларним инструментом уколико је изворни пацијент ХИВ позитиван или непознатог серостатуса, уз присутне ризичне факторе;
- ▶ перкутана повреда оштрим инструментом (ланцетом), интрамускуларном или супкутаном иглом, уколико је изворни пацијент заражен ХИВ-ом;
- ▶ контакт слузнице или оштећене коже дужи од 15 минута, уколико је изворни пацијент заражен ХИВ-ом.

▷ Непрофесионална (сексуална) експозиција ХИВ-у, експозиција у случају сексуалног насиља, укључујући силовање – контакт с гениталним секретима:

- ▶ рецептивни анални или вагинални сексуални однос, уколико је извор ХИВ позитивна особа с виремијом или непознатог серолошког статуса, уз ризичне факторе;
- ▶ рецептивни орални сексуални однос с ејакулацијом, уколико је извор ХИВ позитивна особа с виремијом;
- ▶ контакт с нападачевом крвљу или ејакулација на слузнице или на оштећену кожу током сексуалног насиља;
- ▶ жртва напада била је под утицајем наркотика или због других разлога није била при свијести у вријеме нападовања, те није сигурна на који начин је евентуално могло доћи до експозиције.

▷ Експозиција се десила посредством заједничке употребе шприца, игала и прибора за инјектирање наркотика с ХИВ позитивном особом.

PEP је искључиво намијењен ХИВ негативним особама. PEP треба искључити ако се испостави да је експонирана особа ХИВ позитивна.

Када се догоди експозиција, прије свега је неопходно реализовати клиничку и епидемиолошку **евалуацију ризика особе која је извор инцидента** на ХИВ, ХВБ, ХВЦ инфекције, уз серолошко тестирање.

Уколико је извор ХИВ болесник:

- ▶ треба прикупити податке о клиничком стадијуму ХИВ инфекције, вриједностима

CD4 ћелија, виремији (VL), те о тренутној и пријашњој APB терапији;

- ▶ ако је VL мјерљив, треба урадити тест резистенције на ХИВ;
- ▶ ако је VL немјерљив, ХИВ РЕР се не препоручује.

Неопходно је провести клиничку и епидемиолошку **евалуацију експониране особе**, односно провести тестирање на ХИВ, ХВБ и ХВЦ инфекције, те у случају негативног теста на ХИВ, поновити тестирање након четири седмице, три мјесеца и шест мјесеци.

Размотрити могућност трудноће у тренутку експозиције, обавезно понудити тест на трудноћу, а ако је тест негативан, треба понудити ургентну контрацепцију.

Тестирање и извора експозиције и експониране особе мора бити добровољно, уз претходни информисани пристанак.

Након инцидента, треба понудити постекспозицијску профилаксу. РЕР се ординира само ако је направљена детаљна евалуација природе и начина експозиције, односно ризик од трансмисије од стране овлаштеног љекара, који ће ординирати РЕР ако је то неопходно. Експонирана особа, уз информативно савјетовање, треба да потпише формулар „Информисани пристанак“. Неопходно је попунити образац за пријаву експозиције, без обзира на то да ли је РЕР ординираан или није.

РЕР се дефинише као APB терапија иницирана непосредно након експозиције на ХИВ. РЕР треба укључити унутар 2–72 сата.

РЕР се проводи током 28 дана и чини га тројна антиретровирусна терапија у сљедећој комбинацији:

- ▶ тенофовир/емтрицитабин 1x1 тбл. + ралтегравир 2x1 тбл. или долутегравир) 1x1 тбл. или лопинавир/ритонавир 2x2 тбл.

Након укљученог РЕР-а, неопходно је клиничко и серолошко праћење експониране особе. Првог, петнаестог и тридесетог дана треба провести лабораторијске претраге: ККС, ШУК, уреа, креатинин, ASAT, ALAT. Неопходни су редовни медицински прегледи како би се пратиле нуспојаве терапије и да ли се терапија редовно узима.

Експонирана особа, након експозиције, наредних шест мјесеци мора имати заштићене сексуалне односе, не смије бити донатор крви и органа, а мајке не смију дојити новорођену дјецу наредних шест мјесеци.

Неопходно је провјерити вакцинални статус експониране особе на хепатитис Б, хепатитис Ц и тетанус. Уколико су маркери на хепатитис Б негативни, треба провести профилаксу за ХВБ инфекцију са специфичним хепатитис Б имуноглобулином (HBIG) и ХВБ вакцином у прва 24 сата. Нема профилаксе за ХЦВ, неопходно је серолошко праћење. Уколико је изворна особа ХЦВ позитивна, треба реализовати ХЦВ PCR RNA, ХЦВ серологију и трансаминазе након четири седмице од експозиције. Ризик од ХЦВ инфекције већи је након експозиције крви особе с ХИВ/ХЦВ коинфекцијом. У тим случајевима, препоручено је праћење за оба вируса до 12 мјесеци, јер су описани случајеви касне сероконверзије.

Након акцидента, препоручују се сљедећи поступци на мјесту експозиције:

- ▷ Убодни инцидент – неопходна обрада ране:
 - ▶ пустити да рана крвари неколико секунди;
 - ▶ не исисавати, не истискивати крв с мјеста убода, не трљати;
 - ▶ одмах испрати текућом водом, опрати сапуном и топлим водом.
- ▷ Контакт неповријеђене коже с крвљу:
 - ▶ уклонити контаминирану одјећу;
 - ▶ кожу испрати текућом водом, затим опрати сапуном и топлим водом;
 - ▶ кожу не трљати; испрати и посушити.

▷ Контакт конјуктива и слузница с крвљу:

- ▶ одмах обилно испрати чистом водом.

Процјена експозицијског ризика и тестирање експониране особе:

- ▶ провјерити вакцинални статус експониране особе (хепатитис Б и тетанус);
- ▶ процјена и тестирање извора / информисани пристанак.

Пријава и документовање акцидента

Пријављивање сексуалног насиља, укључујући силовање, не смије бити предуслов за иницирање РЕР-а или других услуга након сексуалног напада.

Резултати тестирања крви на ХИВ, без обзира на то јесу ли позитивни или негативни, увијек се саопштавају лично, никада преко телефона, као ни путем електронске поште нити посредством неке друге особе. Ако су доступни „брзи тестови“, резултати се могу добити у року од једног сата. Ако „брзи тестови“ на ХИВ нису доступни, на резултате се чека један дан.

Круцијални су адхеренција на третман и повјерљивост информација. Клијент мора бити подробно информисан да РЕР не даје 100% заштиту. Важно је идентификовати клиничке установе за пружање иницијалне његе и праћења за особе које су преживјеле сексуално насиље. Неопходно је обавити серологију на СПИ мјесец дана од сексуалне експозиције.

Ризик од ХИВ инфицирања: након једне епизоде рецептивног добровољног вагиналног сексуалног чина, ризик је између 0,1% и 1%. Након рецептивног аналног сексуалног чина, ризик је између 1% и 5%. Ризици могу бити повишени код трауматичног сексуалног чина. Ризици од трансмисије су такође повишени ако је присутна нека СПИ.

2.18 Предекспозицијска профилакса (PrEP) у превенцији ХИВ-а

На располагању су бројне методе превенције ХИВ-а: кондоми за мушкарце и за жене, добровољна медицинска циркумцизија за мушкарце, превенција трансмисије ХИВ-а с мајке на дијете (MTCT), те стратегије за смањење штетности, као што су подјела стерилног прибора за инјектирање и терапије опијатским супституцијама за PWID. Све набројано допринијело је ублажавању пораста стопа нових инфекција у неким земљама.

Двије европске студије о предекспозицијској профилакси (PrEP), под називима PROUD и IPERGAY, које су испитивале ефикасност предекспозицијске терапије тенофовир/емтрицитабин (TDF/FTC), објавиле су резултате у фебруару 2015. године и доказале да је PrEP био изразито ефикасан у превенцији ХИВ-а, редукујући нове инфекције за 86%.

Ефикасност PrEP-а у студији PROUD је 86%, што значи да је PrEP превенирао више од 17 од сваких 20 потенцијалних ХИВ инфекција, које би се десиле да није било заштите PrEP-ом. Није било ни повећања СПИ код учесника који су узимали PrEP. Резултати студије PROUD сугеришу да примјена PrEP-а мора да буде дио свих релевантних примарних ХИВ превентивних стратегија и мора да буде дио спектра услуга који се нуди у свим клиничким програмима који се фокусирају на сексуално здравље. PrEP треба рутински нудити онима који би од њега могли имати користи.

CDC смјернице препоручују да треба размотрити укључивање PrEP-а свим неинфицираним особама које су под ризиком од инфицирања ХИВ-ом. PrEP је начин на који особе које нису инфициране ХИВ-ом, узимањем једне таблете TDF/FTC сваки дан, могу превенирати ХИВ инфекцију. Показало се да је то метода која је веома ефикасна и јефтина, те да је ризик од инфицирања ХИВ-ом чак и до 92% нижи уколико се лијекови узимају конзистентно.

PrEP је једна од стратегија превенције ХИВ-а, с циљем окончања епидемије ХИВ-а. Један од будућих циљева треба да буде повећање употребе PrEP-а у популацијама које су под ризиком од трансмисије ХИВ-а. Сексуални партнери особа заражених ХИВ-ом нису кандидати за PrEP ако њихов партнер има немјерљиву виремију у периоду дужем од шест мјесеци.

2.18.1. Индикације и препоруке за PгEP

Мушкарци који имају сексуалне односе с мушкарцима (MSM):

- ▷ без акутне или активне ХИВ инфекције;
- ▷ било који мушки сексуални партнер у протеклих шест мјесеци;
- ▷ није био у моногамној вези с недавно тестираном ХИВ негативном мушком особом;
- ▷ анални сексуални однос без заштите (инсертивни или рецептивни) у протеклих шест мјесеци;
- ▷ имао сексуално преносиву инфекцију (сифилис, гонореју, хламидију) дијагностиковану у протеклих шест мјесеци.

Хетеросексуални мушкарци и жене:

- ▷ без акутне или активне ХИВ инфекције, који нису били у моногамној вези с недавно тестираним ХИВ негативним партнером и било која врста сексуалног односа с партнером супротног пола у посљедњих шест мјесеци;
- ▷ мушкарци који имају бисексуално понашање;
- ▷ особе које ријетко употребљавају заштиту током сексуалног односа с једним или више партнера непознатог ХИВ статуса који су под ХИВ ризиком (IDU, бисексуални мушки партнер);
- ▷ партнер који је у сексуалној вези с ХИВ позитивним партнером који нема постигнуту вирусну супресију;
- ▷ особа која је имала инфекцију (сифилис, гонореју, хламидију) дијагностиковану у протеклих шест мјесеци;
- ▷ заједничка употреба опреме за инјектирање наркотика у протеклих шест мјесеци;
- ▷ трансродне особе.

FDA је у јулу 2012. године одобрио употребу тенофовир ДФ-емтрицитабина као терапијске опције за PгEP. Подаци DISCOVER студије показали су да је тенофовир алафенамид-емтрицитабин неинфериоран у поређењу са тенофовир ДФ-емтрицитабином за PгEP код MSM и FDA га је одобрио за употребу у октобру 2019. године. FTC/TAF има предност над FTC/TDF везано за постизање ефикасне концентрације изнад 90% унутар 1–2 сата наспрам 3–4 дневне дозе које су потребне уз FTC/TDF. FTC/TAF јесте ефикасна стратегија у ХИВ превенцији, нарочито код особа које су под ризиком од реналне дисфункције или од смањене минералне густине костију.

Тенофовир алафенамид-емтрицитабин није индикован за рецептивни вагинални сексуални однос с обзиром на то да још увијек није евалуирана његова ефикасност у оваквим случајевима.


Дневно орално конзумирање PгEP-а је изразито ефикасно ако је праћено добром адхеренцијом са четири таблете седмично.

Иновативни PгEP са инхибитором интегразе каботегравиром (CAB) је у фази развоја као дуготрајно дјелујућа инјекциона терапија, а такође се евалуира и у превенирању инфицирања.

Основна лабораторијска тестирања

Да би се PгEP ординирао, клијенти морају бити под ризиком од инфицирања ХИВ-ом и мора им се урадити основна лабораторијска евалуација, која укључује:

- ▶ **ХИВ тестирање** на ХИВ-1/2 антиген/антитијела. Брзи тестови се не препоручују због ниске сензитивности ове врсте тестова за дијагностицирање недавне инфекције.
- ▶ **Реналну функцију**: креатинин, клиренс креатинина. Особе свриједностима клиренса



креатинина нижим од 60ml/мин. не смију примати тенофовир ДФ-емтрицитабин као PгEP третман, а клијенти с вриједностима клиренса креатинина нижим од 30 ml/мин. не смију примати тенофовир алафенамид-емтрицитабин.

- ▶ **Серолошко тестирање** на сексуално преносиве болести: сифилис, гонореју, хламидију.
- ▶ **Тестирање** на трудноћу женама у фертилној животној доби.
- ▶ **Тестирање на хепатитис Б** јер лијекови за ХИВ PгEP служе и за третман ХБВ, и код особа с активном хепатитис Б инфекцијом могло би доћи до ремисије хепатитиса након искључивања PгEP-а. Особе с активним хепатитисом Б могу примати PгEP, али након искључивања PгEP-а морају бити на континуираном праћењу и евалуацији за даљи менаџмент за хепатитис Б инфекцију.
- ▶ **Савјетовање** о адхеренцији.

Искључивање PгEP-а

Разлози за искључивање PгEP-а су:

- ▶ смањено ХИВ ризично понашање клијента,
- ▶ нуспојаве повезане с лијековима,
- ▶ замореност конзумирањем таблета,
- ▶ позитиван тест на ХИВ или трудноћу.

При искључивању PгEP-а препоручује се да се увијек понови тестирање на ХИВ.

Индикације за прелазак са неокупационог PEP-а на PгEP

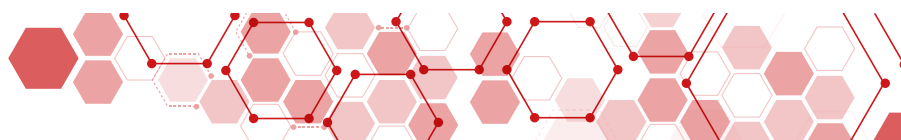
- ▷ Након експозиције ХИВ-у, започне се PEP режим, а током евалуације постане евидентно да ће клијент имати вјероватно значајан ризик од инфицирања ХИВ-ом након што је комплетирао PEP терапију у трајању од 28 дана.
- ▷ Проблем код преласка са PEP-а на PгEP је то да је клијент могао бити инфициран ХИВ-ом након експозиције која је изискивала укључивање неокупационог PEP-а (режим с три лијека) и посљедичног преласка на PгEP (режим с два лијека), што значи да ће имати само парцијални третман за ХИВ, уз могући развој ХИВ резистенције на лијекове. Зато се предлаже да клијент након PEP третмана од 28 дана реализује брзи ХИВ тест помоћу ХИВ1/2 антиген/антитијело теста. Ако је резултат ХИВ тестирања позитиван или је суспектна акутна ХИВ инфекција, треба реализовати потврдно тестирање и продужити неокупациони PEP са три лијека након 28 дана, док не буду познати резултати тестирања. Ако се потврди ХИВ инфекција, потребна је базична евалуација која је предвиђена за новодијагностициране особе с ХИВ инфекцијом. Ако су резултати ХИВ теста негативни, треба искључити трећи лијек из неокупационог PEP режима и наставити са PгEP режимом.
- ▷ Клијент је поново примио PEP, а закључи се да би укључивање PгEP-а била ефикаснија стратегија за ХИВ превенцију.

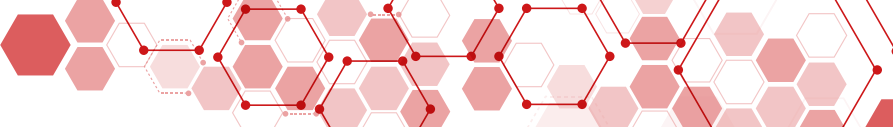
PгEP режим

PгEP се ординира на период од три мјесеца како би се обезбиједио одговарајући мониторинг.

PгEP се може узимати на два начина:

- ▷ Континуирано узимање TDF/FTC, једна таблета дневно. Сматра се да је потребно узимати лијек седам дана прије прве експозиције (због постизања адекватне концентрације), а искључује се седам дана након посљедње експозиције.



- 
- ▷ Други начин узимања PEP-a је на „на захтјев“, када се узимају двије таблете TDF/FTC 2–24 сата прије сексуалног односа, потом по једна таблета након 24 и 48 сати после прве дозе лијека. Важно је увијек завршити с узимањем лијека 48 сати након посљедњег ризика.

Након ординираних PEP-а, праћење клијента и визите реализују се свака три мјесеца како би се урадило: ХИВ тестирање четврте генерације, савјетовање о адхеренцији на третман, подршка у смањењу ризика у сексуалном понашању, процјена нуспојава лијекова, процјена симптома СПИ.

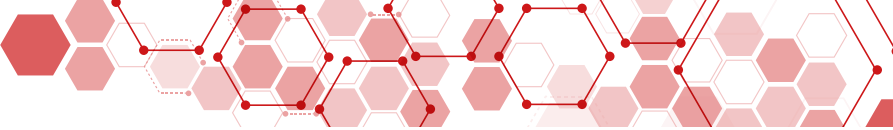
У трећем мјесецу врши се процјена реналне функције (након тога сваких шест мјесеци). Свака три мјесеца треба реализовати тестирање на СПИ (урадити орално и ректално тестирање на СПИ), процјену могуће трудноће – тест трудноће свака три мјесеца, процјену употребе стерилних игала и прибора.

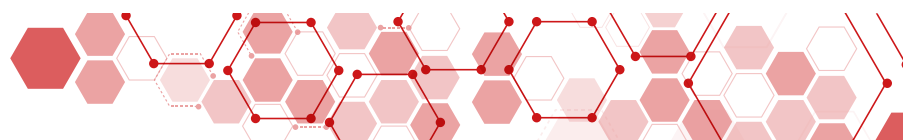
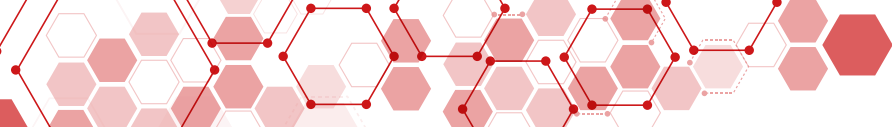
Приврженост третману је есенцијална. У разним студијама, ниво заштите је варирао у зависности од тога колико је адхеренција била добра. Узимање третмана током 90% дана или више дана трајања овог третмана смањује ризик за инфицирање ХИВ-ом за 73%, а у случају да је адхеренција мања од 90% предвиђених дана третмана, ризик за инфицирање ХИВ-ом је смањен за само 21%.

Особе које примају PEP треба да користе и друге превентивне стратегије како би се максимално смањио ризик, а то су стална, правилна употреба кондома, заједничко тестирање на ХИВ са партнерима, избор мање ризичног сексуалног понашања, за популацију PWID и улазак у програме одвикавања од зависности и употреба стерилног прибора за инјектирање.

Литература

1. Guidelines for the management of people living with HIV (PLWH) in Europe. The European AIDS Clinical Society (EACS), Guidelines Version 10.1 October 2020. Доступно на: https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1_finaljan2021_1.pdf.
2. Update of recommendation on first- and second-line antiretroviral regimens. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019 (WHO/CDS/HIV/19.15). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Доступно на: [file:///C:/Users/pc/Downloads/WHO-CDS-HIV-19.15-eng%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/pc/Downloads/WHO-CDS-HIV-19.15-eng%20(1).pdf).
3. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services – Updated: Dec.18, 2019. Доступно на: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>.
4. Saag, M. S., Gandhi, R. T., Hoy, J. F., et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2020 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2020; 324(16): 1651–1669. Доступно на: https://120qrk-11gh163n79gg1cg656-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/guidelines/arv/arv_2020.pdf.
5. Costiniuk, C.T., Fergusson, D. A., Doucette, S., Angel, J. B., Discontinuation of Pneumocystis jirovecii Pneumonia Prophylaxis with CD4 Count <200 Cells/ μ L and Virologic Suppression: A Systematic Review. *PLoS One*. 2011; 6(12): e28570. Доступно на: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0028570>.
6. Coffey, S., Bacchetti, P., Sachdev, D., et al. RAPID antiretroviral therapy: high virologic suppression rates with immediate antiretroviral therapy initiation in a vulnerable urban clinic population. *AIDS*. 2019; 33(5): 825–832. Доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30882490/>.
7. Cahn, P., Madero, J. S., Arribas, J. R., et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019. Доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31834000/>.
8. Cahn, P., Madero, J. S., Arribas, J. R., et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet*. 2019; 393(10167): 143–155. Доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30420123/>.
9. Stellbrink, H. J., Arribas, J. R., Stephens, J. L., et al. Co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: Week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2019; 6(6): e364–e372. Доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31068272/>.
10. Sax, P. E., Pozniak, A., Montes, M. L., et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017; 390(10107): 2073–2082. Доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28867499/>.
11. Gallant, J., Lazzarin, A., Mills, A., et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet*. 2017; 390(10107): 2063–2072. Доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28867497/>.
12. Emu, B., Fessel, J., Schrader, S., et al. Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant

- 
- HIV-1. *N Engl J Med.* 2018; 379(7): 645–654. Доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30110589/>.
13. Emu, B., Fessel, W. J., Schrader, S., et al. 48-week safety and efficacy on-treatment analysis of Ibalizumab in patients with multi-drug resistant HIV-1. Доступно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5632088/>
 14. Cohen, M. S., Chen, Y. Q., McCauley, M., et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med.* 2016; 375(9): 830–839. Доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27424812/>.
 15. Ekouevi, D. K., Balestre, E., Coffie, P. A., et al. Characteristics of HIV-2 and HIV-1/HIV-2 dually seropositive adults in West Africa presenting for care and antiretroviral therapy: The IeDEA-West Africa HIV-2 Cohort Study. *PLoS One.* 2013; 8(6): e66135. Доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23824279/>.
 16. Benard, A., Damond, F., Campa, P., et al. Good response to lopinavir/ritonavir-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naïve HIV-2-infected patients. *AIDS.* 2009; 23(9): 1171–1173. Доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19349850/>.
 17. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. (Published: September 25, 2013, Updated May 23, 2018). Доступно на: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/20711>.
 18. Updated guidelines for antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection drug use, or other nonoccupational exposure to HIV – United States. (Published: April 18, 2016 Updated May 23, 2018). Доступно на: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/38856>.
 19. Molina, J. M., Capitant, C., Spire, B., et al. ANRS IPERGAY Study Group. On-Demand Pre-exposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2237–46. Доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26624850/>.
 20. McCormack, S., Dunn, D. T., Desai, M., Dolling, D. I., Gafos, M., Gilson, R., Sullivan, A. K., Clarke, A., Reeves, I., Schembri, G., et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet.* 2016; 387(10013): 53–60. Доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26364263/>.
 21. Rodger, A. J., Cambiano, V., Bruun, T., et al. PARTNER Study Group. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA.* 2016; 316: 171–181. Доступно на: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2533066>.
 22. Rodger, A. J., Bruun, T., et al. PARTNER Study Group. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet.* 2019; 393: 2428–2438. Доступно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6584382/>.



3. ХИВ ИНФЕКЦИЈА КОД ДЈЕЦЕ

3. ХИВ ИНФЕКЦИЈА КОД ДЈЕЦЕ

Према подацима Свјетске здравствене организације (СЗО), 1,7 милиона дјеце узраста до 14 година живјело је с ХИВ-ом на крају 2018. године, а 160.000 дјеце било је новоинфицирано. Процјењује се да је 100.000 дјеце умрло од болести повезаних са АИДС-ом. Како би се смањили смртност и морбидитет повезани с ХИВ-ом међу овом врло рањивом популацијом, неопходни су рано тестирање и лијечење. Без приступа тестирању и лијечењу, 50% дјеце с ХИВ-ом умријеће до друге године, а 80% неће доживјети пету годину живота.

Општи природни ток и патофизиологија педијатријске инфекције ХИВ-ом слични су онима код одраслих особа; међутим, начин инфекције, клиничка слика и лијечење често се разликују. Такође, дјеца заражена ХИВ-ом имају специфичне потешкоће укључивања у друштво.

3.1 Епидемиологија

У Сједињеним Америчким Државама (САД) ХИВ се код дјеце појавио готово истовремено кад и код одраслих, али се неколико година није клинички препознао.

Више од 90% дјеце у САД инфекцију је добило од мајке, или прије или у доба порога (вертикални пренос). Већина преосталих (укључујући болеснике с хемофилијом или другим поремећајима коагулације) добила је заражену крв или крвне деривате. Неколико случајева настало је усљед сексуалног злостављања. У мање од 5% извор заразе није јасан. Данас је вертикални пренос одговоран за готово све новонастале случајеве код преадолесцената.

Широм свијета живи око 2,5 милиона дјеце заражене ХИВ-ом (8% укупног броја случајева на свијету), а сваке године се зарази око 700.000 дјеце (16% свих новонасталих случајева). У супсахарској Африци, гдје епидемија траје најдуже, неке клинике за пренаталну заштиту пријављују како је од 25% до 40% жена репродуктивне доби серопозитивно на ХИВ. Инфекција ХИВ-ом брзо се шири у Индији, Народној Републици Кини, Сјевероисточној Азији и неким подручјима Источне Европе и Руске Федерације. Широм свијета сваке године од инфекције ХИВ-ом умире око 500.000 дјеце.


Свакодневно се ХИВ-ом инфицира више од 1.500 дјеце. Велика већина ове дјеце (више од 90%) инфекцију стекне од мајке. Од почетка пандемије, преко пет милиона новорођенчади било је инфицирано ХИВ-ом, од којих је 90% у Африци. Међутим, број случајева у Средњој Азији, Источној Европи, Индији и Југоисточној Азији расте.

Пренос ХИВ-а на дијете начешћи је сљедећим путем:

- заражена мајка, прије рођења или током рођења;
- након рођења, путем мајчиног млијека, дојењем.

Код мале дјеце ХИВ инфекција готово се увијек добија од мајке. Више од 95% дјеце заражене ХИВ-ом у САД заразу је стекло од мајке, било прије или око тренутка рођења (вертикални пренос или пренос с мајке на дијете, енгл. mother to child transmission = МТСТ). Дјеца која нису заражена на овај начин, а која сада живе с АИДС-ом, заразу су стекла сексуалним активностима, укључујући у ријетким случајевима сексуално злостављање. Због побољшаних сигурносних мјера у погледу селекције крви и крвних производа, посљедњих година готово ниједна инфекција није посљедица употребе крви и крвних производа у САД, Канади или Западној Европи. Стручњаци нису сигурни колико жена заражених ХИВ-ом роди сваке године у САД, али процјена Центра за контролу и превенцију болести (CDC) износи око 5.000.

Међутим, пренос је у САД значајно опао с око 25% у 1991. на мање од 1% у 2018. години. Пренос с мајке на дијете смањен је због интензивних напора да се заражене труднице тестирају и лијече током трудноће и порођаја.



Процјењује се да опасност од инфекције за дијете ХИВ позитивне мајке, која у трудноћи није примала антиретровирусну терапију, износи од 13% до 39%. Опасност је највећа за дјецу мајки код којих у трудноћи дође до сероконверзије и оних с узнапредовалом болешћу, ниским бројем периферних CD4+ Т-лимфоцита, дуготрајним пукнућем плодових овојница и високим концентрацијама вируса, очитом ХИВ р24 антигенемијом, квантитативним културама вируса или концентрацијом РНК. Код вагиналних порода, први је близанац у већој опасности од другог, премда то можда и није тачно у земљама у развоју.

Царски рез може смањити опасност од преноса с мајке на дијете. Међутим, јасно је да се пренос од мајке на дијете може значајно смањити давањем антиретровирусних лијекова (укључујући и зидовудин [ZDV, AZT]) мајци и новорођенчету. ZDV смањује МТСТ на око 8%; уз садашњу врло активну антиретровирусну терапију (енгл. highly active antiretroviral therapy - HAART), у САД је стопа МТСТ < 2%.

Антиретровирусни лијекови долутегравир и емтрицитабин / тенофовир алафенамид фумарат (DTG + FTC/TAF) могу садржавати најсигурнији и најефикаснији режим лијечења ХИВ-а који је тренутно доступан током трудноће, објавили су истраживачи. Њихови налази долазе из мултинационалне студије више од 640 трудница с ХИВ-ом на четири континента. Резултати истраживања потврђују ажуриране препоруке за ХИВ третман код трудница које је одредила СЗО. Претходно истраживање показало је да АРТ спречава перинатални пренос ХИВ-а. Нова студија упоредила је три антиретровирусна режима лијека и открила да су режими који садрже долутегравир (DTG) ефикаснији у сузбијању ХИВ-а од уобичајеног режима који садржи ефавиренц (EFV).

ХИВ је откривен и у ћелијама и у целуларним компонентама мајчиног млијека. Инциденција преноса дојењем износи око 6/100 дојене дјече годишње. Процјене свеукупне опасности од преноса дојењем износе од 12% до 14%, што је посљедица различитог трајања дојења. Чини се да је пренос дојењем највећи код мајки с високим концентрацијама вируса у плазми.

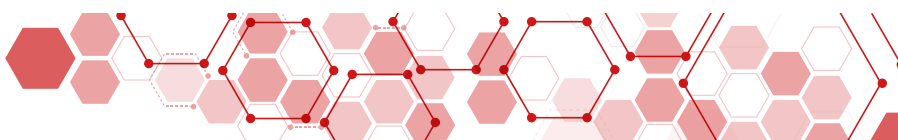
Међу инфицираном дјецом која се не доје, око двије трећине случајева МТСТ-а догоди се у вријеме порођаја и остатак током трудноће (углавном током посљедња два мјесеца). У друштвима у којима је дојење норма, оно представља отприлике једну трећину свих преноса. Као резултат, удио новорођенчади инфицираних преко МТСТ-а у овим је друштвима већи од у оних у којима мајке с ХИВ инфекцијом могу избјежавати дојење.

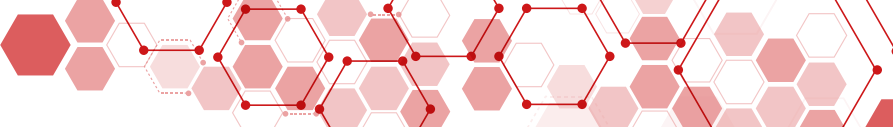
Најновије препоруке америчког Министарства здравства и социјалне заштите за спречавање МТСТ-а у Сједињеним Државама могу се наћи на:
<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines>

3.2 Остали начини преноса

ХИВ инфекција може се пренијети и крвљу трансфузијом и употребом контаминираних игала и шприца. У Европи више од половине дјече са АИДС-ом живи у Румунији, гдје су инфицирана у касним 80-им кроз контаминираних крвних производе (кориштене током трансфузије) и шприце. Стратегије попут прегледа све дониране крви и избјегавање непримјерене употребе крви и/или њених производа успостављене су и успијевају да смање пренос на овај начин. Смјернице СЗО-а за превенцију преноса ХИВ-а трансфузијом крви у хитним ситуацијама морају бити имплементирани на свим подручјима. Сексуално злостављање дјече још је један од значајних узрока инфекција ХИВ-ом у дјетињству. Расправа о сексуалном злостављању дјече у многим земљама је у зачетку. Без обзира на ово, подаци из неколико студија указују на то да сексуално злостављање може бити проблем сличне величине оном описаном у индустријализованим земљама.

Класификација: Инфекција ХИВ-ом изазива низ болести, од којих је најтежа АИДС. Епидемиолошка класификација CDC-а дефинише напредовање клиничког и имунолошког пропадања. Код дјече < 13 година клиничка група Н означава асимптоматску, А благу, Б умјерену, а Ц тешку симптоматску инфекцију ХИВ-ом (подјела се заснива на постојању или непостојању неких честих опортунистичких инфекција или злоћудних тумора –





видјети табелу 1). На сличан се начин блага имунокомпромитованост означава као категорија 1, умјерена као 2, а тешка као 3. Подјела почива на броју CD4+ Т-лимфоцита, који, наравно зависи од узраста дјетета (видјети табелу 2). Зато ће према класификацији дијете сврстано у стадијум Б3 имати умјерено узнатредовале клиничке симптоме и тешку имунокомпромитованост.

3.3 Симптоми и знакови

Перинатално заражена дјеца у првих неколико мјесеци живота обично немају симптома. Премда средња доб дјеце у којој се симптоми појаве износи око три године, нека дјеца остају без симптома > 5 година те се уз одговарајуће антиретровирусно (АРВ) лијечење може очекивати да доживе дубоку старост. Прије увођења АРВ-а, код око 10% до 15% дјеце симптоми болести су брзо напредовали, појављивали су се у првој години живота, а до смртног исхода долазило је с 18–36 мјесеци. Сматрало се да су та дјеца заражена ХИВ-ом раније, *in utero*. Међутим, већина дјеце вјероватно је заражена у вријеме порога, па код њих болест спорије напредује (преживљавање > 5 год. чак и прије рутинског увођења АРВ терапије).

Најчешћи знакови инфекције ХИВ-ом код дјеце јесу генерализована лимфаденопатија, хепатомегалија, спленомегалија, ненапредовање, орална кандидијаза, болест ЦНС-а (укључујући и кашњење у развоју, које може бити прогресивно), лимфатични интерстицијски пнеумонитис, понављана бактеријемиија, опортунистичке инфекције, понављани проливи, паротитис, кардиомиопатија, хепатитис, нефропатија и злоћудне болести.

Уобичајени симптоми ХИВ инфекције код нелијечене дјеце укључују:

успорен раст и кашњење сазријевања,

- повећање лимфних чворова у неколико подручја тијела,
- понављајући пролив,
- инфекције плућа,
- повећање слезене или јетре,
- гљивичну инфекцију уста (дрозд).

Понекад дјеца имају поновљене епизоде бактеријских инфекција, попут инфекције средњег уха (*otitis media*), синуситиса, бактерија у крви (бактеријемиија) или упале плућа.

Како се дјететов имунолошки систем погоршава, могу се појавити различити симптоми и компликације. Отприлике трећина дјеце заражене ХИВ-ом развија упалу плућа (лимфоидни интерстицијски пнеумонитис), уз кашаљ и отежано дисање.

Дјеца рођена с ХИВ инфекцијом обично имају барем једну епизоду упале плућа *Pneumocystis jirovecii*. Ова озбиљна опортунистичка инфекција може се догодити већ у доби од 4 до 6 недјеља, али углавном се јавља код новорођенчади у доби од 3 до 6 мјесеци која су се заразила ХИВ-ом прије рођења или при рођењу. Више од половине нелијечене дјеце заражене ХИВ-ом убрзо развије упалу плућа. Пнеумоцистис пнеумонија главни је узрок смрти дјеце и одраслих обољелих од АИДС-а.

Код значајног броја дјеце заражене ХИВ-ом прогресивно оштећење мозга спречава или одгађа развојне прекретнице, попут ходања и говора. Та дјеца такође могу имати психомоторну ретардацију и микроцефалију. До 20% нелијечене заражене дјеце постепено губи социјалне и језичке вјештине и контролу мишића, те могу постати дјелимично парализована.

Анемија је честа међу дјецом зараженом ХИВ-ом. Око 20% нелијечене дјеце развија срчане проблеме, попут убрзаног или неправилног рада срца или затајења срца.

Компликације: *Pneumocystis jirovecii* (прије *P. carinii*) пнеумонија јесте најчешћа, тешка опортунистичка инфекција код дјеце заражене ХИВ-ом и има високу смртност. Дојенчад и дјеца с пнеумоцистис пнеумонијом карактеристично развијају субакутни дифузни пнеумонитис с диспнејом у мировању, тахипнејом, десатурацијом О₂, непродуктивним кашљем и температуром (за разлику од имунокомпромитоване дјеце и одраслих који нису заражени ХИВ-ом, код којих болест често почиње наглије и бурније).

Табела 1: Клиничке групе за дјецу < 13 година заражену ХИВ-ом*

Група Н: без симптома
Дјеца која немају знакова или симптома за које се сматра да су резултат инфекције ХИВ-ом или имају само једно од мјерила наведених за групу А
Група А: благи симптоми
Дјеца с ≥ 2 следећих стања, али без мјерила наведених за групе Б или Ц:
<ul style="list-style-type: none"> • дерматитис; • хепатомегалија; • лимфаденопатија ($\geq 0,5$ cm на > 2 мјеста; билатерално = 1 мјесто); • паротитис; • понављана или трајна инфекција горњег дисајног система, синуситис или упала средњег уха; • спленомегалија
Група Б: умјерени симптоми
Дјеца са симптомима који се приписују инфекцији ХИВ-ом, осим онима наведеним за групу А, али не онима наведеним за групу Ц.
Примјери стања у клиничкој групи Б укључују, али нису ограничени на следеће:
<ul style="list-style-type: none"> • анемија (< 8 g/dl), неутропенија ($< 1.000/\mu\text{l}$) или тромбоцитопенија ($< 100.000/\mu\text{l}$) која траје ≥ 30 дана; • бактеријски менингитис, пнеумонија или сепса (једном); • кандидијаза, орофарингеална (соор), трајна (> 2 мј.) код дјеце с > 6 мј. живота; • кардиомиопатија; • цитомегаловирусна инфекција која почиње прије 1. мј. живота; • пролив, понављани или хронични; • непатитис; • ХСВ стоматитис, понављани (> 2 пута у 1 год.); • ХСВ бронхитис, пнеумонитис или езофагитис који почиње прије 1. мј. живота; • херпес зостер, барем два пута или који захвата > 1 дерматома; • леиомиосарком • лимфатични интерстицијски пнеумонитис или комплекс лимфатичне плућне хиперплазије; • нефропатија; • нокардиоза; • трајна повишена тјелесна температура (> 1 мј.); • токсоплазмоза, почиње прије 1. мј. живота; • варицела, дисеминована (компликоване водене козице)
Група Ц: тешки симптоми
У тешке симптоме спадају:
<ul style="list-style-type: none"> • тешке бактеријске инфекције, вишеструке или понављане (односно било која комбинација потврђена с барем двије културе у периоду од двије године), следеће врсте: септикемија, пнеумонија, менингитис, инфекција кости или зглоба или апсцесом унутарњег органа или тјелесне шупљине (осим otitis media, апсцеса коже и слузница и инфекције изазване трајним катетером); • кандидијаза, езофагеална или плућна (bronhi, душник, плућа);

Група Ц: тешки симптоми

- кокцидиоидомикоза, дисеминована (на друга мјеста осим у плућа или вратне или хиларне лимфне чворове);
- криптококоза, екстрапулмонална;
- криптоспоридиоза или изоспоријаза с проливом који траје > 1 мј.;
- цитомегаловирусна болест која симптоме изазива у доби > 1 мј. (на мјестима осим јетре, слезене или лимфних чворова);
- енцефалопатија (најмање један од прогресивних налаза који постоји барем два мјесеца, а истовремено нема других болести, осим инфекције ХИВ-ом, којом би се могли објаснити): (1) недостизање или губитак основних развојних тачака, или губитак интелектуалних способности утврђен према стандардној кривој за развој дјеце или на основу резултата неуропсихолошких тестова; (2) поремећен раст мозга или стечена микроцефалија доказана мјерењем опсега главе или атрофија мозга доказана путем СТ или MR (код дјеце < 2 год. треба извршити низ радиолошких претрага); (3) стечени симетрични моторички дефицит с ≥ 2 налаза: пареза, патолошки рефлекси, атаксија, поремећај држања тијела;
- ХСВ инфекција узрокује мукокутане улкусе који трају > 1 мј.; или бронхитис, пнеумонитис или езофагитис без обзира на трајање код дјетета с > 1. мј. живота;
- хистоплазмоза, дисеминована (на друга мјеста, или уз плућа или вратне или хиларне лимфне чворове);
- Капошијев сарком;
- лимфом, првенствено у мозгу;
- лимфом (Буркитов) или имунобластични или лимфом великих Б-ћелија;
- *Mycobacterium tuberculosis*, дисеминован или екстрапулмонално;
- *Mycobacterium*, друге врсте или деидентификоване врсте, дисеминован (на друга мјеста, или уз плућа, кожу или вратне или хиларне лимфне чворове);
- *Pneumocystis jirovecii* (прије *P. carinii*) пнеумонија;
- прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија;
- *Salmonella* (нетифусна) септикемија, понављана;
- токсоплазмоза мозга која почиње >1 мј. живота;
- синдром тјелесног пропадања без друге болести, осим ХИВ инфекције, а којом би се могао објаснити: (1) трајни губитак на тежини > 10% почетне тежине или (2) пад с укрштањем барем двије од сљедећих перцентила на табlici тежине с обзиром на доб (нпр. 95., 75. 50., 25., 5.) код дјетета с ≥ 1 год. живота или (3) < 5. перцентиле на табlici тежине с обзиром на доб, два мјерења заредом у размаку од ≥ 30 дана плус (1) хронични пролив (односно најмање двије проливасте столице на дан ≥ 30 дана) или (2) доказана повишена температура (≥ 30 дана, повремена или трајна).

*Групе су поредане по једносмјерној хијерархији.

Модификовали: *Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for HIV infection in children less than 13 years of age; official authorized addenda: HIV infection codes and official guidelines for coding and reporting ICD-9-CM. MMWR 1994: 43 12.*

Друге честе опортунистичке инфекције су *Candida* езофагитис, дисеминована инфекција цитомегаловирусом и хроничне или дисеминоване инфекције херпес симплекс и варичела зостер вирусима, те, рјеђе, инфекције с *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium avium* комплексом, хронични ентеритис узрокован *Cryptosporidium*-ом или другим узрочницима те дисеминована инфекција или инфекција ЦНС-а узрокована криптококом или *Toxoplasma gondii*.

Злоћудне болести код имунокомпромитоване дјеце с ХИВ инфекцијом релативно су ријетке, но леиомиосаркоми и неки лимфоми, укључујући лимфоме ЦНС-а и не-Хоџкин Б-ћелијске лимфоме (Буркитовог типа) појављују се пуно чешће него код имунокомпетентне дјеце. Капошијев сарком је врло риједак код дјеце заражене ХИВ-ом.

Табела 2: Имунолошке групе за дјецу < 13 година заражену ХИВ-ом

ИМУНОЛОШКА ГРУПА	БРОЈ CD4+ Т-ЛИМФОЦИТА СПЕЦИФИЧАН ЗА УЗРАСТ И ЊИХОВ ПОСТОТАК У ОДНОСУ НА УКУПНИ БРОЈ ЛИМФОЦИТА					
	<12 мј.		1–5 год.		6-12 год.	
	ЋЕЛИЈА/ L	%	ЋЕЛИЈА/ L	%	ЋЕЛИЈА/ L	%
1: Нема знакова супресије	≥1500	≥25	≥1000	≥25	≥500	≥25
2: Знакови усмјерене супресије	750-1499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
3: Тешка супресија	<750	<15	<500	<15	<200	<15

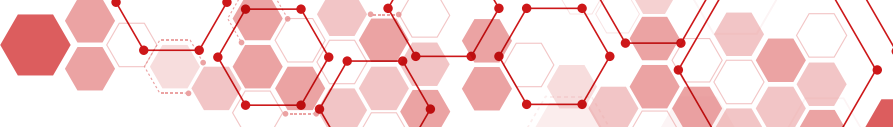
Дијагноза

Претраге на ХИВ: Код дјеце > 18 мј. дијагноза се поставља претрагом серума на антителија (ензимски имуноесеј [EIA] и потврдни Western blot), као и код одраслих. Врло ријетко ће старијем дјетету зараженом ХИВ-ом недостајати антителија на ХИВ због значајне хипогамаглобулинемије.

Дјеца < 18 мј. задржавају мајчина антителија, што даје лажно позитивне резултате EIA, тако да се дијагноза поставља помоћу PCR на ДНК ХИВ-а, чиме се може у вријеме порога дијагностицирати око 30% случајева, а у доби од четири до шест мјесеци готово сви. Узгој ХИВ-а у култури има прихватљиву специфичност и осјетљивост, али је технички захтјевнији и опасан, те је у већини лабораторија замијењен PCR-ом на ДНК. PCR на РНК ХИВ-а (претрага на „оптерећење вирусом“ за праћење ефикасности лијечења) код дјеце која нису примала АВ лијечење вјероватно је једнако осјетљив као и PCR на ДНК. Међутим, због могуће неосјетљивости уз АРВ лијечење и могуће неспецифичности уз ниже РНК концентрације, PCR на РНК ХИВ-а не препоручује се за постављање дијагнозе код дојенчади. Прилагођена претрага на р24 антиген мање је осјетљива од PCR-а на ДНК ХИВ-а и културе.

Почетни PCR на ДНК требало би урадити унутар прве двије недјеље живота, с око мјесец дана живота те између четвртог и шестог мјесеца. Позитивни исход претраге би одмах требало потврдити помоћу исте или друге претраге (нпр. узгоја у култури). Ако су серијске PCR претраге на ДНК све негативне, дијете треба сматрати незараженим, с тачношћу од > 95% (без било које болести која дефинише АИДС). За искључивање ХИВ инфекције и потврду сероконверзије (губитак пасивно стечених ХИВ антителија) проводи се праћење претрагама антителија (један EIA с > 18 мј. или два EIA између 6. и 18. мј.). Инфекција ХИВ-ом дијагностицира се ако дијете < 18 мј. с позитивним налазом антителија, али негативним вирусолошким претрагама, развије болест која дефинише АИДС (категорија Ц – видјети табелу 1). Новоразвијене брзе претраге на ХИВ антителија које пружају резултате за неколико минута или сати потичу од EIA претрага. Оне се могу проводити на лицу мјеста на секретима из уста, пуној крви или серуму. У САД су те претраге можда најкорисније у рађаоницама, за тестирање жена непознатог ХИВ серостатуса, омогућујући тако савјетовање, започињање АРВ лијечења за спречавање МТСТ-а и тестирање дјетета. Брзе претраге треба потврдити другим претрагама, на примјер Western blot тестом. Ако је очекивана преваленција ХИВ-а ниска, чак и специфични брзи тест даће углавном лажно позитивне резултате (ниска позитивна предиктивна вриједност). Међутим, ако је очекивана вјероватноћа ХИВ-а (или серопреваленције) висока, позитивна предиктивна вриједност се повећава.

Прије тестирања дјетета на ХИВ, мајка или његоваатељ (и дијете, ако је довољно старо, тј. у доби од 16 година) савјетује се о могућим психосоцијалним опасностима и користима од тестирања. Треба добити усмени или писмени пристајак који се биљежи у историју болести, сходно државним, локалним или болничким законима и правилницима. Савјетовање и добијање пристајка не одгађа претрагу, ако је она медицински индицирана; одбијање родитеља или старатеља да да пристајак не рјешава љекаре њихове професионалне и законске одговорности, а понекад се одобрење за претрагу мора добити другим



путем (нпр. судском налогом). О резултатима претраге требало би лично разговарати с породицом, његователѐм и, ако је довољно старо, с дјететом; ако је дијете ХИВ позитивно, мора се омогућити одговарајуће савјетовање и накнадно праћење. У свим случајевима, повјерљивост је од највеће важности.

Остале претраге: У циљу одређивања тежине болести и прогнозе, зараженој дјечи треба одредити број Т-помоћничких CD4+ и Т-супресорских CD8+ лимфоцита те измјерити концентрацију вирусне РНК у плазми (оптерећење вирусом). У почетку, број CD4+ може бити нормалан (нпр. изнад за узраст специфичних граница категорије 1 у табели 2), али на крају пада. Број CD8+ се у почетку обично повећава и не пада све до касног стадијума инфекције. Ове промјене у ћелијским популацијама доводе до повећања омјера CD4+ : CD8+ ћелија, карактеристичног за ХИВ инфекцију (премда до њега понекад долази и код других инфекција). Концентрације вирусне РНК у плазми су код нелијечене дјеце < 12 мј. типично врло високе (средња вриједност око 200.000 РНК копија/ml). Са 24 мј., концентрације вируса код нелијечене дјеце падају (на просјечно 40.000 копија/ml). Премда код дјеце широк распон концентрација РНК ХИВ-а чини податке мање предиктивним у смислу оболијевања и смртности, него што је то случај код одраслих, одређивање концентрације вируса у плазми заједно с бројем CD4+ лимфоцита ипак пружа тачније прогностичке податке од одређивања само једног од ових показатеља. Други, јефтинији замјенски показатељи, попут укупног броја лимфоцита и нивоа албумина у серуму, могу такође предвидјети смртност од АИДС-а код дјеце, што може бити корисно у земљама у развоју.

Премда се рутински не мјере, концентрације имуноглобулина у серуму, нарочито IgG и IgA, често су наглашено повећане; понекад дјеца развију панхипогамаглобулинемију. Болесници могу бити анергични на кожне антигенске тестове.

3.4 Прогноза

Уз одговарајуће АРВ режиме, већина перинатално заражене дјеце преживљава изнад пет година. Око 10%–15% нелијечене дјеце из индустријализованих земаља умире прије четврте године, а већина њих прије 18. мјесеца живота. У земљама у развоју, смртност од педијатријског АИДС-а током првих неколико година живота пуно је већа.

Опортунистичке инфекције, нарочито пнеумоцистис пнеумонија, прогресивна неуролошка болест и тешко тјелесно пропадање повезани су с лошом прогнозом; код пнеумоцистис пнеумоније смртност уз лијечење износи од 5% до 40%, а без лијечења скоро 100%. Прогноза је такође лоша код болесника код којих је вирус откривен рано (до седмог дана живота) или су се симптоми развили у првој години живота. Међутим, од увођења АРТ-а и антибиотске профилаксе *P. jirovecis*, код дјеце с којом је могуће остварити добру сарадњу, инциденција опортунистичких инфекција и злоћудних болести драматично се смањила. Код адолесцената који добију инфекцију ХИВ-ом напредовање болести је спорије, слично ономе код одраслих.

3.5 Лијечење

Уз АРТ, дјеца с ХИВ инфекцијом не морају нужно развити симптоме ХИВ инфекције. АРТ је значајно промијенио начин на који се ХИВ инфекција манифестује код дјеце. Иако се код дјеце заражене ХИВ-ом бактеријска упала плућа и друге бактеријске инфекције (попут бактеријемие и понављајућих упала средњег уха) јављају нешто чешће, опортунистичке инфекције и затајење раста пуно су рјеђи него прије АРТ-а.

Сва дјеца с ХИВ инфекцијом треба да добију антиретровирусну терапију (АРТ) што је прије могуће, идеално у року од 1–2 недјеље од дијагнозе. Дјеца се углавном лијече истим антиретровирусним лијековима као и одрасли, типично АРТ комбинацијом која се састоји од сљедећег:

- два нуклеозидна инхибитора реверзне транскриптазе (NRTI) плус
- инхибитор протеазе или инхибитор интегразе.

Ријетко се нуклеозидни инхибитор реверзне транскриптазе даје с два NRTI-а.

Међутим, нису сви лијекови који се користе за старију дјецу, адолесценте и одрасле доступни малој дјечи, дијелом и зато што неки нису доступни у текућем облику.

Генерално, дјеца развијају исте врсте нуспојава као и одрасли, али обично с пуно нижом стопом. Међутим, нуспојаве лијекова такође могу ограничити лијечење.


У САД постоји готово двадесетак АРВ лијекова (види табелу 3), укључујући приправке с комбинацијом више њих, од којих сваки има нежељене ефекте и интеракције с другим АРВ лијековима или често примјењиваним антибиотицима, антиконвулзивима и седативима. Испитују се нови АРВ лијекови, имуномодулатори и вакцине.

АРТ је стандардна терапија која се ослања на комбинацију лијекова ради постизања максималне супресије вируса, а истовремено своди на најмању могућу мјеру појаву отпорних сојева. Најчешће се АРТ састоји од „основе“ коју чине два нуклеотидна аналога инхибитора реверзне транскриптазе (ZDV плус ламивудин или абакавир плус ламивудин или тенофовир плус емтрицитабин) у комбинацији са или инхибитором протеазе (лопинавир/ритонавир, дарунавир, атазанавир) или нуклеотидним инхибитором реверзне транскриптазе (невирапин или ефавиренц или рилпивирин) или са INSTI. Ту су и друге комбинације (нпр. ZDV, ламивудин и абакавир; режими двоструког инхибитора протеазе; режими који садрже тенофовир), али за подржавање њихове примјене као режима прве линије одбране постоји мање података. Не препоручује се монотерапија или само лијечење с два инхибитора реверзне транскриптазе (осим хемопрофилаксе ZDV-ом код дјеце изложене ХИВ-у). Будући да се мишљења стручњака о стратегијама лијечења брзо мијењају, препоручују се стално надопуњавана упутства из клиничке праксе која су доступна на неколико веб-страница, од којих су најкорисније www.aidsinfo.nih.gov, www.hivguidelines.org и www.unaids.org.

Табела 3: Дозирање и примјена антиретровирусних лијекова код дјеце*

ЛИЈЕК	ПРЕПОРУЧЕНА ДОЗА (ПЕРОРАЛНО)	НЕЖЕЉЕНИ ЕФЕКТИ
Нуклеотидни инхибитори реверзне транскриптазе (NRTIs)		
Абакавир (ABC)	<13 год.: 8 mg/kg сваких 12 h ≥13 год.: 300 mg сваких 12 h или 600 mg свака 24 h	Чешћи: мучнина, повраћање, повишена температура, осип, анорексија Рјеђи: ~5% синдром преосјетљивости, повишена температура, замор, малаксалост, мучнина, повраћање, бол у трбуху, лимфаденопатија, осип – најчешће у првих шест недјеља. Не понављати – опасност од хипотензије, смрти. Ријетки: панкреатитис, лактацидоза, хепатомегалија са стеатозом
Емтрицитабин (FTC)	0–3 мј.: 50 mg/m ² сваких 12 h ≥18 год.: 200 mg свака 24 h или 300 mg свака 24 h	Чешћи: главобоља, мучнина, пролив, осип, хиперпигментација Рјеђи: лактацидоза, хепатомегалија са стеатозом
Ламивудин (3TC)	0–3 мј.: 2 mg/kg сваких 12 h <13 год.: 4 mg/kg сваких 12 h ≥ 13 год.: 150 mg сваких 12 h или 300 mg свака 24 h	Чешћи: главобоља, замор, мучнина, пролив, осип Рјеђи: панкреатитис, неутропенија, периферна neuropатија, лактацидоза, хепатомегалија са стеатозом
Тенофовир [†] (TDF)	<18 год.: непознато >2 год. до <12 год. 8 mg/kg 1 x дневно ≥18 год.: 300 mg свака 24 h	Чешћи: мучнина, повраћање, пролив Рјеђи: лактацидоза, хепатомегалија са стеатозом

Зидовудин (ZDV, AZT)	0–3 мј.: 2 mg/kg сваких 6 h 3 мј.–13 год.: 160 mg/m ² сваких 8 h ≥13 год.: 300 mg сваких 12 h или 200 mg сваких 8 h	Чешћи: анемија, гранулоцитопенија, макроцитоза, главобоља Рјеђи: хепатотоксичност, миозитис, миопатија Ријетки: лактацидоза, хепатомегалија са стеатозом
Комбиновани приправци NRTI		
ZDV/ЗТС	300/150 mg сваких 12 h	Види поједини лијек
ZDV/ЗТС/ABC	300/150/300 mg сваких 12 h	Види поједини лијек
ЗТС/ABC	300/600 mg свака 24 h	Види поједини лијек
FTC/TDF	200/300 mg свака 24 h	Види поједини лијек
Ненуклеотидни инхибитори реверзне транскриптазе (NNRTI)		
Ефавиренц (EFV)	>3 године према ТТ 1 х дневно <13 год.: 200–400 mg свака 24 h ≥13 год.: 600 mg свака 24 h	Чешћи: осип, сметње ЦНС-а (углавном код одраслих – поспаност, несаница, абнормални снови, смушеност); тератоген код примата; интеракције с другим лијековима
Невирапин (NVP)	<13 год.: 120–200 mg/m ² сваких 12 h ≥13 год.: 200 mg сваких 12 h (уводни период с повећавањем дозе смањује компликације у свакој животној доби)	Чешћи: осип (укључујући и Стивенс–Џонсонов синдром), повишена температура, мучнина, главобоља, интеракције с другим лијековима Рјеђи: упала јетре (ријетко опасна по живот), нарочито уз активни хепатитис Б, хепатитис Ц, трудноћу, реакције преосјетљивости
Инхибитори протеазе (PI)		
Атазанавир (ATV)	<13 год.: непознато ≥13 год.: 400 mg свака 24 h или 300 mg свака 24 h уз ритонавир (RTV) 100 mg свака 24 h ради појачавања фармакокинетице	Чешћи: Асимптоматска индиректна хипербилирубинемија (30%), жутица (10%), главобоља, артралгија, мучнина, повраћање, пролив, несаница Рјеђи: продужење PR интервала у ЕКГ-у Ријетки: хепатитис, хипергликемија, дијабетес
Лопинавир/ритонавир (LPV/р)	<13 год.: 10–12 mg/kg лопинавир сваких 12 h ≥13 год.: 400 mg лопинавир сваких 12 h (LPV се комбинује с малом количином RTV-а који појачава фармакокинетику)	Чешћи: мучнина, повраћање, главобоља, осип Рјеђи: прерасподјела масног ткива, поремећаји липида Ријетки: панкреатитис, хепатитис, хипергликемија, кетоацидоза, дијабетес
Ритонавир (RTV)	<13 год.: 400 mg/m ² сваких 12 h ≥13 год.: 600 mg сваких 12 h (уводни период с повећавањем дозе смањује компликације у свакој животној доби)	Чешћи: мучнина, повраћање, пролив, анорексија, главобоља, вишеструке интеракције с другим лијековима Рјеђи: парестезије око уста, прерасподјела масног ткива, поремећаји липида Ријетки: панкреатитис, хепатитис, кетоацидоза, дијабетес
Инхибитори спајања		
Енфувиртид (T20)	<13 год.: 2 mg/kg SC сваких 12 h ≥13 год.: 90 mg SC сваких 12 h (НАПОМЕНА: перорални припремак не постоји.)	Чешћи: ~98% реакција на мјесту инјекције (бол, неугода, индурација, црвенило, чворови, екхимозе) Ријетки: реакција преосјетљивости



* Наведене су најчешће препоручиване дозе (укључујући и дозе за дојенчад кад су познате) и познати нежељени ефекти; могуће су и друге дозе, интеракције лијекова и нежељени ефекти. Опширније у: Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of the HIV-Infected Child convened by the National Pediatric and Family HIV Resource Center, Health Resources and Services Administration (HRSA), and the National Institutes of Health (NIH). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Доступно на: <http://www.aidsinfo.nih.gov>.

†TDF се функционално сврстава са NRTI, а заправо је по хемијском саставу нуклеотидни инхибитор реверзне транскриптазе (NtRTI).

Америчка Управа за храну и лијекове одобрила је прву генеричку формулацију долутегавира (DTG), 10 mg дисперзибилних таблета. Ово је одобрење резултат иновативног партнерства између Unitaid-a, CHAI и ViiV Healthcare, заједно с генеричким добављачима, које је убрзало временски оквир развоја за неколико година. То сада значи да је пожељна прва линија антиретровирусног лијечења на основу DTG-а, коју препоручује Свјетска здравствена организација (СЗО), сада доступна у ценовно повољнијим и дјечи прилагођенијим генеричким формулацијама за малу дјecu и новорођенчад до четири седмице старости и тежину већу од 3 kg. Брзи прелаз на овај начин лијечења, у комбинацији с побољшаном дијагнозом ХИВ-а за дјecu и осталим мјерама подршке, помоћи ће да се хитно смањи 95.000 смртних случајева дјече повезаних с АИДС-ом.

Лијечење ХИВ-а засновано на DTG-у доводи до бољих исхода за дјecu. За DTG је мање вјероватно да ће утицати на резистенцију на лијек и прије постиже сузбијање виремије; дисперзибилне таблете прилагођене дјечи побољшавају адхеренцију због мањег оптерећења таблетама и једноставније примјене. Ови фактори помажу дјечи да постигну и одрже сузбијање виремије, златни стандард за мјерење ефикасности лијечења ХИВ-ом. Лијечење на основу DTG-а стандард је њега за одрасле. Ако се почне с овим режимом од дјетињства, смањује се потреба за промјенама у лијечењу док сазријевају кроз дјетињство, адолесценцију и одраслу доб. Мање режима и промјена режима поједностављује управљање здравственом заштитом, побољшава управљање залихама и смањује расипање.

СЗО је од 2018. године дојенчади и дјечи препоручила лијечење ХИВ-а засновано на DTG-у и пружила препоруке за дозирање код дојенчади и дјече старије од четири седмице и са више од 3 kg у јулу 2020.

Лијечење ће бити успјешно само ако се породица и дијете придржавају сложеног терапијског режима. Неадекватна сарадња води не само до неуспјеха у праћењу ХИВ-а већ и до развоја сојева ХИВ-а отпорних на лијекове, који ограничавају будуће лијечење. О ограничењима сарадљивости треба разговарати прије почетка лијечења. Они укључују доступност и окус пилула или суспензија, интеракције лијекова с тренутном терапијом, фармакокинетичке факторе попут потребе за примјеном неких лијекова с храном или наташте; чињеницу да дјeca при узимању лијекова зависе од других (а родитељи заражени ХИВ-ом и сами могу имати потешкоћа у провођењу властите терапије); а код адолесцената порицање или страх од властите инфекције, неповјерење у здравствени систем и недостатак подршке породице.

3.6 Препоруке за дозирање антиретровирусних лијекова за новорођенчад

Новорођенчад с ниским ризиком од перинаталног преноса ХИВ-а

Препоручени режим	Препоручено трајање
ZDV	ZDV се даје четири недеље у доље наведеним дозама.

Новорођенчад с високим ризиком од перинаталног преноса ХИВ-а

Препоручени режим	Препоручено трајање
Терапија ХИВ-а с три лијека: ZDV плус ЗТС плус (NVP или RAL)	ZDV се примјењује шест недјеља, без повећања на 12 доза mg/kg, осим ако дојенче није потврдило ХИВ инфекцију. Дозирање за ЗТС, NVP и RAL описано је у наставку Трајање ова три лијека може варирати.

Новорођенчад с ХИВ инфекцијом

Препоручени режим	Препоручено цјеложивотно трајање
Терапија ХИВ-а с три лијека: ZDV плус ЗТС плус (NVP или RAL)	Цјеложивотна терапија у складу с тренутним смјерницама. АРВ режим треба да буде индивидуализован на основу доби дојенчета и клиничких одредница. RAL се могу користити код дојенчади која су рођена након постменструације старости ≥ 37 недјеља (дефинисано као вријеме од првог дана мајчине посљедње менструације до рођења плус вријеме протекло након рођења) и која имају тежину ≥ 2 kg. LPV/г користи се када дојенче наврши постменструалну доб ≥ 42 недјеље и постнаталну доб ≥ 14 дана. DTG таблете за оралну примјену суспензија (дисперзибилне таблете) може замијенити LPV/г, NVP или RAL код дојенчади у доби од најмање четири недјеље и тјелесне тежине најмање 3 kg.

Дозе лијекова према гестациској доби при рођењу

ZDV

Напомена: За новорођенчад која не подносе оралне лијекове, IV доза је 75% оралне дозе уз задржавање истог интервала дозирања.

≥ 35 недјеља трудноће при рођењу

Од рођења до доби од четири недјеље:

- ZDV 4 mg/kg по дози орално два пута дневно

Доб $>$ четири недјеље:

- ZDV 12 mg/kg по дози орално два пута дневно; треба повећати ову дозу само за дојенчад с потврђеном ХИВ инфекцијом.

Поједностављено дозирање у распону тежине за новорођенчад у доби ≥ 35 недјеља

Тежина	Волумен ZDV-а 10 mg/ml орално Сируп два пута дневно
Од 2 до < 3 kg	1 ml
Од 3 до < 4 kg	1,5 ml
Од 4 до < 5 kg	2 ml

Од ≥ 30 до < 35 недјеља трудноће при рођењу

Од рођења у доб двије недјеље:

- ZDV 2 mg/kg по дози орално два пута дневно

Од двије недјеље до 6–8 недјеља:

- ZDV 3 mg/kg по дози, орално два пута дневно

Доб > 6–8 недјеља:

- ZDV 12 mg/kg по дози орално два пута дневно; треба повећати ову дозу само за дојенчад с потврђеном ХИВ инфекцијом.

< 30 недјеља трудноће при рођењу

Од рођења до доби од четири недјеље:

- ZDV 2 mg/kg по дози орално два пута дневно

Од четири до 8–10 недјеља:

- ZDV 3 mg/kg по дози, орално два пута дневно

Доб > 8–10 недјеља:

- ZDV 12 mg/kg по дози орално два пута дневно; треба повећати ову дозу само за дојенчад с потврђеном ХИВ инфекцијом

ЗТС ≥ 32 недјеље трудноће при рођењу

Од рођења до доби од четири недјеље:

- ЗТС 2 mg/kg по дози орално два пута дневно

Доб > 4 недјеље:

- ЗТС 4 mg/kg по дози орално два пута дневно

NVP ≥ 37 недјеља трудноће при рођењу

Од рођења до доби од четири недјеље:

- NVP 6 mg/kg по дози орално два пута дневно

Доб > 4 недјеље:

- NVP 200 mg/m² BSA по дози орално два пута дневно; треба повећати ову дозу само за дојенчад с потврђеном ХИВ инфекцијом.

≥ 34 до < 37 недјеља трудноће при рођењу

Од рођења до доби од једне недјеље:

- NVP 4 mg/kg по дози орално два пута дневно

Доб од 1 до 4 недјеље:

- NVP 6 mg/kg по дози орално два пута дневно

Доб > 4 недјеље:

- NVP 200 mg/m² BSA по дози орално два пута дневно; треба повећати ову дозу само за дојенчад с потврђеном ХИВ инфекцијом

≥ 37 недјеља трудноће при рођењу и вагање ≥ 2 kg

Од рођења до шест недјеља:

RAL Напомена: Ако је мајка узела RAL 2–24 сата прије порођа, прву дозу RAL-а новорођенчету треба одгодити до 24–48 сати након тога	Tjelesna težina	Волумен тјелесне тежине (доза) од RAL 10 mg/ml Суспензија
	Од рођења до једне недјеље: дозирање једном дневно	
Од 2 до <3 kg		0,4 ml (4 mg) једном дневно
Од 3 до 4 kg		0,5 ml (5 mg) једном дневно
Од 4 до 5 kg		0,7 ml (7 mg) једном дневно
Од 1 до 4 недјеље: дозирање два пута дневно		Приближно 3 mg/kg по дози
Од 2 до 3 kg		0,8 ml (8 mg) два пута дневно
Од 3 до 4 kg		1 ml (10 mg) два пута дневно
Од 4 до 5 kg		1,5 ml (15 mg) два пута дневно
Од 4 до 6 недјеља: дозирање два пута дневно		Приближно 6 mg/kg по дози
Од 3 до 4 kg		2,5 ml (25 mg) два пута дневно
Од 4 до 6 kg		3 ml (30 mg) два пута дневно
Од 6 до 8 kg		4 ml (40 mg) два пута дневно


Доб > четири недјеље и > 3 kg:

DTG Напомена: Само таблете за оралну суспензију (дисперзибилне таблете) одобрене су за употребу код дојенчади старије од четири седмице и > 3 kg	Педијатријски Тјелесна тежина	Препоручена доза долутегравира дисперзибилне таблете	Број таблета
Од 3 до <6 kg		5 mg једном дневно	1
Од 6 до <10 kg		5 mg једном дневно	3
Од 10 до <14 kg		20 mg једном дневно	4
Од 14 до <20 kg		25 mg једном дневно	5
≥20 kg		30 mg једном дневно	6

Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women with HIV Infection and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States (Updated Dec. 29, 2020; Reviewed Dec. 29, 2020)

Индикације: АРВ се препоручује свој дјечи инфицираној ХИВ-ом без обзира на вриједности CD4. Стручњаци се разилазе у препорукама за АРВ. Циљ је сузбити (смањити) репликацију ХИВ-а, те очувати нормалан број и постотак CD4+ Т-лимфоцита за одређену животну доб.

АРВ терапија препоручује се свој дјечи старијој од 12 мјесеци с тешком клиничком или имунолошком болешћу (клиничка група Ц или имунолошка група 3 – види табеле 1 и 2), без обзира на количину ХИВ РНК у плазми. Лијечити треба и дјecu с благим до умјереним симптомима старију од 12 мјесеци (клиничка група А или Б или имунолошка група 2) и дјecu



која у плазми имају > 100.000 копија/ml ХИВ РНК. Неки стручњаци користе ниже граничне вриједности (нпр. > 50.000 копија/ml ХИВ РНК или 15%–20% CD4+ Т-лимфоцита). Дјецу без клиничких знакова болести или имуносупресије (група Н1) треба пажљиво пратити без АРВ терапије ако је количина ХИВ РНК у плазми < 50.000–100.000 копија/ml.

Сву дјецу с клиничким симптомима или имуносупресијом млађу од 12 мјесеци (клиничка група А, Б, Ц или имунолошка група 2 или 3) треба лијечити без обзира на количину вируса у плазми. Многи стручњаци лијече дјецу без симптома млађу од 12 мјесеци (група Н1) због тога што инфекција ХИВ-ом може у првој години живота брзо напредовати.

Праћење: Клиничко и лабораторијско праћење важно је због откривања токсичности лијекова и терапијског неуспјеха. Физикални преглед и контролу ККС, те количине ХИВ РНК и подгрупа лимфоцита требало би извршити свака 3–4 мјесеца; биохемијске претраге серума, укључујући јетрене ензиме, липидограм те ниво амилазе и липазе требало би понављати најмање једном до двапут годишње.

Готово сва дјеца заражена ХИВ-ом требало би да приме рутинске вакцине, укључујући:

- дифтерија, тетанус и пертусис (DTaP);
- инактивирана вакцина против дјечје парализе;
- грипа (инактивирана, не жива вакцина);
- *Haemophilus influenzae*;
- *Streptococcus pneumoniae*;
- хепатитис А и хепатитис.

Однедавно се конјугована вакцина против менингокока препоручује за рутинску и надокнадиву употребу код дјеце, адолесцената и одраслих заражених ХИВ-ом.

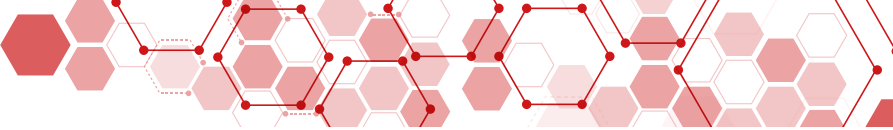
Неке вакцине које садрже живе бактерије, попут бацила Calmette-Guérin (који се користи за превенцију туберкулозе у неким земљама), или живе вирусе, попут оралног вируса дјечје парализе, варичела и оспица – заушњака – рубеоле, могу изазвати тешку или фаталну болест код дјеце с ХИВ-ом чији је имунолошки систем веома ослабљен. Међутим, жива вакцина против оспица, заушњака и рубеоле и жива вакцина против варичела препоручују се дјеци с ХИВ инфекцијом чији имунолошки систем није озбиљно оштећен.

Годишња инактивирана (нежива) имунизација против грипе такође се препоручује за сву ХИВ-ом заражену дјецу старију од шест мјесеци, а инактивирана или жива имунизација препоручује се члановима њихових домаћинстава.

Међутим, ефикасност било које вакцине мања је код дјеце с ХИВ инфекцијом. Дјеца заражена ХИВ-ом с врло малим бројем CD4+ ћелија сматрају се осјетљивом на болести које се могу спријечити вакцинама.

Вакцинисање у случају симптоматске инфекције ХИВ-ом: Генерално, живе вирусне вакцине (нпр. орална вакцина против полија, вакцина против варичела) и живе бактеријске вакцине (нпр. BCG) не би требало примјењивати код дјеце с АИДС-ом или другим знаковима унапредовале инфекције ХИВ-ом који указују на имуносупресију. Изузетак је вакцина против морбила – паротитиса – рубеоле код болесника који нису веома имунокомпромитовани; ову вакцину требало би примијенити у доби од 12 мјесеци, како би се повећала вјероватноћа имунолошког одговора, односно, по могућности, прије него што дође до пропадања имунолошког система. Друга доза може се примијенити већ након четири недјеље, у покушају изазивања што је могуће раније сероконверзије. Ако је опасност од изложености оспицама повећана, нпр. за вријеме епидемије, вакцину треба примијенити у млађој животној доби, нпр. у доби од 6. до 9. мјесеца живота.

Остале вакцине које се примјењују у дјетињству, нпр. против дифтерије и тетануса у комбинацији с ацелуларном вакцином против пертусиса (DTaP), хепатитиса Б, *Haemophilus influenzae* типа б и конјугована вакцина против *Streptococcus pneumoniae* те инактивирани полиовирус (IPV), примјењују се према уобичајеном распореду вакцинисања. Исто тако,



препоручује се и пнеумококна полисахаридна вакцина у доби од двије године и годишње вакцинисање против грипе почевши од 6. мјесеца живота.

Будући да дјеца са симптоматском инфекцијом ХИВ-ом генерално слабо имунолошки реагују на вакцине, када буду изложена болести против које су вакцинисана, попут оспица или тетануса, треба их сматрати подложнима, без обзира на то што су вакцинисана. Из тог разлога, ако постоји индикација, треба провести пасивну имунизацију имуноглобулином. Имуноглобулин такође треба дати свим неимунизованим члановима домаћинства који су изложени оспицама.

Вакцинисање у случају асимптоматске инфекције ХИВ-ом: Таква би дјеца требало да добију вакцине против DТaP, IPV, H. influenzae типа б и конјуговану вакцину против S. pneumoniae, вакцину против хепатитиса Б те против морбила – паротитиса – рубеоле, према уобичајеном календару вакцинисања. Премда је орална вакцина против полија (OPV) код оваквих болесника примјењивана без нежељних ефеката, живи вируси из OPV-а могу се излучивати и пренијети на имуносупримиране особе, стварајући повећану опасност од паралитичког полиомијелитиса (што више не представља проблем у дијеловима свијета као што је САД, гдје се примјењује само IPV).

Вакцина против варичела је безопасна и препоручује се за болеснике с раним стадијумом инфекције ХИВ-ом. Будући да су ХИВ-ом заражена дјеца на узрасту ≥ 2 год. у повећаној опасности од инвазивне пнеумококне инфекције, требало би да добију пнеумококну полисахаридну вакцину на узрасту од двије године (уз низ конјугованих пнеумококних вакцина у дојеначкој доби). Препоручује се довакцинисање једном у сваких 3–5 година. Инактивирану вакцину против грипе би код ХИВ-ом заражене дјеце у доби ≥ 6 мј. живота требало примијенити сваке године. У САД и у подручјима с ниском преваленцијом ТВС-а не препоручује се примјена BCG вакцина. Међутим, у земљама у развоју, гдје је преваленција ТВС-а висока, СЗО препоручује да се BCG примијени код све дјеце без симптома у вријеме рођења, без обзира на мајчину инфекцију ХИВ-ом. Описано је неколико случајева дисеминоване BCG инфекције код тешко имунокомпромитованих болесника обољелих од АИДС-а.

Савјетује се пасивна имунизација након излагања оспицама, тетанусу и варичелама.


3.7 Превенција

Превенција перинаталног преноса: Одговарајућом пренаталном APB терапијом покушава се побољшати здравље мајке, прекинути МТСТ и минимизирати in utero токсичност лијекова. У САД-у и земљама гдје су APB лијекови доступни, а постоји инфраструктура за дијагностику ХИВ-а, APB терапија је стандардна за све труднице заражене ХИВ-ом.

Све труднице с ХИВ-ом требало би да узимају АРТ током трудноће ради властитог здравља и ради спречавања преноса ХИВ-а с мајке на дијете. Већи дио APB терапије сигурно је користити током трудноће. Генерално, лијекови против ХИВ-а не повећавају ризик од урођених мана. Труднице с ХИВ-ом могу користити исте режиме АРТ-а које се препоручују одраслим особама које нису трудне, осим ако ризик од било каквих познатих нуспојава на трудницу или њено дијете превазилази добробити режима. Све труднице с ХИВ-ом треба да почну с узимањем АРТ-а што је прије могуће током трудноће. У већини случајева, жене које су већ на дјелотворном режиму АРТ-а, када затрудне, треба да наставе с кориштењем истог режима током цијеле трудноће. Трудницама с високим или непознатим вирусним оптерећењем препоручује се планирани царски рез, како би се спријечио пренос ХИВ-а с мајке на дијете. Царски рез се препоручује за 38. недјељу трудноће (двје недјеље прије очекиваног термина порода).

ХИВ-ом зараженим женама које нису претходно примале APB лијекове, а које не задовољавају критеријуме за АРТ, ZDV се даје орално у дози од 300 mg 2x/дан, почевши од 14. до 34. недјеље гестације те се наставља у трудноћи, а приликом порода се примјењује IV у дози од 2 mg/kg кроз први сат, а затим у дози од 1 mg/kg све до порода.

Бебе рођене од жена заражених ХИВ-ом примају АРТ што је прије могуће након рођења,



по могућности унутар 6 до 12 сати након порода. Тестирање на ХИВ препоручује се за све бебе рођене од жена с ХИВ-ом од 14. до 21. дана живота, од 1. до 2. мјесеца и опет од 4. до 6. мјесеца.

АРТ коју дијете прима зависи од мајчиног вирусног оптерећења и других фактора. Бебе с већим ризиком од преноса ХИВ-а с мајке на дијете примају три АРВ лијека до шест недјеља након рођења.

Режим АРВ-а за новорођенчад који се примјењује у дозама примјереним гестацијској доби дојенчета треба започети што је могуће раније по рођењу, по могућности унутар шест сати од порода. АРВ режим новорођенчета треба одредити на основу фактора мајке и дојенчета који утичу на ризик од перинаталног преноса ХИВ-а. Примјена АРВ режима код новорођенчади укључује сљедеће: (1) АРВ профилакса: Примјена једног или више АРВ лијекова новорођенчету без документоване ХИВ инфекције како би се смањило ризик од перинаталног стицања ХИВ-а. (2) Претпостављена терапија ХИВ-ом: Примјена АРВ режима с три лијека за новорођенчад која су у највећем ризику од перинаталног стицања ХИВ-а. Претпостављена терапија ХИВ-а намијењена је лијечењу новорођенчета за које се касније документује да има ХИВ, али такође служи и као профилакса против стицања ХИВ-а за ону новорођенчад која су изложена ХИВ-у у матерници, током процеса рађања или током дојења и која не добијају ХИВ. (3) Терапија ХИВ-а: Примјена АРВ режима с три лијека у дозама лијечења новорођенчади с документованом ХИВ инфекцијом. Режим превенције АРВ зидовудина од четири недјеље може се користити код новорођенчади чије су мајке примале АРТ током трудноће и имале сузбијање вируса у вријеме око порођаја (дефинисано као потврђен ниво ХИВ RNA < 50 копија/ml). За новорођенчад с ХИВ инфекцијом треба започети АРТ. Употреба АРВ лијекова осим ZDV-а, ламивудина и невирапина не може се препоручити за било какве индикације код недоношчади (< 37 недјеља гестацијске доби) због недостатка података о дозирању и безбједности.

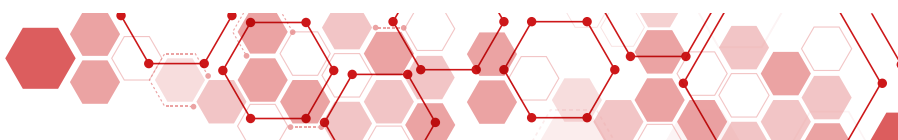
Оптимално трајање претпостављене АРВ терапије код новорођенчади која су под високим ризиком од перинаталног преноса ХИВ-а није познато. Ако је могуће, новорођенчад која су под високим ризиком од заразе ХИВ-ом требало би да примају ZDV током шест недјеља. Додатни лијекови, попут ЗТС, RAL или NVP, можда ће се морати примјењивати 2–6 недјеља. Новорођенчету се даје ZDV у дози од 2 mg/kg PO 4x/дан првих шест недјеља живота. Женама чије клиничко или имунолошко стање не задовољава критеријуме за АРТ препоручује се да, без обзира на то, започну с АРТ-ом ако је количина вируса у плазми > 1000 копија/ml. Непосредно након порода може се одлучити хоће ли се лијечење мајке наставити или не. Женама чије клиничко или имунолошко стање задовољава терапијске критеријуме, даје се режим од више лијекова, који, по могућности, укључује ZDV.

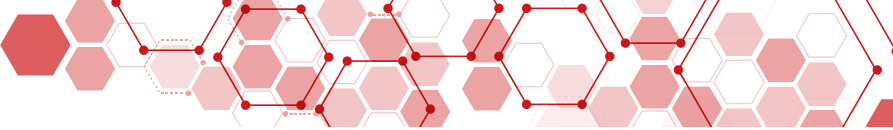
Трудноћа није контраиндикација за АРТ режим, премда трудница и њен љекар треба да разговарају о могућим опасностима и добробити таквог лијечења јер не постоје подаци о безопасности. Многе АРВ комбинације смањују МТСТ са 25% на 8%. Уз постојеће режиме АРТ-а, у САД је стопа МТСТ-а < 2%. Из тог разлога, иако коначна одлука о прихватању АРВ терапије зависи од труднице, треба нагласити како доказана добробит терапије надилази теоретску опасност од токсичности за плод.

Већина стручњака сматра да ХИВ-ом заражена жена која прима комбиновану АРВ терапију, када остане у другом стању, треба да настави с лијечењем, чак и у 1. тромјесечју, друга је могућност укидање свих лијекова до почетка 2. тромјесечја, кад лијечење треба наставити.

За смањење МТСТ-а код трудница у породу, без претходног лијечења (или чак за новорођенчад нелијечених ХИВ-ом заражених жена), клиничари су примјењивали и комбинације АРВ лијекова и царски рез. Брзо тестирање трудница чији је пород почео, а које немају документације о свом серолошком статусу може омогућити хитно провођење ових мјера. У таквим околностима треба се одмах посавјетовати са стручњаком за педијатријску или мајчину инфекцију ХИВ-ом.

Дојење (или донирање банкама млијека) код жена заражених ХИВ-ом треба одлучно обесхрабрити у земљама гдје постоје сигурни и доступни начини храњења. Међутим, у





земљама у којима су заразне болести и потхрањеност важни узроци смртности у раном дјетињству, а млијечни приправци нису доступни, корист коју дојење пружа при заштити од смртности узроковане дисајним и пробавним инфекцијама превазилази опасност од преноса ХИВ-а. У тим земљама у развоју, СЗО препоручује да мајке наставе с дојењем.

Превенција преноса у адолесценцији: Будући да су адолесценти у посебној опасности од инфекције ХИВ-ом, требало би их информисати, обезбиједити тестирање на ХИВ и да знају свој серолошки статус. Информисање би требало да укључује податке о преносу, значењу инфекције и начинима превенције, укључујући одустајање од високоризичног понашања и провођење сигурних сексуалних односа (досљедна употреба презерватива) за оне који су сексуално активни.

Превенција опортунистичких инфекција: Профилакса *Pneumocystis* пнеумоније индикована је код ХИВ-ом заражене дјеце са значајно оштећеним имунолошким системом (односно код имунолошке групе 3), иако старији адолесценти и дјеца на АРТ-у с опоравком имунолошког система (односно имунолошка група 1 или 2 током неколико мјесеци) могу престати с профилаксом све док остају у групи 1 или 2. *Pneumocystis* профилакса такође се препоручује код све дјеце изложене ХИВ-у, која су рођена од мајки заражених ХИВ-ом, почевши с 4–6 недјеља живота. Профилакса се може прекинути кад је ХИВ искључен вишеструко поновљеним тестовима – PCR на ХИВ или културе. Лијек избора је триметоприм – сулфаметоксазол (TMP–SMX) у дози од 75 mg TMP / 375 mg SMX / m² РО 2×/дан кроз три дана у недјељи заредом (нпр. понедјељак – уторак – сриједа); друге могућности укључују једнаку укупну дозу једном/дан током три дана недјељно или двапут дневно сваки дан у недјељи или сваки други дан. Болесницима у доби ≥ 5 год. који не подносе TMP–SMX једном мјесечно се може давати пентамидин у облику аеросола (300 mg посебним инхалатором). Пентамидин се примјењује и IV, али чини се да је мање ефикасан и потенцијално токсичнији. Друга могућност, посебно за дјецу < 5 година јесте орална примјена дапсона свакодневно (2 mg/kg, не више од 100 mg). Други корисни лијекови су пириметамин с дапсоном, пириметамин – сулфадоксин и атовакон орално. Међутим, искуства с тим лијековима су врло ограничена па их треба узети у обзир само кад се препоручени режими не подносе или се не могу примијенити.


Профилакса инфекције с *Mycobacterium avium* комплексом код дјеце ≥ 6 год. с бројем CD4+ < 50/μl (или дјеце узраста од 2 до 6 год. с бројем CD4+ < 75/μl, у доби од 1 до 2 год. с < 500/μl, или < 1 год. и < 750/μl) проводи се азитромицином једном недјељно или кларитромицином свакодневно, а друга могућност је свакодневна примјена рифабутина. Ограничени су подаци о профилакси других опортунистичких инфекција, нпр. цитомегаловирусне, гљивичних инфекција и токсоплазмозног енцефалитиса.

3.8 Социјализација дјеце заражене ХИВ-ом

Дјеца која живе с ХИВ-ом и даље остају запостављена глобалним одговором на АИДС. У 2019. години само је 53% (950.000) од 1,8 милиона дјеце која живе с ХИВ-ом (узраста 0–14 година) глобално дијагностицирано и налази се на лијечењу, у поређењу с 68% одраслих. Код преосталих 850.000 дјеце која живе с ХИВ-ом болест није дијагностикована и не примају спасоносни третман ХИВ-а. Двије трећине дјеце која нису под надзором узраста су 5–14 година и не посјећују рутински традиционалне здравствене установе. Ангажовање заједница и породица људи који живе с ХИВ-ом, туберкулозом и другим сродним болестима и пружање породичних услуга потребни су како би се пронашла и започела терапија дјеце која нису под надзором. Процјењује се да је 95.000 дјеце умрло од болести повезаних са АИДС-ом 2019. године, дијелом и због недостатка ране дијагнозе ХИВ-а код новорођенчади и дјеце и непосредне повезаности с оптималним режимима лијечења ХИВ-а. Ако се не лијече, 50% новорођенчади инфициране ХИВ-ом током или око тренутка рођења умријеће прије навршене двије године живота.

Инфекција дјетета погађа цијелу породицу. Препоручује се серолошка претрага код браће и сестара, те родитеља. Задатак љекара јесте информисање и трајно савјетовање.

Заражено дјете треба подучити одржавању хигијене и понашању, како би смањило



опасност по друге. Колико ће му се рећи о његовој болести зависи од узраста и зрелости. Старија дјеца и адолесценти треба да буду свјесни своје дијагнозе и могућности преноса сексуалним путем, те их сходно томе треба савјетовати. Породица не мора о болести обавијестити људе изван уског породичног круга јер то може довести до друштвене изолације. Чест је осјећај кривице. Чланови породице, укључујући и дјецу, могу бити депримирани те им је потребно савјетовање.

Будући да се инфекција ХИВ-ом не добија обичним додиром до којег долази међу дјецом, односно путем слине или суза, већини дјеце заражене ХИВ-ом треба дозволити похађање школе без ограничења. Исто тако, нема разлога за ограничавање старатељства, усвајања и његовања дјеце заражене ХИВ-ом. Нека стања могу представљати опасност по друге (нпр. агресивност с угризима или промјене на кожи које влаже а не могу се прекрити) па треба предузети посебне мјере предострожности.

Број запосленика школе којима је позната дјететова болест треба свести на најмању мјеру којом се може обезбиједити правилна брига. Породица има право да обавијести школу, али особе укључене у бригу о зараженом дјетету и његово образовање морају поштовати његово право на приватност. Подаци се могу открити само уз информисани пристанак родитеља или законских старатеља или уз пристанак дјетета које је тада у одговарајућем узрасту.

Мултидисциплинарни приступ

Дјеца која живе у породицама погођеним ХИВ-ом пате и због социоекономских и психолошких проблема, уз медицинске проблеме с којима се суочавају. Многи ће постати сирочад. Само медицински приступ није довољан за гарантовање дјелотворне подршке овој дјечи и њиховим породицама. Флексибилни мултидисциплинарни модели њега који укључују заједницу, социјалне раднике, савјетнике, медицинске сестре, љекаре и учитеље потребни су како би се одговорило на разнолике потребе дјеце која живе с ХИВ-ом/АИДС-ом и њихових породица.

Дјечја права

У складу с УН-овом Конвенцијом о правима дјетета, сва дјеца која живе с ХИВ-ом морају имати приступ лијечењу, савјетовању, образовању, рекреацији и друштвену подршку те бити заштићена од било којег облика дискриминације. Дјеца не би требало да буду само пасивни објекти клиничке и социјалне интервенције.

Како одрастају, треба им постепено пружати прилику да играју активну улогу у властитој њези. Посебан напор је потребан како би се дјечи олакшало учествовање у свим питањима која их се тичу, укључујући и ХИВ, и да своја људска права спроводе у дјело.

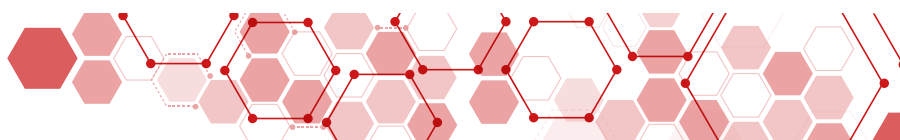
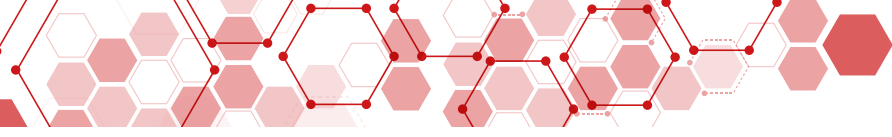
Интеграција педијатријских питања о агенди ХИВ-а

Потребе и проблеми инфициране и погођене дјеце треба да буду интегрисани у активности повезане с ХИВ-ом у све секторе – посебно здравство, образовање, пољопривреду, социјалне услуге и финансије.

(UNAIDS. Joint statement calling for urgent country scale-up of access to optimal HIV treatment for infants and children living with HIV, 22 December 2020, <https://www.unaids.org/en/keywords/children>)

Литература

1. Safety and efficacy of DTG vs EFV and TDF vs TAF in pregnancy: IMPAACT 2010 trial. L Chinula et al. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 11, 2020.
2. World Health Organization. Treatment of children living with HIV, <https://www.who.int/hiv/topics/paediatric/hiv-paediatric-infopage/en/>
3. UNAIDS. Paediatric HIV infection and AIDS. September 2002., https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/jc750-paediatric-pov_en_0.pdf
4. UNAIDS. Start Free Stay Free AIDS Free - 2020 report. 07 July 2020. <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/start-free-stay-free-aids-free-2020-progress-report>
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/pepfar/214521PI.pdf
5. UNITAID press release. Groundbreaking Agreement Reduces by 75% the Cost of HIV Treatment for Children in Low-and Middle-Income Countries. <https://unitaid.org/news-blog/groundbreaking-agreement-reduces-by-75-the-cost-of-hiv-treatment-for-children-in-low-and-middle-income-countries/#en>
6. World Health Organization. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV. Interim guidance. 1 December 2018
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-18.51>
7. World Health Organization. Considerations for introducing new antiretroviral drug formulations for children. Policy brief. 1 July 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007888>
8. Clinton Health Access Initiative. HIV new product introduction toolkit. Pediatric 10 mg dispersible, scored resources, <https://www.newhivdrugs.org/>
9. Centers for Disease Control and Prevention; Association of Public Health Laboratories. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated Recommendations. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2014
10. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV
11. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-arv/antiretroviral-management-newborns-perinatal-hiv-exposure-or-hiv-infection?view=full>.
12. Committee on Pediatric Aids. Infant feeding and transmission of human immunodeficiency virus in the United States. Pediatrics. 2013
13. Katz IT, Leister E, Kacanek D, et al. Factors associated with lack of viral suppression at delivery among highly active antiretroviral therapy-naive women with HIV: a cohort study. Ann Intern Med. 2015
14. Committee on Obstetric Practice HIV Expert Work Group. ACOG Committee Opinion No. 752: prenatal and perinatal human immunodeficiency virus testing. Obstet Gynecol. 2018



4. ХИВ/АИДС ТРЕТМАН И ЊЕГА ОСОБА КОЈЕ ИНЈЕКТИРАЈУ ДРОГЕ (PWID)



4. ХИВ/АИДС ТРЕТМАН И ЊЕГА ОСОБА КОЈЕ ИНЈЕКТИРАЈУ ДРОГЕ (PWID)

Процјењује се да у свијету има око 15,9 милиона особа које су PWID; 47% ове популације је из само пет земаља: Народне Републике Кине, Социјалистичке Републике Вијетнам, Малезије, Руске Федерације и Украјине. Глобално око 3 милиона, тј. 13,1% PWID живи с ХИВ-ом. Међутим, само 4% њих прима антиретровирусну терапију (АРТ). Неке од регија у којима је висока преваленција ХИВ-а међу особама које користе дроге су Источна Европа, Централна Азија и Источна и Југоисточна Азија.

Стога Свјетска здравствена организација (WHO) снажно подржава програме редукције штете као на доказима заснован приступ ХИВ превенцији, те третман и његу PWID, а што укључује сљедећих девет интервенција:

1. програми размјене шприца и игала;
2. супституциона терапија опијатима и други начини лијечења болести зависности;
3. ХИВ тестирање и савјетовање;
4. АРТ;
5. превенција и третман сексуално преносивих болести (СПИ);
6. дијељење кондома PWID и њиховим сексуалним партнерима;
7. едукација и информисаност зависника и њихових сексуалних партнера;
8. вакцинација, рана дијагноза и лијечење вирусних хепатитиса;
9. превенција, дијагноза и лијечење туберкулозе

Студије константно потврђују да програми размјене шприца и игала резултују смањењем преноса ХИВ-а чак и за 33%–42% у неким случајевима, док је супституциона терапија опијатима (метадоном и бупренорфином) високоефикасна у редукцији инјектирања, које зависнике доводи у ризик од стицања ХИВ инфекције, а побољшава приступ и адхеренцију за лијечење АРТ, те смањује морталитет. ХИВ тестирање и савјетовање нарочито је важан пут ка ХИВ третману и њези обољелих, која укључује и примјену АРТ-а. Уопште, PWID имају лошију доступност за АРТ у поређењу с осталима, упркос чињеници да примјена АРТ-а код PWID доноси корист широј заједници, као и доказима да се PWID могу успјешно подвргнути овом третману и имати користи од њега.

Експлозивни раст једна је од карактеристика епидемије ХИВ-а базирани на убризгавању дрога. ХИВ преваленца унутар ове популације порасла је са 12% на 60%–70% у само неколико година.

PWID уобичајено стичу ХИВ инфекцију док су још млади, чешће мушкарци, сексуално активни, који онда инфекцију преносе на своје сексуалне партнере, мушкарце или жене, које инфекцију преносе на своју дјецу (трансмисија мајка–дијете). SW, који нуде сексуалне услуге за дроге или за подршку узимању дрога, могу представљати трансмисивни мост између корисника дрога и популације која их не користи.

Експлозија епидемије ХИВ-а међу PWID може бити посљедица недостатка превенције и третмана у комбинацији са трансмисијом вируса крвљу током међусобног дијељења употребљених шприца и игала, те другог прибора за убризгавање дрога. Битна је и висока виремичка карактеристична за прве седмице и мјесеце након сероконверзије.

Предекспозицијска профилакса (PrEP) јесте профилакса антиретровирусним (АРВ) лијековима који се узимају прије могућег излагања ХИВ-у. Проведена су истраживања о потенцијалној употреби PrEP-а за PWID у Бангкоку, а кориштењем тенофовира смањено се пренос ХИВ-а за 49%. Међутим, студије попут ове су ријетке, а WHO још не препоручује PrEP за PWID.

4.1 Здравствене и социјалне посљедице убризгавања дрога

- ▷ Здравствени проблеми PWID јесу:
 - ▶ инфекције крвљу преносивим вирусима – вирусима хепатитиса Б, Ц и Д, са посљедичном болести јетре;
 - ▶ бактеријске инфекције: туберкулоза, бактеријска пнеумонија, ендокардитис и сепса;
 - ▶ предозирање (енгл. overdose);
 - ▶ алкохолизам и алкохолна болест јетре;
 - ▶ психијатријски проблеми, укључујући депресију;
 - ▶ остали често присутни здравствени проблеми PWID: дубока венска тромбоза и плућна емболија, инфекције меких ткива и крвних судова (апсцеси коже, тромбофлебитиси), те повећан ризик од хроничних болести повезаних са пушењем дувана.
- ▷ Социјални проблеми су сљедећи:
 - ▶ стигматизација, дискриминација и социјална маргинализација;
 - ▶ сиромаштво;
 - ▶ бескућништво;
 - ▶ незапосленост;
 - ▶ породична и социјална дисфункционалност;
 - ▶ криминално понашање и боравци у затвору.

4.2 Супституциона терапија опијатима

Укупан број опијатских зависника који примају прописани метадон већи је од пола милиона и повећава се, практично, у свим дијеловима свијета. У Европи, 76% супституционих програма лијечења PWID користи метадон, али повећава се број оних који узимају прописани бупренорфин.

4.3 Организација и менаџмент ХИВ третмана код PWID

У третману зависника који живе са ХИВ-ом/АИДС-ом есенцијална су четири сервиса, међусобно увезана и тијесно повезана:

1. општа медицинска њега и/или одјел за инфективне болести,
2. програм смањења штете (енгл. harm reduction),
3. лијечење зависности од дрога,
4. психосоцијална подршка.

1. Општа медицинска њега подразумијева:

- ▷ доступност;
- ▷ бесплатност;
- ▷ пријатељски приступ пацијенту;
- ▷ прилагођеност потребама појединца;
- ▷ континуирану бригу о пацијенту кроз здравствени сервис, заједницу, породицу...

Да би се наведено обезбиједило, неопходан је мултидисциплинарни приступ, који WHO и фаворизује, што значи да тим који брине о овим пацијентима морају сачињавати:

- ▷ клиничар, инфектолог или неки други специјалиста;
- ▷ медицинска сестра;

- ▷ социјални радник;
- ▷ савјетник;
- ▷ психијатар или психолог.

Медицинска њега мора бити свеобухватна и обезбјеђивати:

- ▷ третман ХИВ-а/АИДС-а;
- ▷ лијечење зависности, укључујући и супституциону терапију опијатима;
- ▷ дијагностику и лијечење других пратећих и са убризгавањем дрога повезаних болести;
- ▷ профилаксу/супресију ОИ специфичних за ХИВ;
- ▷ вакцинацију против хепатитиса Б;
- ▷ његу и лијечење пацијената са узнатредовалом болести.

Међутим, изузетно је важно обезбиједити и:

- ▷ сарадњу пацијента;
- ▷ смањење кориштења дрога и сексуално ризичног понашања;
- ▷ образовање о техникама кориштења инјекција у сврху смањивања броја инфекција;
- ▷ подршку сексуалним партнерима;
- ▷ социјалну подршку;
- ▷ смањење стигматизације и дискриминације, уз гарантовану повјерљивост података.

2. Програм смањења штете (енгл. *Harm Reduction*)


Програм смањења штете односи се на политике, програме и праксе којима је примарни циљ смањити штетне социјалне и економске посљедице кориштења легалних и илегалних психоактивних дрога, што нужно не укључује смањење употребе дрога. Провођење програма смањења штете корисно је за зависнике, њихове породице и заједницу.

Кључне компоненте овог дијела су:

- ▷ теренски рад у заједници, са нагласком на групе вршњачке подршке;
- ▷ процес промјене понашања различитим средствима комуникације;
- ▷ размјена шприца и игала;
- ▷ лијечење зависности, нарочито примјеном супституционе терапије опијатима;
- ▷ ХИВ тестирање и савјетовање;
- ▷ дистрибуција кондома, превенција сексуално преносивих болести и њихово лијечење;
- ▷ примарна здравствена њега, укључујући вакцинацију против хепатитиса Б, лијечење инфекција везаних за убризгавање дрога, лијечење предозираности;
- ▷ подршка у законској регулативи;
- ▷ обезбијеђена одрживост рада drop-in центара;
- ▷ програми психосоцијалне подршке, рехабилитације, ресоцијализације и социјалне интеграције.

3. Лијечење зависности

Не постоји јединствена, разрађена и ефикасна метода лијечења зависности од психоактивних средстава. Будући да је зависност од психоактивних средстава комплексан медицински и друштвени проблем, у складу с тим постоје разнолики програми лијечења, с припадајућим различитим техникама које се користе у третману. Лијечење започиње терапијом лијековима ради успостављања детоксикације и иницијалне апстиненције, како



би уопште било могуће проводити даље технике, а оне укључују индивидуалну и групну психотерапију, социотерапију с радноокупационом терапијом, породичну терапију, групе за подршку, психосоцијалне интервенције, те терапијску заједницу као методу дугорочне рехабилитације и ресоцијализације.

Главни пут заразе вирусом хепатитиса Ц (ХЦВ-ом) у Европи јесте убризгавање дрога. Према процјенама, у Европи постоји око милион тренутних или бивших интравенских корисника дрога за које постоји могућност да имају хроничну инфекцију ХЦВ-ом. Стопе инфекције ХЦВ-ом често су врло високе међу интравенским корисницима дрога, а крећу се од 12% до 85% .

Могуће је заразити се хепатитисом Ц и при само једном узимању дроге, инјектирањем помоћу нестерилног прибора, а ризик заражавања свакако расте с дужином стажа инјектирања дроге. Често се биљеже и коинфекције (истовремене инфекције) различитим типовима вируса хепатитиса и ХИВ-а, што доводи до убрзаног пропадања јетре, развоја цирозе, затајења јетре и смрти. Чињеница да већина заражених ХЦВ-ом нема јасне симптоме болести и није свјесна своје заразе отвара пут ширењу инфекције на осталу популацију корисника дрога и сексуалне партнере/партнерке.

Зараза хепатитисом Б код конзумента дрога једна је од првих инфекција насталих као посљедица кориштења туђег прибора за инјектирање, забиљежена већ седамдесетих и осамдесетих година прошлог вијека. С обзиром на постојање ефикасне вакцине која спречава заразу вирусом хепатитиса Б, а тиме и развој хроничних компликација (цироза јетре и карцином јетре), вакцина против хепатитиса Б дио је свих програма вакцинације (у земљама Европске уније) особа под повећаним ризиком заражавања хепатитисом Б, као што су и интравенски корисници дрога.

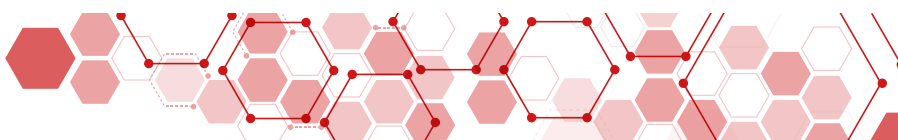
Упркос повећаном оболијевању међу корисницима дрога у односу на општу популацију, увођење превентивних програма и укључивање организација цивилног друштва довело је до смањења броја нових зараза у популацији особа које инјектирају дроге. Превентивни програми укључују вишекомпонентни приступ кроз програме смањења штете, савјетовање и програме лијечења.

Превентивним програмима утиче се на промјену понашања корисничке популације кроз:

- ▷ усвајање сигурнијих начина кориштења дроге: обезбиједити легалан приступ чистом прибору за убризгавање дрога, укључујући и довољну бесплатну доступност стерилним иглама и шприцама;
- ▷ вакцинација: вакцина против хепатитиса Б, тетануса, грипе, посебно за ХИВ-ом заражене особе;
- ▷ лијечење зависности од дрога: обезбиједити супституцијску терапију опијатским агонистима и другим ефикасним облицима лијечења зависности од дрога;
- ▷ тестирање: добровољно и повјерљиво тестирање, уз информисани пристанак, за ХИВ, хепатитис Б и хепатитис Ц;
- ▷ лијечење заразних болести: антивирусно лијечење хепатитиса Ц и ХИВ инфекције;
- ▷ лијечење других заразних болести;
- ▷ усвајање безбједнијих сексуалних навика (сексуални односи уз кориштење заштите).

Како би се и надаље смањивао број обољелих од заразних болести у популацији особа које инјектирају дрогу, нужно је континуирано провођење превентивних програма кроз партнерски приступ свих учесника укључених у проблематику зависности (здравствени, социјални, јавни, правосудни, организације цивилног друштва и др.). Оно такође подразумијева и мултидисциплинарни приступ. Тим чине љекари, сестре, савјетници, социјални радници и фармацеути. Органи власти, удружења грађана и заједнице треба да буду укључени у дјеловање ових тимова.

Лијечење зависности, укључујући и супституциону терапију опијатима, нарочито је корисно





у превенцији и лијечењу ХИВ-а/АИДС-а:

- ▷ побољшањем приступа третману ХИВ-а и општој здравственој њези;
- ▷ задржавањем активних РВИД у лијечењу;
- ▷ смањењем преноса ХИВ-а, вирусних хепатитиса и бактеријских инфекција;
- ▷ смањењем потреба за хоспитализацијом;
- ▷ побољшањем и подстицањем пристајања на лијечење НААРТ-ом
- ▷ ољшањем и подстицањем пристајања на лијечење НААРТ-ом.

Такође утиче на:

- ▷ смањење незаконите употребе дрога,
- ▷ смањење криминалних активности,
- ▷ смањење смртности од предозирања,
- ▷ смањење високоризичног понашања за трансмисију ХИВ-а,
- ▷ побољшану социјалну интеграцију.

Користи супституционе терапије могу бити максималне ако се

- ▷ прописују више дозе метадона или бупренорфина;
- ▷ програм усмјерава ка одржавању, а не апстиненцији;
- ▷ понуди процјена и третман пратећих психијатријских и социјалних проблема;
- ▷ обезбиједи лак приступ сервису, правилним одабиром његове локације, радним временом и приступачном цијеном;
- ▷ обезбиједи пријатељско окружење и атмосфера.

Када је супституциона терапија доступна, треба понудити медицинску његу ХИВ-а/АИДС-а и обезбиједити НААРТ на истом мјесту на којем је обезбијеђена супституциона терапија. Такав приступ може:

- ▷ довести до максималног нивоа супервизије третмана,
- ▷ побољшати ефикасност,
- ▷ смањити ризик развоја АРВ резистенције;
- ▷ побољшати надзор над интеракцијама између метадона и лијекова за ХИВ/АИДС.

4. Психосоцијална подршка

Психосоцијални третман укључује савјетодавни рад, те разне едукативне и превентивне активности. Услуге које се пружају обухватају услуге социјалног и савјетодавног рада, психосоцијалне помоћи и подршке, радне терапије и радноокупационе активности, бригу о здрављу и психолошку подршку.

Психосоцијална подршка подразумијева постојање:

- ▷ сервиса подршке за правилно узимање прописане АРВ терапије;
- ▷ психолошке подршке као што је групна терапија за РВИД и чланове њихових породица;
- ▷ група вршњачке подршке;
- ▷ програма едукације;
- ▷ психијатријских/психолошких сервиса за дијагностику и лијечење нарушеног менталног здравља;
- ▷ социјалне службе која ће рјешавати проблеме који се односе на запошљавање, финансије, легислативу, дискриминацију и др.;

- ▷ психотерапијских и социотерапијских модела подршке;
- ▷ психосоцијалних сервиса подршке кроз рад савјетовалишта за превенцију и третман болести зависности.

5. Модели свеобухватне ХИВ/АИДС њега PWID:

- ▷ на једном мјесту медицинска њега за ХИВ/АИДС и лијечење зависности;
- ▷ раздвојени медицинска њега за ХИВ/АИДС и лијечење зависности, са добром координацијом и повезаношћу;
- ▷ примарна њега за болест зависности и ХИВ/АИДС преко специјалисте породичне медицине.

6. Затвори

Затворске установе морају обезбиједити адекватан третман свим зависницима који су на издржавању казне, као и онима којима је изречена судска мјера обавезног лијечења. Континуитет заштите и помоћи зависницима мора бити обезбијеђен у свим стадијумима, од хапшења, притвора, издржавања казне и након отпуштања.

Потребно је обезбиједити адекватне услове за третман жена зависница у затвору.

Психосоцијални третман укључује савјетодавни рад, разне едукативне и превентивне активности и друго. Услуге које се пружају обухватају услуге социјалног и савјетодавног рада, психосоцијалне помоћи и подршке, радне терапије и радноокупационе активности, бригу о здрављу и психолошку подршку.

Свеобухватни програми медицинске њега затвореника укључују:

- ▶ информације, едукацију и разговоре о ХИВ-у/АИДС-у;
- ▶ добровољно савјетовано тестирање;
- ▶ дистрибуцију кондома;
- ▶ програм размјене шприца и игала;
- ▶ доступност дезинфицијенаса;
- ▶ супституциону терапију.

4.4 Клинички менаџмент ХИВ инфицираних PWID

Брига о ХИВ позитивном PWID мора бити усмјерена ка:

- ▶ супстанци од које је особа зависна;
- ▶ психичким и социјалним посљедицама зависности;
- ▶ медицинским компликацијама повезаним са убризгавањем дрога и ХИВ-ом/АИДС-ом.

4.4.1. Утврђивање зависности

Пацијент – зависник мора прво бити прегледан. Физикални преглед може упутити на зависност од одређене супстанце или на компликације повезане са узимањем дрога. Зависност се мора прецизно дефинисати, тј. мора се дознати:

- ▶ које супстанце се користе, укључујући и алкохол и комбинације дрога;
- ▶ животна доб у којој је први пут узета дрога;
- ▶ начини уношења дрога;
- ▶ колико се дуго дроге узимају;
- ▶ промјене у ефектима дрога током времена;
- ▶ анамнеза о толеранцији, предозирању и синдрому устезања;

- ▶ периоди апстиненције и покушаји да се прекине;
- ▶ компликације кориштења дрога (хепатитис, апсцеси...);
- ▶ текући проблеми, укључујући и тежину зависности;
- ▶ типови и исходи ранијих третмана зависности.

4.4.2. Утврђивање ХИВ/АИДС статуса

У здравственој њези PWID мора се понудити добровољно, савјетовано и информисано тестирање на ХИВ. Пацијент има право да одбије тест. Ако пристане на њега, обавезно је:

- ▶ савјетовање прије тестирања и информисање о ХИВ инфекцији;
- ▶ урадити серолошки ХИВ тест (уобичајено ELISA и/или брзи тест), са сљедственим Western blot потврдним тестом;
- ▶ савјетовање после тестирања, укључујући информације о редукцији ризичног понашања, без обзира на то да ли је резултат теста позитиван или негативан.

4.4.3. Даља клиничка евалуација

Циљ је формулисање стратегије клиничког менаџмента PWID који живи са ХИВ-ом, што укључује:

- ▶ анамнезу;
- ▶ физикални преглед;
- ▶ процјену менталног здравља и социјалног статуса;
- ▶ процјену спремности за лијечење;
- ▶ рутинске лабораторијске претраге;
- ▶ одређивање CD4 лимфоцита и процјену тежине имунодефицијенције;
- ▶ одређивање PCR ХИВ RNA квантитативно;
- ▶ анамнезу о узимању контрацепције и тест трудноће, уколико је индициран;
- ▶ тестове на хепатитис Б и Ц;
- ▶ преглед на ТБ;
- ▶ тестирање на СПИ;
- ▶ процјену психијатријског поремећаја;
- ▶ тјелесну тежину;
- ▶ друга тестирања која одређује пацијентово тренутно здравствено стање.

Већина PWID долази на лијечење у унапредовалом стадијуму ХИВ инфекције, те је неопходно евалуирати и активне ОИ. Анамнезом и физикалним прегледом уобичајено се утврђују:

- ▶ орална кандидијаза и тешкоће у гутању, које упућују и на езофагеалну кандидијазу;
- ▶ незацјељење гениталне или аналне улцерације, које упућује на херпес симплекс;
- ▶ повишена тјелесна температура, са кашљем, кратким дахом, што упућује на бактеријску пнеумонију, ТБ плућа или РСР.

4.4.4. Психосоцијална процјена

Истраживања упућују на то да 25%–50% PWID има нарушено ментално здравље. Зато иницијална евалуација треба да буде фокусирана на:

- ▶ било који извор нестабилности који може негативно утицати на реаговање на третман,

- ▶ депресију,
- ▶ друге психијатријске проблеме.

Социјални фактори, битни за процјену, укључују:

- ▶ социјалну стабилност, подршку породице и заједнице;
- ▶ бескућништво;
- ▶ финансијску сигурност;
- ▶ ухрањеност.

4.4.5. Менаџмент зависности од опијата

Менаџмент зависности од кључне је важности у њези PWID који живе са ХИВ-ом; ХИВ инфекција и зависност код исте особе нису изоловани проблеми; сваки од њих утиче на прогресију другог.

Лијечење зависности креће се у распону од потпуне апстиненције до обезбјеђивања сигурног инјектабилног хероина.

4.4.5.1. Супституциона терапија опијатима

Два су главна модалитета у третману опијатске зависности: фармакотерапијски и психолошки. Фармакотерапијски укључује:

- ▶ терапију одржавања агонистом, са метадоном или лево-алфа-ацетил-метадолом (ЛААМ);
- ▶ терапију одржавања са парцијалним агонистом, са сублингвалним бупренорфином или комбинацијом бупренорфина и налоксона.
- ▶ терапију одржавања са антагонистом, оралним налтрексоном.
- ▶ програме детоксикације

У Европи су најчешће доступне двије супституционе терапије опијатима: метадоном и бупренорфином. Високе дозе метадона (> 60 mg) и бупренорфина боље смањују ниво недопуштеног узимања опијата у поређењу са ниском дозом метадона (< 60 mg).

Важно је имати на уму сљедеће:

- ▶ Стабилизација зависности од опијата кроз супституциону терапију опијатима кључна је компонента успјешног ХИВ/АИДС третмана, укључујући и HAART.
- ▶ Супституциона терапија опијатима није свима доступна, те већина ХИВ позитивних PWID који се јављају на лијечење АРТ-ом још увијек узима хероин или друге дроге.
- ▶ Недоступност супституционе терапије опијатима не треба да спријечи PWID да се лијече АРТ-ом.
- ▶ Активно убризгавање дрога не треба да искључује HAART.

5. ИНТЕРАКЦИЈЕ АНТИРЕТРОВИРУСНИХ ЛИЈЕКОВА



5. ИНТЕРАКЦИЈЕ АНТИРЕТРОВИРУСНИХ ЛИЈЕКОВА

Лијечење ХИВ инфекције захтјеван је процес који, поред свих аспеката лијечења повезаних с човјеком, захтијева и темељно познавање интеракције међу лијековима и другим приправцима (храна или алтернативни медицински приправци). Особе које живе с ХИВ-ом врло често узимају лијекове за лијечење других здравствених стања или додатке прехрани с циљем јачања имунитета. Узимање два или више различитих припревака заједно може резултирати промјеном ефикасности или нуспојавама једног или више антиретровирусних (АРВ) лијекова, а неки приправци не смију се узимати у комбинацији с одређеним АРВ.

Фармакокинетичке интеракције између АРВ међусобно, као и других лијекова, честе су и могу довести до повећаног или смањеног учинка АРВ. Неријетко се може доћи до повећања токсичности или утицати на терапијски одговор неког лијека. При прописивању или промјени једног или више АРВ, клиничари морају узети у обзир потенцијал интеракција лијекова – како оних које утичу на АРВ, тако и лијекова за друга здравствена стања. Темељит увид у цјелокупну терапију у договору с клиничарем који прописује АРВ и клиничким фармакологом помоћи ће у дизајнирању режима АРВ лијечења који минимализира нежељене интеракције. Управљање интеракцијама укључује разумно, медицински оправдано и за пацијента повољно кориштење лијекова и других припревака с најмањим нивоом неугодности и штете по здравље пацијента. Препоруке за управљање одређеном интеракцијом с лијековима могу се разликовати зависно од тога започиње ли се нови АРВ код пацијента са стабилном терапијом пратећег здравственог стања или се нови лијек за пратећу болест тек уводи, уз постојећи стабилни режим АРВ-а. Величину и значај интеракција тешко је предвидјети када се истовремено прописује неколико лијекова с конкурентним метаболичким путевима. Зато је потребно постепено уводити лијечење, појединачно или у групама за које имамо поуздане доказе или сазнања о подношљивости. Када је потребно прописати лијекове који дјелују међусобно, клиничари би требало да буду опрезни у праћењу терапијске ефикасности и/или токсичности повезане с концентрацијом.

Фармакокинетичке интеракције могу се појавити током апсорпције, метаболизма или елиминације АРВ и/или других лијекова. Најчешћи примјери интеракција изабране АРВ доступне у Босни и Херцеговини јесу снижавање концентрације биктегравира, долутегравира и ралтегравира истовременом примјеном с поливалентним катионима попут Са, Mg, Al, Fe и Zn, а повишена желучана киселост смањује апсорпцију рилпивирина.

5.1 Фармакокинетичке интеракције које утичу на апсорпцију лијека


На опсег оралне апсорпције лијекова могу утицати сљедећи механизми:

- ▶ средства за смањење киселости, попут инхибитора протонске пумпе, антагониста H₂ или антацида, јер она могу смањити апсорпцију АРВ којима је за оптималну апсорпцију потребна киселост у желуцу (нпр. рилпивирин);
- ▶ производи који садрже поливалентне катионе, попут додатака прехрани, препарата жељеза или антацида који садрже алуминијум, калцијум или магнезијум, могу се везати за инхибиторе интегразе (INSTI) и смањити апсорпцију ових АРВ;
- ▶ лијекови који индукују или инхибирају ензим цитокром P450 (CYP), најчешће 3A4 или транспортер излива P-гликопротеина у цријевима могу смањити или поспјешити апсорпцију других лијекова.

5.2 Фармакокинетичке интеракције које утичу на метаболизам јетре

Два су главна ензимска система најчешће одговорна за клинички значајне интеракције с лијековима:

1. Ензимски систем CYP450 одговоран је за метаболизам многих лијекова, укључујући нуклеозидне инхибиторе реверзне транскриптазе (NNRTI), инхибиторе протеазе (PI), антагонист CCR5 (маравирок) и неке INSTI. CYP3A4 је најчешћи ензим одговоран



за метаболизам лијека, иако у метаболизам лијека може бити укључено више ензима. APB и попутни лијекови могу бити индуктори, инхибитори и/или супстрати ових ензима.

2. Ензим уридин дифосфат глукуронозилтрансфераза (UGT) 1A1 примарни је ензим одговоран за метаболизам INSTI ралтегавира. Лијекови који индукују или инхибирају ензим UGT могу утицати на фармакокинетику овог INSTI.

INSTI биктегавир и долутегавир имају мјешовите метаболичке путеве, укључујући и CYP3A4 и UGT1A1. Лијекови који индукују или инхибирају ове ензиме могу имати различит утицај на фармакокинетику оба ова INSTI.

5.3 Фармакокинетички појачивачи (бустери)

Појачавање фармакокинетице јесте терапијска стратегија која се користи за повећање изложености жељеном APB истовременом примјеном лијека који инхибира ензиме који метаболишу жељени APB. Тренутно се као фармакокинетички појачивачи користе два лијека: ритонавир (RTV или /г) и кобицистат (Cobi). Оба су лијека снажни инхибитори ензима CYP3A4 па зато истовремена примјена с APB који се метаболишу путем CYP3A4 резултује већим ефектом примарног APB. Важно је да RTV и Cobi имају различите ефекте на друге ензиме и метаболизме CYP- или UGT-метаболизма. Сложени или непознати фармакокинетски механизми интеракција онемогућују екстраполацију интеракција РТВ лијекова с одређеним интеракцијама Cobi, попут интеракција с варфарином, фенитоином, вориконазолом, оралним контрацептивима и неким инхибиторима HMG-CoA редуктазе.

5.4 Остали механизми фармакокинетичких интеракција

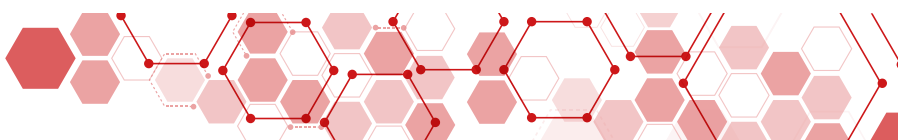
Сазнања о преносницима активних молекула лијекова у сталном су развоју, чиме се додатно појашњавању механизми интеракција APB с другим лијековима и приправцима. На примјер, DTG смањује бубрежни клиренс метформина инхибирајући преноснике органског катиона у бубрежним тубуларним ћелијама. Слични преносници помажу клиренс јетре, бубрега и жучи, а могу бити осјетљиви на интеракције с лијековима. APB и попутни лијекови могу бити индуктори, инхибитори и/или супстрати ових преносника активних молекула лијекова. Утицај преносника лијекова на интеракције лијекова је сложен, а клинички значај тих интеракција није посве разјашњен и зато се стално истражује. Зато је потребно континуирано истраживање и разумијевање путева преноса активне молекуле и клиничког значаја ових механизма интеракције.

5.5 Улога терапијског праћења лијекова у управљању интеракцијама лијекова

Терапијско праћење лијекова (TDM) може се проводити дозирањем одређених лијекова кориштењем измјерених концентрација APB или других лијекова како би се повећала вјероватноћа жељених терапијских и сигурносних резултата. Лијекове погодне за TDM карактерише познати однос изложености, одговора и терапијски опсег концентрација лијека. Терапијски опсег јесте распон концентрација утврђених клиничким испитивањима који су повезани с већом вјероватноћом постизања жељеног терапијског одговора и/или смањења учесталости нуспојава повезаних с лијеком. Одређивање концентрације појединог APB захтијева квалитетну лабораторију која може дати поуздане податке.

Када је потребно истовремено узимање APB и другог лијека, које ће вјероватно резултирати клинички важном интеракцијом, први је корак процијенити могу ли се користити друге, једнако ефикасне могућности лијечења како би се избјегла интеракција. Ако то није могуће, TDM може бити користан у процјени је ли потребно прилагођавање дозе.

Анализе концентрације лијекова за неке APB комерцијално су доступне. Међутим, извјештавање о резултатима може потрајати. При тумачењу резултата испитивања, клиничари би требало да узму у обзир поштовање постојеће терапије пацијента, вријеме посљедње дозе APB и вађења крви те вријеме које је протекло од заједничке примјене интеракције комбинације лијекова. Ако је потребно, приликом тумачења резултата и одлучивања које радње предузети, треба се обратити клиничком фармакологу који



познаје APB. Ако је потребно прилагођавање дозе, TDM се мора поновити након што лијек прилагођен дози досегне стабилно стање како би се осигурала терапијска концентрација кроз одговарајуће дозирање.

TDM подаци не смију се тумачити и користити издвојено, већ се морају узети у обзир заједно с осталим клиничким информацијама, укључујући виролошки одговор, знакове и симптоме токсичности на лијекове, како би се обезбиједила сигурна и дјелотворна терапија.

5.6 Интеракције хране и антиретровирусних лијекова

Особе које живе с ХИВ-ом посљедњих година све више пажње посвећују правилној и разноликој исхрани, желећи тиме да одрже здраву тјелесну масу и квалитетну апсорпцију APB и тако на нефармаколошки начин унаприједи своје здравље. Савремени прехранбени производи неријетко су богати појединим храњивим тварима и посједују појачиваче укуса и мириса, који могу остварити нежељене реакције с APB. Иако новије активне молекуле имају добар фармаколошки профил и немају пуно интеракција са састојцима хране, може бити потребно посавјетовати се с дијететичаром око правилне исхране током APB лијечења. У табели 1. приказани су начини исхране уз APB режиме доступне у Босни и Херцеговини.

Табела 1. APB и начин исхране

Редни број	Генеричко име	Скраћеница	Фабричко име	Начин исхране
1.	Абакавир	ABC	Ziagen	Уобичајен
2.	Абакавир + ламивудин	ABC/3TC	Kivexa	Уобичајен
3.	Биктегравир + тенофовир алафенамид + емтрицитабин	BIC/TAF/FTC	Biktarvy	Уобичајен
4.	Долутегравир	DTG	Tivicay	Боље узимати уз оброк
5.	Ефавиренц	EFV	Stocrin	Не узимати с масним јелом или два сата прије оброка
6.	Ламивудин	3TC	Zeffix	Уобичајен
7.	Лопинавир + ритонавир	LPV/r	Aluvia, Kaletra	Узимати уз оброк
8.	Невирапин	NVP	Viramune	Уобичајен
9.	Ралтегравир	RAL	Isentress	Уобичајен
10.	Рилпивирин + тенофовир дизопроксил фумарат + емтрицитабин	RPV/TDF/FTC	Eviplera	Узимати уз оброк
11.	Тенофовир дизопроксил фумарат + емтрицитабин	TDF/FTC	Truvada	Узимати уз оброк или послије
12.	Зидовудин	ZDV	Retrovir	Никакве, узимањем уз оброк смањује се мучнина
13.	Зидовудин + ламивудин	ZDV/3TC	Combivir	Никакве, узимањем уз оброк смањује се мучнина

У овом прегледу дате су препоруке само за оне APB који су одобрени и који се користе у Босни и Херцеговини. С обзиром на сталну динамику у истраживању интеракција у лијековима и стално обогаћивање тржишта бројним љековитим приправцима, упутно је да клиничар код сваког новог лијека или припрема провјери могуће интеракције. Бесплатни мрежни алат високог квалитета Универзитета у Ливерпулу из Уједињеног Краљевства доступан је на адреси <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>

Такође, Радна група у развоју клиничког водича није давала предност нити једној групи лијекова, сматрајући генеричке и оригинаторске лијекове једнако вриједним.



Литература

1. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Досупно на: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/drug-interactions-between-non-nucleoside-reverse-transcriptase>; Приступљено: 10. 7. 2021.
2. HIV Drug-Drug Interactions. Department of Health and Human Services. Досупно на: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/overview>; Приступљено: 21. 8. 2021.
3. HIV guidelines DHHS. Досупно на: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>; Приступљено: 10.7.2021.
4. HIV guidelines. clinicalinfo.hiv.gov. Досупно на: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/interactions-between-integrase-inhibitors-and-non-nucleoside>; Приступљено: 21. 8. 2021.
5. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Drug Interactions between protease inhibitors and other drugs. Department of Health and Human Services. Department of Health and Human Services. Досупно на: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/drug-interactions-between-protease-inhibitors-and-other-drugs>. Pristupljeno: 21. 8. 2021.
6. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Drug Interactions between integrase inhibitors and other drugs. Department of Health and Human Services. Досупно на: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arvinteractions-between-integrase-inhibitors-and-non-nucleoside>; Приступљено: 21. 8. 2021.
7. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Drug Interactions between NRTIs and other drugs. Department of Health and Human Services. Досупно на: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/drug-interactions-between-nucleoside-reverse-transcriptase>; Приступљено: 21. 8. 2021.
8. Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med.* 2001. 344(13):984-996.
9. Rathbun RC, Liedtke MD. Antiretroviral drug interactions: overview of interactions involving new and investigational agents and the role of therapeutic drug monitoring for management. *Pharmaceutics.* 2011;3(4):745-781.
10. Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, i sur. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009. 53(7):2852-2856.

6. ЛИЈЕЧЕЊЕ ОБОЉЕЛИХ СА КОИНФЕКЦИЈАМА



6. ЛИЈЕЧЕЊЕ ОБОЉЕЛИХ СА КОИНФЕКЦИЈАМА

Вирусни хепатитис представља упалу јетре коју узрокује вирус. У Босни и Херцеговини најчешћи узроци вирусног хепатитиса су вирус хепатитиса А, вирус хепатитиса Б и вирус хепатитиса Ц. Неки облици вирусног хепатитиса могу се добити на исти начин на који се може добити ХИВ – сексуалним контактом и дијелењем шприца, игала или друге опреме за убризгавање дроге.

Хепатитис Б вирус (ХБВ), хепатитис Д вирус (ХДВ), хепатитис Ц вирус (ХЦВ) и ХИВ имају врло сличне путеве преношења, али се сматра да је вирус хепатитиса Б око 100 пута инфективнији од ХИВ-а. Симултане инфекције тим вирусима обично доводе до израженије и прогресивније болести јетре, већа је учесталост цирозе, хепатоцелуларног карцинома (НСС) и смртност коинфициране особе. Стога је више вјероватно да је потребно и важно рано лијечење коинфицираних особа. Генерално, доминантан вирус одговоран је за болест јетре и треба идентификовати почетно лијечење циљано према том вирусу. Из ових разлога, према подацима Свјетске здравствене организације (СЗО), скоро 70% особа које живе са ХИВ-ом показале да имају позитивне маркере хепатитиса који указују на прошли или садашњи контакт са ХБВ-ом. Сретна околност је да ХБВ ипак показује мању учесталост у развоју цирозе јетре него хепатитис Ц. Наиме, сматра се да ће 5%–10% развити хронични хепатитис, а 30% хроничних активних хепатитиса Б у наредних 30 година прећи ће у цирозу јетре. Код отприлике једне четвртине обољелих од цирозе доћи ће до декомпензације у току наредних пет година, а настанак карцинома десит ће се код око 5%–10% пацијената.

Особе с ХИВ-ом имају повећан ризик од развоја хроничног вирусног хепатитиса и болести јетре. То значи да би истовремено могле имати коинфекцију или двије или више инфекција. Будући да људи могу на исти начин добити ХИВ и хепатитис Б, велик број одраслих особа којима пријети зараза ХИВ-ом такође је у опасности од хепатитиса Б.

Како је хепатитис Ц вирус који се преноси директним контактом с крвљу заражене особе, коинфекција ХИВ-ом и хепатитисом Ц честа је (62%–80%) међу PWID с ХИВ-ом. Иако је пренос путем инјекцијских дрога и даље најчешћи начин на који људи оболијевају од хепатитиса Ц, сексуални пренос важан је начин оболијевања код хомосексуалних и бисексуалних мушкараца. Хепатитис Ц један је од примарних узрока хроничне болести јетре у свијету, а оштећење јетре повезано с хепатитисом Ц брже напредује међу особама зараженим ХИВ-ом. Инфекција хепатитисом Ц такође може утицати на управљање ХИВ инфекцијом. Смјернице препоручују да се све особе с ХИВ-ом прегледају на хепатитис Ц и да се особе с повећаним ризиком подвргавају годишњем тестирању.

Особе с ХИВ-ом и хепатитисом Е


Особе с ХИВ-ом изложене су ризику од тешке болести узроковане инфекцијом хепатитисом А. Стога CDC и ACIP препоручују вакцинацију против хепатитиса А за ову популацију.

Будући да би се одговор на вакцину могао смањити код особа с ХИВ инфекцијом које су имуносупресивне, потребно је провести серолошко тестирање поствакцинације за све особе с ХИВ инфекцијом ≥ 1 мјесец након завршетка вакцинације против хепатитиса А. Свим људима с ХИВ инфекцијом који примају вакцину против хепатитиса А, без обзира на резултате серолошког тестирања након вакцинације, треба објаснити да вакцина можда неће пружити дугорочну заштиту против хепатитиса А. Стога ће можда бити потребно примити имунолошки глобулин (IG) након контакта са високим ризиком (нпр. сексуални контакт).

Код имунокомпромитованих особа серолошки одговор на вакцинацију против ХАВ може бити смањен. Код особа заражених ХИВ-ом, стопе сероконверзије крећу се од 52% до 94%.

Osobe s HIV-om i hepatitisom E

Клиничка презентација хроничне хепатитис Е вирусне (ХЕВ) инфекције углавном је описана у условима трансплантације органа, али је слична у другим имуносупресираним групама, укључујући пацијенте с хематолошким поремећајима, особе које живе с ХИВ-ом и пацијенте с реуматским поремећајима који примају јаку имуносупресију.



Међу болесницима с ХИВ инфекцијом, хронична ХЕВ инфекција углавном је описана код оних с бројем CD4 + Т-ћелија < 200/мм. У другим имуносупресираним групама нису утврђени предиктивни фактори за развој хроничне ХЕВ инфекције.

Сексуални пренос ХЕВ-а описан је код мушкараца који имају сексуалне односе с мушкарцима, али у другом истраживању кохорте болесника с ХИВ-ом нису пронађени докази о сексуалном преносу.

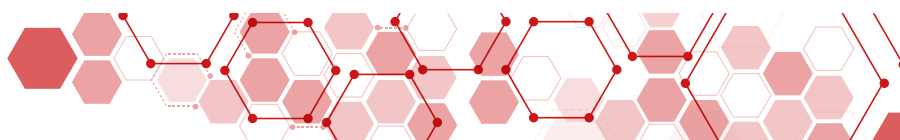
Лијечење хроничне инфекције ХЕВ-ом код нетрансплантираних имуносупресивних болесника, тј. пацијената с хематолошким поремећајима или ХИВ-ом, документовано је у неколико случајева и малим серијама. Пегилирани интерферон- α , рибавирин или њихова комбинација били су ефикасни у лијечењу ХЕВ инфекције код болесника с хематолошким поремећајима и оних с ХИВ-ом. Камар и сарадници извјештавају о учинку пегилираног интерферона- α -2а код три пацијента с трансплантираном јетром који су имали хроничну, активну ХЕВ инфекцију. Три пацијента су примала тромјесечни режим пегилирани интерферон 135 μ g/недјељно након што су дали информисани пристанак.

Особе с ХИВ-ом и хепатитисом Б

Вирус хепатитиса Б и ХИВ јесу вируси који се преносе првенствено сексуалним контактом и употребом инјекција. Хепатитис Б шири се када крв, сјеме или друге тјелесне течности особе заражене вирусом уђу у тијело особе која није заражена. То се може догодити сексуалним контактом; дијељењем игала, шприца или друге опреме за убризгавање лијекова; или од мајке на бебу при рођењу. Немају сви људи који су тек заражени ХБВ-ом симптоме, али они могу укључивати умор, лош апетит, болове у трбуху, мучнину и жутицу. За многе људе хепатитис Б је краткотрајна болест. За друге то може постати дуготрајна, хронична инфекција која може довести до озбиљних, чак и по живот опасних здравствених проблема, попут цирозе или рака јетре. Ризик од хроничне инфекције повезан је са добом стицања инфекције: око 90% новорођенчади с хепатитисом Б даље развија хроничну инфекцију, док само 2%–6% људи који се заразе хепатитисом Б у одраслој доби постају хронично заражени. Због ових заједничких начина преноса, висок удио одраслих особа којима пријети зараза ХИВ-ом такође је у опасности од инфекције ХБВ-ом. Особе с ХИВ-ом које се заразе ХБВ-ом изложене су повећаном ризику од касних компликација у смислу цирозе јетре и карцинома јетре. Најбољи начин за превенцију хепатитиса Б јесте вакцинација. Процењује се да 5%–15% од 34 милиона ХИВ заражених особа у свијету имају коинфекцију хроничног хепатитиса Б, а посебно у Југоисточној Азији и супсахарској Африци.

Поставља се, наравно, питање међусобног утицаја ова два вируса, тј. да ли и на који начин доводе до погоршања друге болести, односно инфекције. Доказана је бржа прогресија хроничног ХБВ према цирози и/или хепатоцелуларном карциному уколико се ради о ХБВ/ХИВ коинфицираним пацијентима него ако се ради само о ХБВ инфекцији. У неким кохортним истраживањима нађено је да је смртност усљед оштећења јетре 2–3 пута већа код ХИВ/ХБВ коинфекције него оних са моноинфекцијом ХИВ-ом. Такође, ХИВ може мијењати и акутни ток ХБВ инфекције, са мањом појавом иктеричног синдрома, и мањим процентом спонтаног уклањања ХБВ из организма. Особе са коинфекцијом имају више нивое ХБВ DNA, нижи проценат особађања од HBeAg, као и ниже серумске нивое трансаминаза.

Како би спријечио инфекцију ХБВ-ом код особа с ХИВ-ом, АСIP препоручује универзалну вакцину против хепатитиса Б за све осјетљиве особе заражене ХИВ-ом. Прва доза вакцине може се примијенити одмах након узимања крви за предвакцинацијско серолошко испитивање, без обзира на број CD4 + лимфоцита. Да би се потврдио адекватан имунолошки одговор, потребно је провести серолошка испитивања титра заштитних антибијела на површински антиген хепатитиса Б након вакцинације, 1–2 мјесеца након завршетка вакцинације против хепатитиса Б. Особе с ХИВ-ом које имају позитиван тест на ХБВ требало би да примају ХИВ антивирусне лијекове с активношћу против ХБВ-а (нпр. тенофовир и ентекавир).



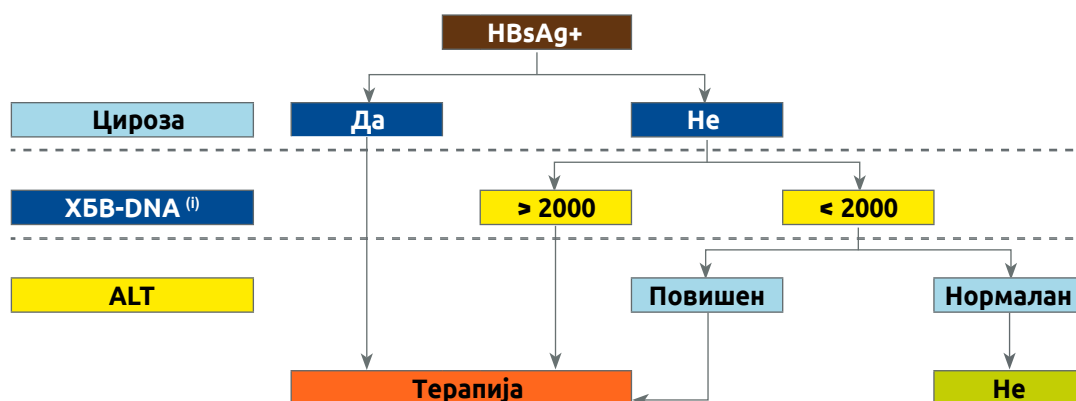
6.1 Дијагноза ХБВ/ХИВ коинфекције

Правило је да се све ХИВ позитивне особе тестирају на присуство HbsAg. Ако су HbsAg негативни, требало би у сљедећем кораку тестирати на присуство HbcAb и HbsAb да бисмо могли процијенити контролу раније инфекције или вакцинацију. С обзиром на то да ХБВ DNA може остати неограничено дуго у организму, уколико постоји присуство HbcAb, може доћи до реактивације вируса, чак и поред присуства HbsAb уколико се развије озбиљнија имunosупресија услед присуства ХИВ-а. Шта може изазвати изолована HbcAb, чак и у одсуству HbsAg или HbsAb:

1. Окултну виремију: ХБВ виремија може се доказати код 4%–88% особа које су HbcAb позитивне. Клинички значај ове окултне виремије није познат, али ипак морамо узети у обзир да чак и ниска виремија може довести до оштећења јетре и настанка обољења јетре. Из овога разлога неки експерти сматрају да и ове пацијенте треба третирати као пацијенте са хроничном ХБВ инфекцијом.
2. Слаб HbsAb одговор: Губитак антителијела може се јавити временом, а посебно ако пацијент има ослабљен имунолошки систем. Међутим, ови пацијенти могу одговорити позитивно на бустер вакцину. Треба завршити комплетну вакцинацију са три дозе.
3. Присуство изолованог резултата anti-HBc теста обично значи инфекцију ХБВ-ом у прошлости с накнадним губитком anti-HBs и јавља се код 7% до 19% болесника с ХИВ-ом. Клинички значај изолованог anti-HBc није познат, али код особа с ХИВ инфекцијом може указивати на хроничну или, вјероватније, пребољелу инфекцију ХБВ-ом. У земљи с ниском преваленцијом, попут Сједињених Држава, изоловани anti-HBc такође може представљати лажно позитиван резултат.

Напомена: Слика Алгоритам 1. преузета је из „EACS Guidelines“, version 6.1, November 2012

Алгоритам 1. Процјена терапијских индикација за ХБВ инфекцију код ХИВ позитивних особа




ⁱ = IU/mL

Напомена: Код пацијената са значајном хроничном фиброзом јетре (F2–F3), ХБВ лијечење може се разматрати чак и када је серумски ХБВ/DNA испод 2000 IU/ml, а јетрини ензими нису повишени.

6.2 Лијечење ХБВ/ХИВ коинфекције

Потребно је сваком обољелом савјетовати хигијенско-дијететски режим (некориштење алкохола, дијета, мировање, поштеда од тежих физичких напора), те пажљиво испитати стање обје инфекције (анамнеза, клинички преглед, број CD4 ћелија и viral load, хепатитис маркери, трансуијентна еластографија – FibroScan, те уколико је индиковано, и биопсија јетре). Уколико лекар закључи да је потребно лијечити обољење/обољења, могу постојати различите могућности.



Код особа са ХИВ/ХБВ коинфекцијом треба примијенити пуни АРТ, али у лијечењу се морају примијенити најмање два лијека која дјелују и на ХБВ. Лијекови који имају потенцијал да дјелују на оба вируса су FTC, ЗТС и TDF.

Према препорукама (Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013) ажурираним 2015. године, код ХБВ/ХИВ коинфицираних појединаца треба започети АРТ код свих оних с доказима о тешким хроничним болестима јетре, без обзира на број CD4 ћелија, и свих оних с бројем CD4 ≤ 500 ћел./mm³, без обзира на фазу болести јетре.

Посљедње европске и америчке смјернице из 2017/2018. године о лијечењу ХИВ-ом заражених пацијената препоручују почетак АРТ-а код пацијената који су заражени ХИВ-ом/ХБВ-ом, без обзира на број CD4 ћелија због повећаног ризика од прогресије фиброзе, цирозе и ХЦЦ-а. Све особе с ХИВ/ХБВ коинфекцијом требало би да примају АРТ, укључујући тенофовир дизопроксил fumarат (TDF) или тенофовир алафенамид (TAF), који имају антивирусно дјеловање против ХИВ-а и ХБВ-а. Треба избјегавати заустављање АРТ-а који садржи TDF или TAF код особа с ХИВ/ХБВ коинфекцијом због високог ризика од тешких компликација декомпензације јетре, након реактивног хепатитиса ХБВ. Токсичност лијекова (бубрези, густина костију, јетра) треба пажљиво пратити током АРТ-а. ETV представља алтернативу лијечењу ХБВ, без значајнијег дјеловања на вирус ХИВ. Постоје ограничени подаци о примјени TAF код болесника с ХИВ-ом/ХБВ-ом. Особе с цирозом јетре и ниским CD4 лимфоцитима захтијевају пажљив надзор у првим мјесецима након почетка АРТ-а како се не би превидио синдром имунолошке реконституције и накнадна декомпензација јетре због активације болести, која је праћена повишеном активношћу аминотрансфераза.

Будући да TDF, TAF и ETV монотерапија може узроковати мутације резистенције на ХИВ, сви HbsAg позитивни болесници треба да буду тестирани на ХИВ прије него што се ови лијекови почну користити у лијечењу ХБВ инфекције.

Сви ХИВ позитивни болесници с ХБВ инфекцијом треба да започну антиретровирусну терапију (АРТ) независно од нивоа CD4 ћелија. Пацијенте заражене ХИВ-ом/ХБВ-ом треба лијечити режимом АРТ-а заснованим на TDF-у или TAF-у (EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection European Association for the Study of the Liver).

Насупрот томе, изгледа да присуство ХБВ-а не утиче на прогресију тока ХИВ инфекције. Ипак су описане и неке компликације јетре које могу довести до ремисије ХБВ инфекције. Прекид двоструко активне АРТ терапије или токсичност АРТ медикамената може утицати на лијечење ХИВ инфекције ако постоји коинфекција ХБВ-ом. То може изазвати сљедеће посљедице:

1. FTC, ЗТС и TDF јесу лијекови који имају двоструку активност и према ХИВ-у и према ХБВ-у. Прекид лијечења овим лијековима може довести до озбиљних хепатоцелуларних оштећења, што опет доводи до реактивирања ХБВ-а.
2. Ентекавир има и дејство на ХИВ (мада знатно мање од TDF-а), али његова употреба за лијечење ХБВ-а, без АРТ-а, код особа са ХИВ коинфекцијом, може довести до селекције мутација M184V, коју дијели са FTC и ЗТС. Зато се ентекавир смије користити само уз пуни АРВ режим лијечења код ХИВ/ХБВ коинфекције.
3. ЗТС резистенција развија се након четири године код 90% особа које примају ЗТС као једини лијек за ХБВ инфекцију.

Тенофовир је основа препорученог лијечења. Третман треба да садржави тенофовир/ламивудин, емтрицитабин/тенофовир или (под условом да нема контраиндикација за тенофовир), заједно с трећим лијеком, ефавиренцом, како би се спријечио избор ХИВ резистентних мутаната. Тенофовир је доступан заједно формулисан с ламивудином или емтрицитабином и ефавиренцом. Ова стратегија лијечења постигла је високе стопе сузбијања ХБВ DNA (90%), губитка HBeAg (46%) и губитка HbsAg (12%) код HBeAg

позитивних болесника након пет година лијечења, без доказа о резистенцији. Смањена је прогресија у цирозу, без значајне разлике у одговору на оне са ХИВ коинфекцијом или без ње. До данас није описан случај вирусне резистенције на тенофовир *in vivo*. Иако је ризик од развоја цирозе занемарљив код ХБВ/ХИВ коинфицираних особа на дугорочној терапији тенофовира с емтрицитабином или ламивудином, ризик од НСС и даље постоји, али је низак.

Код особа код којих се тенофовир не може давати услед реналне инсуфицијенције или неке друге нетолеранције може се примијенити ентекавир (као друга линија режима) уз прилагођавање дозе реналној функцији, мада је његово дејство на ХИВ слабије.

Табела 1. Препоруке за прву линију АРТ режима за одрасле, адолесценте, труднице и дојиље и дјецу, укључујући и особе с ХБВ/ХИВ коинфекцијом

Прва линија АРТ-а	Преферирани режими прве линије	Алтернативни режими прве линије ^{а, б}
Одрасли и адолесценти (укључујући труднице и дојиље те одрасле са ТБ коинфекцијом и ХБВ коинфекцијом)	<i>TDF + 3TC (или FTC) + EFV као фиксна комбинација (Чврста препорука, докази умјереног квалитета)</i>	<i>AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (или FTC) + NVP (Чврста препорука, докази умјереног квалитета)</i>
Дјеца ≥ 3 год.	<i>ABC + 3TC + EFV</i>	<i>ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (или FTC) + EFV TDF + 3TC (или FTC) + NVP</i>
Дјеца < 3 год.	<i>ABC (или AZT) + 3TC + LPV/r</i>	<i>ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + NVP</i>

3TC – ламивудин, ABC – абакавир, ATV – атазанавир, AZT – зидовудин, d4T – ставудин, DRV – дарунавир, EFV – ефавиренц, FTC – емтрицитабин, LPV – лопинавир, NVP – невирапин, г – ритонавир, TDF – тенофовир

^а ABC или појачани PI (ATV/г, DRV/г, LPV/г) могу се користити у посебним околностима.

^б Државе треба да обуставе употребу d4T у режимима прве линије због његових добро познатих метаболичких токсичности (чврста препорука, докази умјереног квалитета). Код одраслих, кориштење d4T као опције у режиму прве линије треба обуставити и ограничити на специјалне случајеве у којима се други АРВ лијекови не могу користити те ограничити на најкраћи могући период уз непосредно праћење. Код дјеце, употреба d4T треба да буде ограничена на ситуације у којима се сумња на токсичност на AZT или је она потврђена, и недоступност ABC или TDF. Трајање терапије овим лијеком треба да буде ограничено на најкраћи могући период.

Код примјене АРТ-а често се примјећује повећање серумских трансминаза, које може бити резултат хепатотоксичног дјеловања лијекова, природног тока хепатитиса, али и имуног реконститутивног упалног одговора (ИРУО, енгл. IRIS). Какав је практични значај овог повећања не зна се са сигурношћу јер и са настављањем терапије може доћи до побољшања тока болести и смањења трансминаза.

Ипак, неки аутори препоручују да се прекине лијечење овим АРТ лијековима ако се трансминазе (ALT) повисе за 5–10 пута изнад највиших нормалних вриједности.

Уз све раније наведено, повишење вриједности трансминаза може бити и знак сероконверзије HBeAg, те прије прекидања ових лијекова треба неизоставно процијенити стање HBeAg.

Све ХИВ позитивне особе које су HbsAg или HbsAb негативне, или немају окултну виремију, требало би обавезно да се вакцинишу.

Праћење обољелог

Код ХБВ/ХИВ коинфекције неопходне су честе контроле. За обољеле који су на АРТ режиму са PI, или NNRTI, а то су практично сви, потребно је пратити нивое серумских аминотрансфераза сваки мјесец прва три мјесеца терапије, а потом свака три мјесеца да би се открила хепатотоксичност везана за лијекове. Број CD4 ћелија треба пратити сваких 3–6 мјесеци, а ниво ХИВ DNA у плазми сваких 6–12 мјесеци.

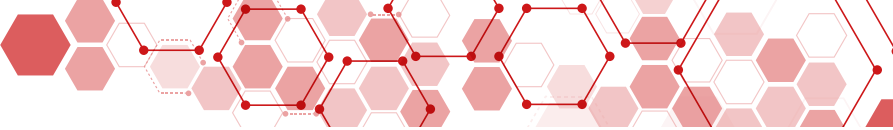
У закључку

- ▷ Прије почетка антиретровирусне терапије (АРТ), сви пацијенти који имају позитиван тест на површински антиген хепатитиса Б (HbsAg) треба да буду тестирани на DNA вируса хепатитиса Б (ХБВ) помоћу квантитативног испитивања, како би се утврдио ниво репликације ХБВ.
- ▷ Будући да емтрицитабин (FTC), ламивудин (ЗТС), тенофовирдизопроксил фумарат (TDF) и тенофовир алафенамид (TAF) дјелују и против ХИВ-а и против ХБВ-а, АРТ режим за пацијенте с ХИВ-ом и ХБВ-ом требало би да укључује TAF или TDF, плус ЗТС или FTC као нуклеозидни инхибитор реверзне транскриптазе (NRTI).
- ▷ Ако се TDF или TAF не могу сигурно користити, алтернативна препоручена терапија ХБВ-а јесте ентекавир, уз потпуно супресивни режим АРВ-а.
- ▷ Ентекавир дјелује против ХИВ-а; његова примјена за лијечење ХБВ-а без АРТ-а код болесника с двоструком инфекцијом може резултовати одабиром мутације M184V која на ЗТС и FTC даје ХИВ резистенцију. Стога се ентекавир мора користити уз потпуно супресивни режим АРВ-а када се даје пацијентима с ХБВ/ХИВ коинфекцијом.
- ▷ Монотерапија пегинтерфероном алфа такође се може размотрити код одређених пацијената.
- ▷ Остали режими лијечења ХБВ-а, укључујући адефовир сам или у комбинацији с ЗТС или FTC и телбивудином, не препоручују се пацијентима с ХБВ/ХИВ коинфекцијом.
- ▷ Престанак узимања средстава с анти-ХБВ активношћу може проузроковати озбиљна хепатоцелуларна оштећења која произлазе из реактивације ХБВ-а; пацијенте треба савјетовати да не смију престати да узимају ове лијекове и пажљиво их пратити током прекида лијечења ХБВ-а.
- ▷ Ако АРТ треба модификовати због вирусолошког затајења ХИВ-а, а пацијент има адекватну супресију ХБВ-а, АРВ лијекове активне против ХБВ-а треба наставити давати за лијечење ХБВ-а у комбинацији с другим прикладним АРВ агентима за постизање супресије ХИВ-а.
- ▷ Реактивација ХБВ-а уочена је код особа с ХБВ инфекцијом током лијечења ХЦВ-а без интерферона. Из тог разлога, сви пацијенти који започињу терапију ХЦВ-а треба да буду тестирани на ХБВ. Особе с ХЦВ/ХИВ коинфекцијом и активном ХБВ инфекцијом (утврђеном позитивним тестом HbsAg) требало би да примају АРТ који укључује два средства с анти-ХБВ активношћу прије започињања терапије ХЦВ-а.

6.3 Особе с ХИВ-ом и хепатитисом Ц

Већина људи који оболе од хепатитиса Ц развију дуготрајну (хроничну) инфекцију. Хепатитис Ц један је од примарних узрока хроничне болести јетре у свијету, а оштећење јетре повезано с хепатитисом Ц брже напредује код особа које истовремено имају ХИВ. Многи људи који имају хепатитис Ц не знају да су заражени и немају симптоме нити се осјећају болесно. Ако се не лијечи, хронични хепатитис Ц може узроковати озбиљне здравствене проблеме, укључујући оштећење јетре, цирозу, рак јетре, па чак и смрт. Најчешћи начин трансмисије ХЦВ инфекције јесте заједничком употребом шприца, игала или друге опреме за инјекције. Многи људи који убризгавају дрогу (PWID) и имају ХИВ такође имају хепатитис Ц. Рјеђе се шири сексуалним контактом. Сексуални пренос хепатитиса Б догађа се чешће него такав пренос хепатитиса Ц.

Преваленција коинфекције ХЦВ/ХИВ знатно се разликује зависно од ризичне групе – нпр. мушкарци који имају сексуалне односе с мушкарцима (MSM), високоризични



хетеросексуалци и људи који убризгавају дрогу. Коинфекција ХИВ-ом и ХЦВ-ом честа је (62%–80%) међу корисницима инјекцијских дрога који имају ХИВ. Иако је пренос путем инјекције дрога и даље најчешћи начин добијања ХЦВ-а у Сједињеним Америчким Државама, сексуални пренос важан је начин међу MSM, укључујући оне који имају незаштићене аналне односе или користе сексуалне играчке. ХЦВ инфекција такође може утицати на управљање ХИВ инфекцијом. Америчко удружење за проучавање болести јетре (AASLD) и Америчко друштво за заразне болести (IDSA) такође препоручују да се људима који су заражени ХИВ-ом и ХЦВ-ом пружи терапија антивирусним лијековима, и то директно дјелујућим антивирусним лијековима за лијечење њихове ХЦВ инфекције.

Према подацима СЗО, данас у свијету живи око 71 милион особа које су хронични носиоци ХЦВ-а. Ако посматрамо европску регију, преваленца ХЦВ инфекције међу особама које живе са ХИВ-ом је у просјеку 40%, али у урбаним срединама досеже и 50%–90%. У БиХ, у популацији PWID, нажалост, и даље је у високом проценту присутна пракса дијелења прибора за инјектирање. Број особа код којих је идентификован овај пут преношења ХИВ-а показује тенденцију опадања са 14% на 8% у БиХ, али је и даље присутна висока преваленца ХЦВ-а. Посљедња истраживања ризичних понашања међу PWID, које је провео УНИЦЕФ, показују преваленцу ХЦВ инфекције унутар ове популације у урбаним срединама која се креће од 19% до 46%. Ово је забрињавајући податак ако узмемо у обзир чињеницу да су студије дуготрајног праћења особа са хроничним хепатитисом Ц показале да се код 2%–20% развија цироза јетре унутар 20 година. Овај проценат још се увећава уколико је удружен са другим факторима ризика, као што су алкохолизам или ХИВ инфекција или убризгавање дрога, а увећава се и са старашћу особе. У метаанализама се показало да се у случају коинфекције са ХИВ-ом ризик развијања цирозе утростручује, а даље расте обрнуто пропорционално броју CD4 ћелија. Узимајући у обзир раније поменути чињеницу да већина АРТ има и хепатотоксично дејство, то додатно усложњава лијечење ХИВ инфекције и доприноси слабијим ефектима ових лијекова. Прогноза за ову коинфекцију је знатно лошија у односу на све друге и повезана је са већом смртношћу и ризиком напредовања ХЦВ оштећења јетре код особа које су ХИВ позитивне. Велика опсервацијска кохортна студија о токсичности специфичних АРТ режима није показала знатне разлике, мада се увијек мора водити рачуна о интеракцијама. Тако нпр. рибавирин има важне фармаколошке интеракције са АВС, АЗТ, АТВ, d4Т и ddI, који повећавају токсичност ако се користе истовремено. Нове студије су показале да је одрживи вирусолошки одговор на ХЦВ терапију идентичан код особа коинфицираних вирусом ХИВ-а као и када се ради о моноинфекцији ХЦВ-ом.

Процјена стања

Све особе које живе са ХИВ-ом треба тестирати на присуство ХЦВ-а. Ако је тест негативан, треба га понављати барем једном годишње. Особама које су серопозитивне на ХЦВ треба обавезно урадити ХЦВ RNA квалитативно и квантитативно да би се утврдило постојање акутне инфекције.

Сваком обољелом од ХЦВ/ХИВ коинфекције треба, слично ХБВ/ХИВ коинфекцији, савјетовати хигијенско-дијететски режим (некористиће алкохола, дијета, мировање, процјена маркера ХБВ-а) те, по потреби, савјетовати и провести имунизацију на хепатитис А и Б. Лијечење ХЦВ инфекције према строго утврђеним критеријумима доступно је у БиХ, без обзира на то да ли се ради о самосталном обољењу или коинфекцији са ХИВ-ом. Наравно, мора се провести комплетна процјена стања ХЦВ инфекције. Поред комплетног прегледа и процјене свих лабораторијских параметара, а нарочито процјене PCR методом ХЦВ RNA, такође треба урадити и генотипизацију. Ово је важно посебно ако се терапија проводи антивирусним лијековима који нису пангенотипски. Потребно је урадити транзијентну еластографију, а понекад је неопходна биопсија јетре да би се утврдило постојање bridging некрозе или порталне фиброзе.

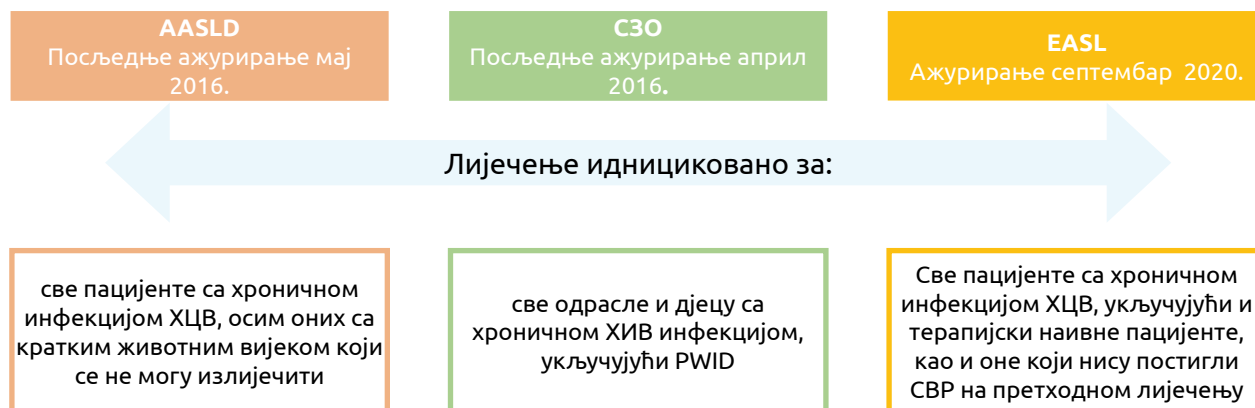
6.4 Лијечење ХЦВ/ХИВ коинфекције

СЗО у смјерницама лијечења ХЦВ инфекције од 2018. препоручује за особе старије од 12 година лијечење директно дјелујућим антивирусним лијековима (енгл. Direct-Acting Antivi-

gal Medications – DAA) за све генотипове, који су се показали ефикаснијим (могу излјечити већину особа – 95% – с инфекцијом ХЦВ-ом), трајање лијечења њиховом употребом је скраћено (обично 8–16 седмица, зависно од оштећења јетре односно налаза цирозе) и имају мање нуспојава, али им је цијена висока те нису свима доступни.

Иако је доступност лијечења побољшана, има још простора напредак. Процјењује се да је у 2017. години, од 71 милион људи у свијету који живе с хепатитисом Ц, њих 19% (13,1 милион) знало за дијагнозу, а од оних који су имали дијагнозу хроничног хепатитиса Ц, њих око 5 милиона било је обухваћено лијечењем DAA лијековима.

Међународни водичи – лијечење за све



У посљедњих неколико година дошло је до великих промјена на пољу лијечења хепатитиса Ц, а с тим и коинфекције ХЦВ/ХИВ. Наиме, дошло је до увођења нових лијекова – директно дјелујућих антивирусних лијекова. Вријеме трајања лијечења знатно се смањило, клиничка обрада прије увођења антивирусне терапије је једноставнија, мање је искључујућих фактора за увођење антивирусне терапије, мониторинг терапије не само што је краћи, него је и једноставнији, лијечење је за пацијента комфорније, ефикасније и сигурније, са врло ријетким нежељеним догађајима.

Ово су разлози зашто су DAA готово потпуно потиснули ранију терапијску опцију, која препоручује лијечење хепатитиса Ц пегинтерфероном (пегилирани интерферон алфа 2а или алфа 2б) и рибавирином. Неки од ранијих терапијских модалитета, као што су ХЦВ NS3/4А инхибитор протеазе боцепревивр или телапревивр данас су прошлост.

Према посљедњим смјерницама лијечења већине земаља у Европи (табела 2), хронично заражени лијече се антивирусним лијековима с директним дјеловањем (DAA). Међутим, код неких случајева лијечење се проводи комбинацијом пегилираног интерферона и рибавирина.

Табела 2. Индикације за лијечење хроничног хепатитиса Ц у 2019. години: кога и када лијечити?

Лијечење је индиковано:

- сви нелијечени и лијечени пацијенти с компензованом или декомпензованом болести јетре

Предност у лијечењу имају:

- пацијенти са значајном фиброзом (F3 по Метавиру) или цирозом (F4), укључујући декомпензовану цирозу;
- пацијенти с ХБВ или ХИВ коинфекцијом;
- пацијенти с индикацијом за трансплантацију јетре;
- пацијенти с повратном ХЦВ инфекцијом након трансплантације јетре;
- пацијенти с ХЦВ инфекцијом прије и након трансплантације солидних органа;
- пацијенти с клинички значајним екстрахепаталним манифестацијама инфекције.

Лијечење се може одгодити:

- пацијенти с благом фиброзом јетре (F0-F1 по Метавиру) или без ње, и без екстрахепаталних манифестација

Лијечење се не препоручује:

- пацијенти с очекиваним ограниченим животним вијеком због другог коморбидитета

Табела 3: Одобрени лијекови за лијечење ХЦВ-а у Европској унији 2019. године

Лијек	Облик	Дневно дозирање
Рибавирин*	200 mg капсуле	2,0,3 капсуле (тјел. тежина < 75 kg) 3,0,3 капсуле (тјел. тежина > 75 kg)
Софосбувир	400 mg таблете	1 таблета
Воксилапревир	100 mg у комбинацији са 400 mg софосбувира + 100 mg велпатасвира	1 таблета
Даклатасвир	30 или 60 mg таблете	1 таблета
Софосбувир/ ледипасвир	400 mg софосбувир + 90 mg ледипасвир таблете	1 таблета
Паритапревир / омбитасвир/ ритонавир	75 mg паритапревир + 12,5 mg омбитасвир + 50 mg ритонавир таблете	2 таблете
Дасабувир	250 mg таблете	1,0,1 таблета
Гразопревир / елбасвир	100 mg гразопревир + 50 mg елбасвир таблете	1 таблета
Софосбувир/ велпатасвир	400 mg софосбувир + 100 mg велпатасвир таблете	1 таблета
Глекапревир/ пибрентасвир	100 mg глекапревир + 40 mg пибрентасвир	3 таблете

* Као додаток комбинацијама директно дјелујућих антивирусних лијекова код декомпензоване цирозе

Исти режими лијечења без IFN-а, без рибавирина, требало би да се користе код болесника који су заражени ХИВ-ом, као и код болесника без ХИВ инфекције, јер су вирусолошки резултати терапије идентични. Код болесника заражених ХИВ-ом потребно је извршити измјене лијечења или прилагођавања дозе у случају интеракција с антиретровирусним лијековима.

Протоколи за примјену појединих комбинација лијекова

Софосбувир и ледипасвир

Комбинација софосбувира (400 mg) и ледипасвира (90 mg) у једној таблети примијењеној једном дневно кроз 12 недјеља. Терапија се не препоручује за претходно лијечене пацијенте с генотипом 1а.

Гразопревир и елбасвир

Комбинација гразопревира (100 mg дневно) и елбасвира (50 mg дневно) у једној таблети примијењеној једном дневно кроз 12 недјеља. Терапија се не препоручује за пацијенте с генотиповима 1а и 4 уколико имају вирусну ХЦВ RNA > 800.000 IU/ml

Софосбувир и велпатасвир

Комбинација софосбувира (400 мг дневно) и велпатасвира (100 мг дневно) у једној таблети примијењеној једном дневно кроз 12 недјеља. Пацијенти с компензованом цирозом лијече се комбинацијом софосбувира и велпатасвира, уз додатак рибавирина 12 недјеља (1000 или 1200 мг, зависно од тјелесне тежине, у подијељеним дозама). Лијечење без рибавирина долази у обзир уколико пацијент нема Y93X мутацију. Уколико пацијент не може узимати рибавирин, а доказано је присуство Y93X, лијечење траје 24 недјеље. Пацијенти с декомпензованом цирозом лијече се комбинацијом софосбувира и велпатасвира уз додатак рибавирина 12 недјеља (1000 или 1200 мг, зависно од тјелесне тежине, у подијељеним дозама), односно 24 недјеље уколико не могу узимати рибавирин.

Глекапревир и пибрентасвир

Комбинација глекапревира (100 мг дневно) и пибрентасвира (40 мг дневно) у једној таблети. Примјењује се у дози од три таблете (300 мг / 120 мг) једном дневно кроз осам недјеља за пацијенте без цирозе или 12 недјеља за пацијенте с компензованом цирозом. Код пацијената с генотипом 3 и компензованом цирозом који су претходно неуспјешно лијечени комбинацијом пегинтерферон + рибавирин / ± софосбувир, или комбинацијом софосбувир + рибавирин, лијечење траје 16 недјеља.

Софосбувир, велпатасвир и воксилапревир

Комбинација софосбувира (400 мг дневно), велпатасвира (100 мг дневно) и воксилапревира (100 мг дневно) у једној таблети примијењеној једном дневно кроз 12 недјеља за пацијенте без цирозе или с компензованом цирозом, укључујући све генотипове ХЦВ-а.

Терапија се не препоручује за болеснике с декомпензованом цирозом.

Процјена терапијске ефикасности

SVR (ХЦВ RNA) одређује се 12 недјеља по завршетку лијечења.

Праћење виремије (ХЦВ RNA) током примјене комбинација лијекова без интерферона:

Препоручује се одређивање ХЦВ RNA на завршетку лијечења (End-of-treatment response-ETR) те 12 недјеља након завршетка лијечења (Sustained virologic response – SVR 12).

Препоручује се употреба „real-time“ PCR теста који има доњу границу детекције ≤ 15 IU/ml серума.

Процјена стадијума фиброзе према налазу фиброеластографије:

F1 <7.0

F2 $\geq 7.0 < 9.5$

F3 ≥ 9.5

F4 ≥ 12.5

Показатељи цирозе (довољан један од показатеља):

1. Биопсија: F4 (Metavir) или F5/6 (Ishak)
2. Фибролеастографија $\geq 12,5$ kPa у два наврата
3. APRI ≥ 2 у најмање два наврата
4. Присутност порталне хипертензије (варикозитети или асцитес)

Код болесника који су заражени ХИВ-ом и ХЦВ-ом, софосбувир/велпатасвир може се давати с већином антиретровирусних лијекова. Изузеци су индукујући лијекови ефавиренц, етравирин и невирапин. Ефавиренц узрокује 50% смањења изложености велпатасвиру. Софосбувир/велпатасвир такође повећава изложеност тенофовиру инхибицијом Р-гр. То значи да ће пацијентима на режиму који садржи TDF бити потребно праћење бубрежних нежељених догађаја.

Код болесника који су заражени ХИВ-ом/ХЦВ-ом, софосбувир/велпатасвир/воксилапревир не препоручује се с индукујућим лијековима ефавиренцом, етравирином и невирапином и инхибиторима протеазе атазанавир/ритонавир и лопинавир/ритонавир. Потребан је опрез за дарунавир/ритонавир, дарунавир/кобицистат и атазанавир/кобицистат два пута дневно јер нема података. Ефавиренц узрокује смањење изложености велпатасвиру за 50%, а атазанавир четвороструко повећање изложености воксилапревиру. Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир такође повећава изложеност тенофовиру инхибицијом Р-гр. То значи да пацијенте на режиму који садржи TDF треба надзирати због нежељених бубрежних догађаја.

Код ХИВ-а/ХЦВ-а, глекапревир/пибрентасвир контраиндикуван је с режимима који садрже атазанавир и не препоручује се с другим инхибиторима ХИВ протеазе. Слично томе, индуковање нуклеозидних инхибитора реверзне транскриптазе ефавиренца, етравина и невирапина не препоручује се због очекиваног смањења изложености глекапревиру/пибрентасвиру у плазми. Сви други антиретровирусни лијекови могу се истовремено давати, укључујући кобицистат, када се користе с инхибитором интегразе елвитегравиром.

Интеракције с лијековима кључни су фактори у лијечењу пацијената заражених ХИВ-ом/ХЦВ-ом. Код лијечења ХИВ/ХЦВ посебну пажњу треба обратити на међу-интеракцију ових лијекова, већ и на интеракцију антивирусних лијекова са лијековима које пацијент узима у вези са другим акутним или хроничним обољењима

Значајно је познавати и интеракцију са лијековима из других група лијекова. Значајне податке можемо добити у бази података Liverpool HIV Interactions, <https://www.hiv-druginteractionslite.org>.

Табела 4. Интеракције лијекова између ХЦВ DAA и антиретровирусних лијекова

		SOF	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB	GZR/EBR
NRTI	Абакавир	◆	◆	◆	◆	◆
	Емтрицитабин	◆	◆	◆	◆	◆
	Ламивудин	◆	◆	◆	◆	◆
	Тенофовир дизопроксил фумарат	◆	■*	■*	◆	◆
	Тенофовир алафенамид	◆	◆	◆	◆	◆
NNRTI	Доравирин	◆	◆	◆	◆	◆
	Ефавиренц	◆	●	●	●	●
	Етравирин	◆	●	●	●	●
	Невирапин	◆	●	●	●	●
	Рилпивирин	◆	◆	◆	◆	◆
Инхибитори протеазе	Атазанавир/ритонавир	◆	◆*	●	●	●
	Атазанавир/кобицистат	◆	◆*	●	●	●
	Дарунавир/ритонавир	◆	◆*	■*	●	●
	Дарунавир/кобицистат	◆	◆*	◆*	●	●
	Лопинавир/ритонавир	◆	◆*	●	●	●
Инхибитори интегразе	Биктегравир / емтрицитабин / тенофовир алафенамид (TAF)	◆	◆	◆	◆	◆
	Каботегравир	◆	◆	◆	◆	◆
	Долутегравир	◆	◆	◆	◆	◆
	Елвитегравир / кобицистат / емтрицитабин / тенофовир дизопроксил фумарат (TDF)	◆	■*	■*	◆	●
	Елвитегравир / кобицистат / емтрицитабин / тенофовир алафенамид (TAF)	◆	◆	◆	◆	●
	Маравирок	◆	◆	◆	◆	◆
	Ралтегравир	◆	◆	◆	◆	◆

DAAs – антивирусни лијекови са директним дјеловањем, EBR – елбасвир, GLE – глекапревир, GZR – гразопревир, NNRTI - нуклеозидни инхибитор реверзне транскриптазе, NRTI - нуклеозидни инхибитор реверзне транскриптазе, PIB – пибрентасвир, SOF – софосбувир, VEL – велпатасвир, VOX – воксилапревир.

Легенда у боји

- ◆ Не очекује се клинички значајна интеракција.
- Потенцијална интеракција која може захтијевати прилагођавање дозе, промјену времена примјене или додатно праћење.
- Ови лијекови не смију се истовремено примјењивати

Биљешке:

Неки лијекови могу захтијевати прилагођавања дозе у зависности од функције јетре. Упутства за дозирање потражите на наљепници производа за поједине лијекове.

Симбол (зелени, јантарни, црвени) који се користи за рангирање клиничког значаја интеракције с лијековима заснива се на www.hep-druginteractions.org (Универзитет у Ливерпулу). За додатне интеракције лијекова и опсежнији распон лијекова, детаљне податке о фармакокинетичким интеракцијама и прилагођавања дозирања погледајте на гореспоменутом веб-мјесту.

* Познати или очекивани пораст концентрације тенофовира у режимима који садрже тенофовирдизопроксил фумарат. Опрез и често праћење бубрега.

Није пријављена ниједна интеракција лијек–лијек између софосбувира и APB лијекова.

Фиксна комбинација софосбувира и ледипасвира може се користити са свим антиретровирусима. Међутим, овај режим не треба користити са комбинацијом тенофовира/емтрицитабина са атазанавиром/ритонавиром, дарунавиром/ритонавиром, лопинавиром/ритонавиром или елвитегравиром/кобицистатом кад је год могуће, или се пак треба користити опрезно и уз чести ренални надзор.

Табела 5. Интеракције лијекова између ХЦВ DAA и илегалних/рекреацијских дрога

	SOF	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB	GZR/EBR
Амфетамин	◆	◆	◆	◆	◆
Канабис	◆	◆	◆	◆	◆
Кокаин	◆	◆	◆	◆	◆
Диаморфин	◆	◆	◆	◆	◆
Диазепам	◆	◆	◆	◆	◆
Фентанил	◆	◆	◆	■	■
Гама-хидроксибарбитурат	◆	◆	◆	■	■
Кетамин	◆	◆	◆	◆	◆
MDMA (екстази)	◆	◆	◆	◆	◆
Мефедрон	◆	◆	◆	◆	◆
Метадон	◆	◆	◆	◆	◆
Метамфетамин	◆	◆	◆	◆	◆
Окикодон	◆	◆	◆	■	■
Фенциклидин (PCP)	◆	◆	◆	◆	◆
Темазепам	◆	◆	◆	◆	◆

DAAs – антивирусни лијекови са директним дјеловањем, EBR – елбасвир, GLE – глекапревир, GZR – гразопревир, PIB – пибрентасвир, SOF – софосбувир, VEL – велпатасвир, VOX – воксилапревир.

Легенда у боји

- ◆ Не очекује се клинички значајна интеракција.
- Потенцијална интеракција која може захтијевати прилагођавање дозе, промјену времена примјене или додатно праћење.
- Ови лијекови не смију се истовремено примјењивати

Биљешке:

Неки лијекови могу захтијевати прилагођавања дозе у зависности од функције јетре. Упутства за дозирање потражите на наљепници производа за поједине лијекове.

Симбол (зелени, јантарни, црвени) који се користи за рангирање клиничког значаја интеракције с лијековима заснива се на www.hep-druginteractions.org (Универзитет у Ливерпулу). За додатне интеракције лијекова и опсежнији распон лијекова, детаљне податке о фармакокинетичким интеракцијама и прилагођавања дозирања погледајте на гореспоменутом веб-мјесту.

Табела 6. Интеракције лијекова између ХЦВ DAA и лијекова за снижавање липида

	SOF	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB	GZR/EBR
Аторвастатин	◆	■	●	●	■
Безафибрат	◆	◆	◆	◆	◆
Езетимиб	◆	◆	■	■	◆
Фенофибрат	◆	◆	◆	◆	◆
Флувастатин	◆	■	●	■	■
Гемфиброзил	◆	◆	◆	■	■
Ловастатин	◆	■	●	●	■
Питавастатин	◆	■	●	■	◆
Правастатин	◆	◆	■	■	◆
Росувастатин	◆	■	●	■	■
Симвастатин	◆	■	●	●	■

DAAс – антивирусни лијекови са директним дјеловањем, EBR – елбасвир, GLE – глекапревир, GZR – гразопревир, PIB – пибрентасвир, SOF – софосбувир, VEL – велпатасвир, VOX – воксилапревир.

Легенда у боји

- ◆ Не очекује се клинички значајна интеракција.
- Потенцијална интеракција која може захтијевати прилагођавање дозе, промјену времена примјене или додатно праћење.
- Ови лијекови не смију се истовремено примјењивати

Биљешке:

о Неки лијекови могу захтијевати прилагођавања дозе у зависности од функције јетре. Упутства за дозирање потражите на наљепници производа за поједине лијекове.

о Симбол (зелени, јантарни, црвени) који се користи за рангирање клиничког значаја интеракције с лијековима заснива се на www.hep-druginteractions.org (Универзитет у Ливерпулу). За додатне интеракције лијекова и опсежнији распон лијекова, детаљне податке о фармакокинетичким интеракцијама и прилагођавања дозирања погледајте на гореспоменутом веб-мјесту.

Табела 7. Интеракције лијекова између ХЦВ DAA и лијекова централног нервног система

		SOF	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB	GZR/EBR
Антидепресиви	Амитриптилин	♦	♦	♦	♦	♦
	Циталопрам	♦	♦	♦	♦	♦
	Дулоксетин	♦	♦	♦	♦	♦
	Есциталопрам	♦	♦	♦	♦	♦
	Флуоксетин	♦	♦	♦	♦	♦
	Пароксетин	♦	♦	♦	♦	♦
	Сертралин	♦	♦	♦	♦	♦
	Тразодон	♦	♦	♦	♦	♦
	Венлафаксин	♦	♦	♦	♦	♦
Антипсихотици	Амисулприд	♦	♦	♦	♦	♦
	Арипипразол	♦	♦	♦	■	■
	Хлорпромазин	♦	♦	♦	♦	♦
	Клозапин	♦	♦	♦	■	♦
	Флупентикол	♦	♦	♦	♦	♦
	Халоперидол	♦	♦	♦	♦	♦
	Оланзапин	♦	♦	♦	♦	♦
	Палиперидон	♦	♦	■	■	♦
	Кветиапин	♦	♦	♦	■	■
	Рисперидон	♦	♦	♦	♦	♦
	Зуклопентикол	♦	♦	♦	♦	♦

DAAs – антивирусни лијекови са директним дјеловањем, EBR – елбасвир, GLE – глекапревир, GZR – гразопревир, PIB – пибрентасвир, SOF – софосбувир, VEL – велпатасвир, VOX – воксилапревир.

Легенда у боји

- ♦ Не очекује се клинички значајна интеракција.
- Потенцијална интеракција која може захтијевати прилагођавање дозе, промјену времена примјене или додатно праћење.
- Ови лијекови не смију се истовремено примјењивати

Биљешке:

Неки лијекови могу захтијевати прилагођавања дозе у зависности од функције јетре. Упутства за дозирање потражите на наљепници производа за поједине лијекове.

Симбол (зелени, јантарни, црвени) који се користи за рангирање клиничког значаја интеракције с лијековима заснива се на www.hep-druginteractions.org (Универзитет у Ливерпулу). За додатне интеракције лијекова и опсежнији распон лијекова, детаљне податке о фармакокинетичким интеракцијама и прилагођавања дозирања погледајте на гореспоменутом веб-мјесту.

Табела 8. Интеракције лијекова између ХЦВ DAA и кардиоваскуларних лијекова

		SOF	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB	GZR/EBR
Антиаритмици	Амиодарон	●	●	●	■	■
	Дигоксин	◆	■	■	■	◆
	Вернакалант	◆	◆	◆	◆	◆
	Флекаинид	◆	◆	◆	◆	◆
Бета блокатори	Атенолол	◆	◆	◆	◆	◆
	Бисопролол	◆	◆	◆	◆	◆
	Карведилол	◆	■	■	■	◆
	Пропанолол	◆	◆	◆	◆	◆
Блокатори калцијумских канала	Амлодипин	◆	◆	◆	◆	◆
	Дилтиазем	◆	■	■	■	◆
	Нифедипин	◆	◆	◆	◆	◆
Лијекови за хипертензију и срчану инсуфицијенцију	Лосартан	◆	◆	◆	◆	◆
	Доксазосин	◆	◆	◆	◆	◆
	Еналаприл	◆	◆	■	■	◆

DAA – антивирусни лијекови са директним дјеловањем, EBR – елбасвир, GLE – глекапревир, GZR – гразопревир, PIB – пибрентасвир, SOF – софосбувир, VEL – велпатасвир, VOX – воксилепревир.

Легенда у боји

- ◆ Не очекује се клинички значајна интеракција.
- Потенцијална интеракција која може захтијевати прилагођавање дозе, промјену времена примјене или додатно праћење.
- Ови лијекови не смију се истовремено примјењивати

Биљешке:

Неки лијекови могу захтијевати прилагођавања дозе у зависности од функције јетре. Упутства за дозирање потражите на наљепници производа за поједине лијекове.

Симбол (зелени, јантарни, црвени) који се користи за рангирање клиничког значаја интеракције с лијековима заснива се на www.hep-druginteractions.org (Универзитет у Ливерпулу). За додатне интеракције лијекова и опсежнији распон лијекова, детаљне податке о фармакокинетичким интеракцијама и прилагођавања дозирања погледајте на гореспоменутом веб-мјесту.

Табела 9. Интеракције лијекова између ХЦВ DAA и имуносупресива

	SOF	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB	GZR/EBR
Азатиоприн	◆	◆	◆	◆	◆
Циклоспорин	◆	◆	●	■	●
Етанерцепт	◆	◆	◆	◆	◆
Микофенолат	◆	◆	◆	◆	◆
Сиролимус	◆	◆	■	■	■
Такролимус	◆	◆	■	■	■

DAA – антивирусни лијекови са директним дјеловањем, EBR – елбасвир, GLE – глекапревир, GZR – гразопревир, PIB – пибрентасвир, SOF – софосбувир, VEL – велпатасвир, VOX – воксилапревир.

Легенда у боји

- ◆ Не очекује се клинички значајна интеракција.
- Потенцијална интеракција која може захтијевати прилагођавање дозе, промјену времена примјене или додатно праћење.
- Ови лијекови не смију се истовремено примјењивати

Биљешке:

Неки лијекови могу захтијевати прилагођавања дозе у зависности од функције јетре. Упутства за дозирање потражите на наљепници производа за поједине лијекове.

Симбол (зелени, јантарни, црвени) који се користи за рангирање клиничког значаја интеракције с лијековима заснива се на www.hep-druginteractions.org (Универзитет у Ливерпулу). За додатне интеракције лијекова и опсежнији распон лијекова, детаљне податке о фармакокинетичким интеракцијама и прилагођавања дозирања погледајте на гореспоменутом веб-мјесту.

Табела 10. Интеракције лијекова између ХЦВ DAA и антитромбоцита и антикоагуланаса

	SOF	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB	GZR/EBR
Клопидогрел	◆	◆	◆	◆	◆
Дабигартан	◆	■	●	●	■
Тикагрелор	◆	■	■	■	■
Ривароксабан	◆	■	■	■	■
Апиксабан	◆	■	■	■	■
Едоксабан	◆	■	●	■	■
Варфарин	■	■	■	■	■

DAA – антивирусни лијекови са директним дјеловањем, EBR – елбасвир, GLE – глекапревир, GZR – гразопревир, PIB – пибрентасвир, SOF – софосбувир, VEL – велпатасвир, VOX – воксилапревир.

Легенда у боји

- ◆ Не очекује се клинички значајна интеракција.
- Потенцијална интеракција која може захтијевати прилагођавање дозе, промјену времена примјене или додатно праћење.
- Ови лијекови не смију се истовремено примјењивати

Биљешке:

Неки лијекови могу захтијевати прилагођавања дозе у зависности од функције јетре. Упутства за дозирање потражите на наљепници производа за поједине лијекове.

Симбол (зелени, јантарни, црвени) који се користи за рангирање клиничког значаја интеракције с лијековима заснива се на www.hep-druginteractions.org (Универзитет у Ливерпулу). За додатне интеракције лијекова и опсежнији распон лијекова, детаљне податке о фармакокинетичким интеракцијама и прилагођавања дозирања погледајте на гореспоменутом веб-мјесту.

Табела 11. Интеракције лијекова између ХЦВ DAA и антиконвулзива

	SOF	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB	GZR/EBR
Карбамазепин	●	●	●	●	●
Клоназепам	◆	◆	◆	◆	◆
Есликарбазепин	◆	●	●	●	●
Етосуксимид	◆	◆	◆	◆	◆
Габапентин	◆	◆	◆	◆	◆
Лакозамид	◆	◆	◆	◆	◆
Ламотригин	◆	◆	◆	◆	◆
Леветирацетам	◆	◆	◆	◆	◆
Оксакарбазепин	●	●	●	●	●
Фенобарбитал	●	●	●	●	●
Фенитоин	●	●	●	●	●
Примидон	●	●	●	●	●
Топирамат	◆	◆	◆	◆	◆
Валпроат	◆	◆	◆	◆	◆
Зонисамид	◆	◆	◆	◆	◆

DAAс – антивирусни лијекови са директним дјеловањем, EBR – елбасвир, GLE – глекапревир, GZR – гразопревир, PIB – пибрентасвир, SOF – софосбувир, VEL – велпатасвир, VOX – воксилапревир.

Легенда у боји

- ◆ Не очекује се клинички значајна интеракција.
- Потенцијална интеракција која може захтијевати прилагођавање дозе, промјену времена примјене или додатно праћење.
- Ови лијекови не смију се истовремено примјењивати

Биљешке:

Неки лијекови могу захтијевати прилагођавања дозе у зависности од функције јетре. Упутства за дозирање потражите на наљепници производа за поједине лијекове.

Симбол (зелени, јантарни, црвени) који се користи за рангирање клиничког значаја интеракције с лијековима заснива се на www.hep-druginteractions.org (Универзитет у Ливерпулу). За додатне интеракције лијекова и опсежнији распон лијекова, детаљне податке о фармакокинетичким интеракцијама и прилагођавања дозирања погледајте на гореспоменутом веб-мјесту.

Табела 12. Препоруке за поједностављено лијечење одраслих (≥ 18 година) и адолесцената (12–17 година), болесника с хроничним хепатитисом Ц без цирозе или с компензованом (Child-Pugh A) цирозом, моноинфицираних ХЦВ-ом или ХЦВ-ом/ХИВ-ом, укључујући болеснике који нису били лијечени (дефинисани као пацијенти који никада нису били лијечени због ХЦВ инфекције) и пацијенте који су претходно лијечени (дефинисани као пацијенти који су претходно били лијечени пегилираним IFN- α и рибавирином; пегилираним IFN- α , рибавирином и софосбувиром; или софосбувиром и рибавирином)

Врста третмана	Генотип	Статус цирозе	Претходно искуство у лијечењу	Софосбувир/велпатасвир	Глекапревир/пибрентасвир	Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир	Гразопревир/елбасвир
Поједностављени третман, без идентификације генотипа/подтипа	Сви генотипови	Без цирозе	Третман-наиван	12 недјеља	8 недјеља	Не	Не
			Третман-искусан				
		Компензација за цирозу (Child-Pugh A)	Третман-наиван		12 недјеља		
			Третман-искусан				

IFN – интерферон.

Табела 13. Препоруке за лијечење одраслих (≥ 18 година) и адолесцената (12–17 година) моноинфицираних ХЦВ-ом или ХЦВ-ом/ХИВ-ом заражених болесника с хроничним хепатитисом Ц без цирозе или с компензованом (Child-Pugh A) цирозом, укључујући болеснике који нису били лијечени (дефинисани као пацијенти који никада нису били лијечени због ХЦВ инфекције) и пацијенте који су претходно лијечени (дефинисани као пацијенти који су претходно били лијечени пегилираним IFN- α и рибавирином; пегилираним IFN- α , рибавирином и софосбувиром; или софосбувиром и рибавирином).

Врста третмана	Генотип	Статус цирозе	Претходно искуство у лијечењу	Софосбувир/велпатасвир	Глекапревир/пибрентасвир	Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир	Гразопревир/елбасвир
Поједностављени третман, без идентификације генотипа/подтипа	Генотип 1a, 1b, 2, 4, 5, и 6	Без цирозе	Третман-наиван	12 недјеља	8 недјеља	Не	12 недјеља (само генотип 1b)
			Третман-искусан				
		Компензација за цирозу (Child-Pugh A)	Третман-наиван		12 недјеља		
			Третман-искусан				
	Генотип 3	Без цирозе	Третман-наиван	12 недјеља	8 недјеља	Не	Не
			Третман-искусан		12 недјеља		Не
		Компензација за цирозу (Child-Pugh A)	Третман-наиван	12 недјеља са рибавирином на бази тежинеа	8-12 недјељ ^{ab}	12 недјеља ^a	Не
			Третман-искусан		16 недјеља		Не
	Подтип 1i, 4g, 3b, 3g, 6i, 6v или било који други подтип који природно садржи неколико NS5A RAS	Без цирозе	Третман-наиван	Непознато	Непознато	12 недјеља	Не
			Третман-искусан				
		Компензација за цирозу (Child-Pugh A)	Третман-наиван				
			Третман-искусан				

IFN – интерферон, RASs – resistance-associated substitutions.

^a Ако се проводи испитивање резистенције, само пацијенти с NS5A Y93H RAS на почетку треба да се лијече софосбувиром/велпатасвиром и рибавирином или софосбувиром/велпатасвиром/ воксилапревиром, док болесници без Y93H RAS треба да се лијече само софосбувиром/велпатасвиром.

^b Код нелијечених болесника заражених генотипом 3 с компензованом (Child-Pugh A) цирозом, лијечење глекапревиром/пибрентасвиром може се скратити на осам недјеља, али за консолидацију ове препоруке потребно је више података.

IFN-free, RBV-free, режими препоручени према генотипу						
Генотип	ПАНГЕНОТИПСКИ РЕЖИМ			ГЕНОТИП СПЕЦИФИЧНИ РЕЖИМ		
	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r+DSV
1a	Да	Да	Не [*]	Да [†]	Да [†]	Не
1b	Да	Да	Не [*]	Да	Да	Да
2	Да	Да	Не [*]	Не	Не	Не
3	Да [§]	Да	Да	Не	Не	Не
4	Да	Да	Не [*]	Да [†]	Да [¶]	Не
5	Да	Да	Не [*]	Да [†]	Не	Не
6	Да	Да	Не [*]	Да [†]	Не	Не

* Трострука комбинована терапија је ефикасна, али није корисна због ефикасности режима двоструке комбинације;

† ТН пацијенти без цирозе или са компензованом (Child-Pugh A) цирозом;

‡ ТН и ТЕ пацијенти без цирозе или са компензованом (Child-Pugh A) цирозом са ХЦВ РНК <800,000 IU/ml (5.9 Log₁₀ IU/mL);

¶ ТН и ТЕ пацијенти без цирозе;

§ ТН и ТЕ пацијенти са компензованом (Child-Pugh A) цирозом;

Journal of Hepatology 2020 vol. 1-49

Табела 14. Препоруке за лијечење болесника који су моноинфицирани ХЦВ-ом или ХЦВ/ХИВ коинфицирани, с хроничним хепатитисом Ц, без цирозе, укључујући пацијенте који нису били лијечени (дефинисани као пацијенти који никада нису били лијечени од ХЦВ инфекције) и пацијенте који су претходно лијечени (дефинисани као пацијенти који су претходно лијечени пегилираним IFN-а и рибавирином; пегилираним IFN-а, рибавирином и софосбувиром; или софосбувиром и рибавирином)

Пацијенти	Претходно искуство у лијечењу	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r+DSV
Генотип 1a	Третман-наиван	12 нед.	8 нед.	Не	8-12 нед.	12 нед. (ХЦВ RNA ≤ 800.000 IU/mL)	Не
	Третман-искусан	12 нед.	8 нед.	Не	Не	12 нед. (ХЦВ RNA ≤ 800.000 IU/mL)	Не
Генотип 1b	Третман-наиван	12 нед.	8 нед.	Не	8-12 нед.	8 нед. (F0-F2)	8 тј. (F0-F2) 12 тј. (F3)
	Третман-искусан	12 нед.	8 нед.	12 нед. (F3)	8 нед. (F0-F2)	12 тј.	12 тј.
Генотип 2	Третман-наиван	12 нед.	8 нед.	12 нед. (F3)	Не	Не	Не
	Третман-искусан	12 нед.	8 нед.	Не	12 нед.	12 нед.	12 нед.
Генотип 3	Третман-наиван	12 нед.	8 нед.	Не	Не	Не	Не
	Третман-искусан	12 нед.	8 нед.	Не	Не	Не	Не

Генотип 4	Третман-наиван	12 нед.	8 нед.	Не	12 нед.	12 нед. (ХЦВ RNA ≤ 800.000 IU/mL)	Не
	Третман-искусан	12 нед.	8 нед.	Не	Не	Не	Не
Генотип 5	Третман-наиван	12 нед.	8 нед.	Не	12 нед.	Не	Не
	Третман-искусан	12 нед.	8 нед.	Не	Не	Не	Не
Генотип 6	Третман-наиван	12 нед.	8 нед.	Не	12 нед.	Не	Не
	Третман-искусан	12 нед.	8 нед.	Не	Не	Не	Не

DAAs – антивирусни лијекови са директним дјеловањем, DSV – дасабувир, EBR – елбасвир, GLE – глекапревир, GZR – гразопревир, ХЦВ – вирус хепатитиса Ц, ХИВ – вирус хумане имунодефицијенције, LDV – ледиспавир, OBV – омбитасвир, PIB – пибрентасвир, PTV – паритапревир, г – ритонавир, SOF – софосубвир, VEL – велпатасвир, VOX – воксилапревир.

Табела 15. Препоруке за лијечење болесника који су моноинфицирани ХЦВ-ом или ХЦВ/ХИВ коинфицирани, с хроничним хепатитисом Ц, с компензованом (Child-Pugh A) цирозом, укључујући болеснике који још нису лијечени (дефинисани као пацијенти који никада нису били лијечени због ХЦВ инфекције) и оне који су већ били претходно лијечени (дефинисани као пацијенти који су претходно били лијечени пегилираним IFN-а и рибавирином; пегилираним IFN-а, рибавирином и софосбувиром; или софосбувиром и рибавирином)

Пацијенти	Претходно искуство у лијечењу	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/г+DSV
Генотип 1а	Третман-наиван	12 нед.	12 нед.	Не	12 нед.	12 нед. (ХЦВ RNA ≤ 800.000 IU/mL)	Не
	Третман-искусан	12 нед.	12 нед.	Не	Не	12 нед. (ХЦВ RNA ≤ 800.000 IU/mL)	Не
Генотип 1б	Третман-наиван	12 нед.	12 нед.	Не	12 нед.	12 нед.	12 нед.
	Третман-искусан	12 нед.	12 нед.	Не	12 нед.	12 нед.	12 нед.
Генотип 2	Третман-наиван	12 нед.	12 нед.	Не	Не	Не	Не
	Третман-искусан	12 нед.	12 нед.	Не	Не	Не	Не
Генотип 3	Третман-наиван	Не	12 нед.	12 нед.	Не	Не	Не
	Третман-искусан	Не	16 нед.	12 нед.	Не	Не	Не
Генотип 4	Третман-наиван	12 нед.	12 нед.	Не	12 нед.	12 нед. (ХЦВ RNA ≤ 800.000 IU/mL)	Не
	Третман-искусан	12 нед.	12 нед.	Не	12 нед.	Не	Не
Генотип 5	Третман-наиван	12 нед.	12 нед.	Не	Не	Не	Не
	Третман-искусан	12 нед.	12 нед.	Не	12 нед.	Не	Не
Генотип 6	Третман-наиван	12 нед.	12 нед.	Не	Не	Не	Не
	Третман-искусан	12 тј.	12 тј.	Не	Не	Не	Не

DAAs – антивирусни лијекови са директним дјеловањем, DSV – дасабувир, EBR – елбасвир, GLE – глекапревир, GZR – гразопревир, ХЦВ – вирус хепатитиса Ц, ХИВ – вирус хумане имунодефицијенције, LDV – ледиспавир, OBV – омбитасвир, PIB – пибрентасвир, PTV – паритапревир, г – ритонавир, SOF – софосубвир, VEL – велпатасвир, VOX – воксилапревир.

За већину ХИВ/ХЦВ коинфицираних пацијената, укључујући и оне са цирозом, користи АРТ-а превазилазе забринутост због оштећења јетре изазваног лијековима, те би увођење АРТ-а требало размотрити код свих ХИВ/ХЦВ коинфицираних, без обзира на број CD4. Могу се, истина, истовремено лијечити оба обољења, али се то не препоручује због веће количине лијекова те тиме слабије адхеренције, повећане хепатотоксичности и јаче интеракције лијекова.

Почетна комбинација АРТ-а иста је као и код особа које живе са ХИВ-ом без коинфекције, али се морају узети у обзир интеракције лијекова и преклапање токсичности, што љекара треба да усмјерава у избору или модификацији лијечења. Мада би лијечење требало предузети код већине ХЦВ/ХИВ коинфицираних, без обзира на број CD4 ћелија, код АРТ-наивних пацијената са бројем CD4 већим од 500/mm³, љекар може размотрити одгађање АРТ-а док се не заврши лијечење ХЦВ-а (према смјерницама DHHS водича из 2012).

Код пацијената са нижим бројем CD4 (нпр. испод 200/mm³) може бити предност да се започне АРТ, а одгоди лијечење ХЦВ-а док се не повећа број CD4 у току АРТ-а.

6.5 Тренутно одобрени лијекови за лијечење хроничне ХЦВ инфекције у БиХ

Фиксна комбинација (100 мг глекапревир и 40 мг пибрентасвир): одрасли и адолесценти узраста од 12 до 18 година. Препоручена доза тог лијека је 300 мг / 120 мг (три таблете од 100 мг / 40 мг одједном), примијењена перорално једном дневно, с храном.

Табела 16. Препоручено трајање лијечења лијеком са фиксном комбинацијом (100 мг глекапревир / 40 мг пибрентасвир), код болесника који претходно нису примали терапију за ХЦВ

Генотип	Препоручено трајање лијечења	
	Без цирозе	С цирозом
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 недјеља	GT 1, 2, 3, 4, 5, 6

Табела 17. Препоручено трајање лијечења лијеком са фиксном комбинацијом (100 мг глекапревир / 40 мг пибрентасвир) код болесника који нису успјешно одговорили на претходну терапију комбинацијом пегинтерферон + рибавирин +/- софосбувир или софосбувир + рибавирин

Генотип	Препоручено трајање лијечења	
	Без цирозе	С цирозом
GT 1, 2, 4, 5, 6	8 недјеља	GT 1, 2, 4, 5, 6
GT 3	16 недјеља	GT 3

Табела 18. Интеракције лијека са фиксном комбинацијом (100 мг глекапревир / 40 мг пибрентасвир) и антивиротика за лијечење ХИВ-а

Атазанавир + ритонавир 300/100 мг једном дневно	Истовремена примјена с атазанавиром контраиндикована је због ризика од повишења вриједности ALT-а
Дарунавир + ритонавир 800/100 мг једном дневно	Истовремена примјена с дарунавиром се не препоручује.
Ефавиренц / емтрицитабин / тенофовирдизопроксил фумарат 600/200/300 мг једном дневно	Истовремена примјена с ефавиренцом може довести до смањеног терапијског ефекта лијека са фиксном комбинацијом (100 мг глекапревир / 40 мг пибрентасвир) и зато се не препоручује. Не очекују се клинички значајне интеракције с тенофовирдизопроксил фумаратом.
Елвитегравир / кобицистат / емтрицитабин / тенофовир алафенамид	Није потребно прилагођавати дозу.
Лопинавир/ритонавир 400/100 мг двапут дневно	Истовремена примјена се не препоручује.
Ралтегравир 400 мг двапут дневно	Није потребно прилагођавати дозу

Фиксна комбинација 400 mg / 100 mg филмом обложене таблете – једна филмом обложена таблета садржи 400 mg софосбувира и 100 mg велпатасвира.

Фиксна комбинација 200 mg / 50 mg филмом обложене таблете – једна филмом обложена таблета садржи 200 mg софосбувира и 50 mg велпатасвира.

Дозирање: Код одраслих, препоручена доза лијека фиксне комбинације (софосбувир/велпатасвир) је једна таблета од 400 mg / 100 mg, перорално, једном дневно, с храном или без ње. Код болесника узраста од 6 до 18 година и тјелесне тежине најмање 17 kg, препоручена доза лијека фиксне комбинације (софосбувир/велпатасвир) заснива се на тјелесној тежини како је наведено.

Табела 19. Препоручено лијечење и трајање лијечења код одраслих без обзира на генотип ХЦВ -а

Популација одраслих болесника	Лијечење и трајање
Болесници без цирозе и болесници с компензованом цирозом	Фиксна комбинација (софосбувир/велпатасвир) током 12 недјеља. За болеснике заражене генотипом 3 с компензованом цирозом можда ће се размотрити додавање рибавирина
Болесници с декомпензованом цирозом	Фиксна комбинација (софосбувир/велпатасвир) + рибавирин током 12 недјеља
Рибавирин	Двије капсуле ујутро и три капсуле навече ако је тјелесна тежина < 75 kg, или три капсуле ујутро и три капсуле навече.

Табела 20. Интеракције лијека фиксне комбинације (софосбувир/велпатасвир) и антивиротика за лијечење ХИВ

Тенофовирдизопроксил фумарат	Болеснике који истовремено примају тенофовирдизопроксил фумарат и лијек фиксне комбинације (софосбувир/велпатасвир) треба пратити због штетних реакција повезаних с тенофовирдизопроксил фумаратом.
Ефавиренц / емтрицитабин / тенофовирдизопроксил фумарат (600/200/300 mg једном дневно) / софосбувир/велпатасвир (400/100 mg једном дневно)	Очекује се да ће истовремена примјена лијека фиксне комбинације (софосбувир/велпатасвир) с ефавиренцом/ емтрицитабином/ тенофовирдизопроксил фумаратом смањити концентрације велпатасвира. Истовремена примјена лијека фиксне комбинације (софосбувир/велпатасвир) с режимима који садрже ефавиренц не препоручује се.
Емтрицитабин / рилпивирин / тенофовирдизопроксил фумарат (200/25/300 mg једном дневно) / софосбувир/велпатасвир (400/100 mg једном дневно)	Није потребно прилагођавање дозе лијека фиксне комбинације (софосбувир/велпатасвир) или емтрицитабина/ рилпивирин/ тенофовирдизопроксил фумарата.
Атазанавир појачан ритонавиrom (300/100 mg једном дневно) + емтрицитабин / тенофовирдизопроксил фумарат (200/300 mg једном дневно) / софосбувир/велпатасвир (400/100 mg једном дневно)	Није потребно прилагођавање дозе лијека фиксне комбинације (софосбувир/велпатасвир).

Дарунавир појачан ритонавиром (800/100 мг једном дневно) + емтрицитабин / тенофовирдизопроксил фумарат (200/300 мг једном дневно) / софосбувир/ велпатасвир (400/100 мг једном дневно)	Није потребно прилагођавање дозе.
Ралтегравир (400 мг двапут дневно) + емтрицитабин / тенофовирдизопроксил фумарат (200/300 мг једном дневно) / софосбувир/велпатасвир (400/100 мг једном дневно)	Nije potrebna prilagodba doze.
Елвитегравир / кобицистат / емтрицитабин / тенофовиралафенамид фумарат (150/150/200/10 мг једном дневно) / софосбувир/велпатасвир (400/100 мг једном дневно)	Није потребно прилагођавање дозе.
Елвитегравир / кобицистат / емтрицитабин / тенофовирдизопроксил фумарат (150/150/200/300 мг једном дневно) / софосбувир/велпатасвир (400/100 мг једном дневно)	Није потребно прилагођавање дозе.
Долутегравир (50 мг једном дневно) / софосбувир/велпатасвир (400/100 мг једном дневно)	Није потребно прилагођавање дозе.


6.6 Акутни вирусни хепатитис Ц и реинфекција

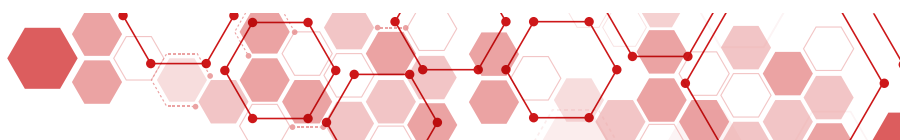
Дијагноза акутног хепатитиса Ц може се поуздано поставити само ако се може документовати недавна сероконверзија у анти-ХЦВ антителија, с озбиром на то да нема серолошког маркера који утврђује акутну ХЦВ инфекцију. Неће сви пацијенти са акутним хепатитисом Ц бити позитивни на анти-ХЦВ антителија током постављања дијагнозе. У таквим случајевима, може се сумњати на акутни хепатитис Ц ако су клинички знаци и симптоми компатибилни са акутним хепатитисом (ниво аланин аминотрансферазе (ALT) > 10 пута од горње границе нормалног и/или жутица), у одсуству анамнезе хроничне болести јетре или других узрока акутног хепатитиса, и/или ако се може идентификовати вјероватни скорашњи извор преношења инфекције. У свим случајевима, ХЦВ RNA (или антиген језгра ХЦВ-а) може се детектовати током акутне фазе, иако њихови нивои могу знатно варирати, а могуће су и паузе (до неколико седмица) током којих је недетектибилна ХЦВ RNA (или антиген језгра ХЦВ-а). Стога појединци негативни на ХЦВ RNA (или антиген језгра ХЦВ-а) треба опет да се тестирају на ХЦВ RNA (или антиген језгра ХЦВ-а) 12 седмица и 24 седмице након негативног резултата, како би се потврдио дефинитивни клиренс.

Реинфекција вирусом хепатитиса Ц може се догодити након спонтаног или терапијом изазваног клиренса ХЦВ-а, у суштини – уколико су пацијенти са великим ризиком од инфекције поново изложени. Реинфекција се дефинише као поновна појава ХЦВ RNA (или антигена језгра ХЦВ-а) након постизања SVR и показивања тога да је инфекција узрокована другачијим сојем ХЦВ-а (различитим генотипом или сојем који је у даљем сродству, што се утврђује филогенетском анализом ако је генотип исти). На реинфекцију треба сумњати у случајевима рекуренције ХЦВ инфекције након SVR12 или SVR24, уколико се ризично понашање наставило.

У закључку:

- ▷ Све особе с ХИВ-ом треба да буду прегледане на инфекцију вирусом хепатитиса Ц (ХЦВ).
- ▷ Пацијенте с високим ризиком од ХЦВ инфекције треба прегледавати сваке године и кад год се сумња на инцидентну ХЦВ инфекцију.

- 
- ▷ Антиретровирусна терапија (АРТ) може успорити напредовање болести јетре очувањем или обнављањем имунолошке функције и смањењем имунолошке активације и упале повезане с ХИВ-ом. За већину особа с ХЦВ/ХИВ коинфекцијом, укључујући оне с цирозом, користи АРТ-а надилазе забринутост у вези с оштећењем јетре изазваним лијековима. Стога АРТ треба започети код свих болесника с ХЦВ/ХИВ коинфекцијом, без обзира на број CD4 Т лимфоцита
 - ▷ Почетни АРТ режими који се препоручују већини пацијената с ХЦВ/ХИВ коинфекцијом једнаки су онима који се препоручују особама без ХЦВ инфекције. Међутим, када је индицирано лијечење и за ХИВ и за ХЦВ, треба одабрати режиме лијечења АРТ-ом и ДАА с посебним освртом на потенцијалне интеракције лијекова и преклапајуће токсичности.
 - ▷ Код свих пацијената с ХЦВ/ХИВ коинфекцијом треба процјенити стадијума њихове фиброзе јетре како би се одредило трајање терапије и предвидио накнадни ризик од хепатоцелуларног карцинома и компликација болести јетре.
 - ▷ Особе с хроничном ХЦВ/ХИВ коинфекцијом треба прегледати на активну и претходну инфекцију вирусом хепатитиса Б (ХБВ) тестирањем на присутност површинског антигена хепатитиса Б (HbsAg) и антитијела на површини и у језгру хепатитиса Б (HbsAb, укупно или имуноглобулин Г). Особе које нису имуне на ХБВ инфекцију (HbsAb негативан) треба да се вакцинишу против ХБВ-а.
 - ▷ Реактивација ХБВ-а примијећена је код особа с ХБВ инфекцијом током лијечења ХЦВ-а антивирусним лијековима с директним дјеловањем (ДАА). У складу с тим, прије започињања ХЦВ терапије, особе с ХЦВ/ХИВ коинфекцијом и активном ХБВ инфекцијом (HbsAg позитивне) требало би да добију АРТ који укључује два средства с анти-ХБВ активношћу.



Литература

1. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013. These guidelines will be updated in 2015.
2. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection: World Health Organization; March 2015, <http://www.who.int/topics/hepatitis/en/>.
3. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection: World Health Organization; April 2015, <http://www.who.int/topics/hepatitis/en/>.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015, <http://www.easl.eu/>.
5. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection, *Journal of Hepatology* 2012, 57: 167–185, <http://www.easl.eu/>.
6. American Association for the Study of Liver Disease / Infectious Diseases Society of America. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Доступно на: <https://www.hcvguidelines.org/external/icon>. Приступљено: 6. 7. 2018.
7. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2018. Доступно на: https://www.idsociety.org/.../adult_oi.pdf
8. AASLD/IDSA HCV guidance panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015, (62): 932–954.
9. Wyles, D. L., Sulkowski, M. S., Eron, J. J., Trinh, R., Lalezari, J., Slim, J., et al. TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1 coinfecting patients treated with ABT-450/r/ombitasvir, dasabuvir and ribavirin. *Hepatology* 2014 (60): 1136A.
10. Kamar, N., Rostaing, L., Abravanel F., Garrouste C., Esposito L., Cardeau-Desangles I., Mansuy JM. et al. Pegylated Interferon- α for Treating Chronic Hepatitis E Virus Infection after Liver Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 50, Issue 5, 1 March 2010, Pages e30–e33, <https://doi.org/10.1086/650488>
11. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017, 66(1): 153–194.
12. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>.
13. Dalton, H. R., Bendall, R., Keane, F., Tedder, R., Ijaz, S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med*, 361 (2009), 1025–1027.
14. Dalton, H. R., Keane, F., Bendall, R., Mathew, J., Ijaz, S., Treatment of chronic hepatitis E in a HIV positive patient. *Ann Intern Med*, 155 (2011), 479–480.
15. Neukam, K., Barreiro, P., Macias, J., Avellon, A., Cifuentes, C., Martin-Carbonero L., et al., Chronic hepatitis E in HIV patients: rapid progression to cirrhosis and response to oral ribavirin. *Clin Infect Dis*, 57 (2013), 465–468.
16. Keane, F., Gompels, M., Bendall, R., Drayton, R., Jennings, L., Black, J., et al., Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. *HIV Med*, 13 (2012), 83–88.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Viral Hepatitis Surveillance – United States, 2015pdf icon. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2017.
18. Overton, E. T., Nurutdinova, D., Sungkanuparph, S., et al., Predictors of immunity after hepatitis A vaccination in HIV-infected persons. *J Viral Hepat* 2007, 14: 189.

6.7 Опортунистичке инфекције

Опортунистичка инфекција (франц. *opportunité*, односно лат. *opportunitas*) јесте инфекција узрокована патогенима који обично не узрокују болести ако је имунолошки систем здрав. Угрожени имунолошки систем, дакле, представља погодну прилику за инфекцију датим патогеном. Било која од опортунистичких инфекција или карцинома повезаних са синдромом стечене имунодефицијенције (АИДС) такође се може појавити у одсутности ХИВ инфекције, иако се обично развијају код болесника с неким другим обликом имуносупресије или дефекта. Могућност заразе ХИВ-ом мора се размотрити од случаја до случаја. Треба узети у обзир и друге узроке имунолошке супресије (нпр. хемотерапија, имунолошки поремећаји, тешка комбинована имунолошка мањкавост, тешка потхрањеност). На примјер, млада одрасла особа с леукемијом која је подвргнута хемотерапији под високим је ризиком за многе опортунистичке инфекције

Опортунистичке инфекције (ОИ) јесу инфекције које се чешће јављају и теже су код особа с ослабљеним имунолошким системом, укључујући особе с ХИВ-ом. Многе се ОИ сматрају условима који дефинишу АИДС. То значи да, ако особа с ХИВ-ом има једно од ових стања, дијагностикује јој се АИДС. Имуносупресија је оштећење имунолошког система због којег се повећава опасност од инфекције. Имуносупресија такође може ослабити упални одговор. Због свега тога, долази до сљедећег:

- ▶ инфекција се лакше развија;
- ▶ чешће је узрокована иначе безопасним микроорганизмима (опортунистичке инфекције);
- ▶ чешће је узрокована ријетким патогенима;
- ▶ теже се препознаје (тј. симптоми и знакови су минимални или атипични);
- ▶ теже се искорјењује или надзире.

Ко је у опасности од опортунистичких инфекција?

Људи који живе с ХИВ-ом (PLHIV) изложени су највећем ризику од ОИ када њихов број CD4 ћелија падне испод 200. Међутим, неке се ОИ могу појавити када је број CD4 испод 500 ћелија. То је зато што ослабљени имунолошки систем отежава тијелу борбу против ХИВ повезаних ОИ. ОИ су сада рјеђе него у првим данима ХИВ-а и АИДС-а, када није било лијечења. Данашњи ХИВ лијекови (антиретровирусна терапија или АРТ) смањују количину ХИВ-а у човјековом тијелу и одржавају имунолошки систем јачим и способнијим за борбу против инфекција.

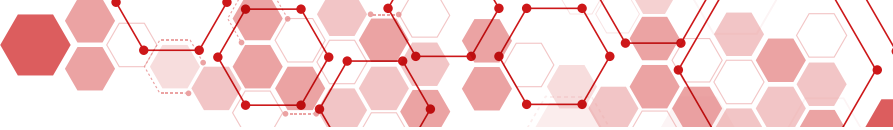
Јесу ли ОИ честе код особа с ХИВ-ом?

ОИ су рјеђе међу људима с ХИВ-ом у САД сада него у прошлости. Будући да се ХИВ лијекови данас широко користе, све мање људи с ХИВ-ом добија ОИ. Међутим, ОИ и даље представљају проблем многим људима с ХИВ-ом. Неки људи с ХИВ-ом добијају ОИ из сљедећих разлога:

- ▶ можда не знају да имају ХИВ, па се због тога не лијече; ОИ су можда први знак да имају ХИВ;
- ▶ можда знају да имају ХИВ, али се не лијече од ХИВ-а;
- ▶ можда се лијече, али ХИВ лијекови не контролишу њихов ХИВ.

Синдром стечене имунодефицијенције (АИДС) дефинисан је у смислу или броја CD4 + Т ћелија испод 200 ћелија по μl или појаве специфичних болести у вези са ХИВ инфекцијом. У недостатку специфичног третмана, око половине људи заражених ХИВ-ом развија АИДС у року од десет година. Најчешћи почетни услови који упозоравају на присуство АИДС-а јесу *pneumocystis pneumonia* (40%), кахексија и кандидијаза једњака. Други чести знаци укључују понављајуће инфекције респираторног тракта.

ОИ могу бити узроковане бактеријама, вирусима, гљивицама и паразитима који се



нормално контролишу од стране имунолошког система. Које се инфекције јављају дијелом зависи од тога који су организми уобичајени у околини особе. Ове инфекције могу утицати на скоро сваки систем органа.

Људи са АИДС-ом имају повећан ризик од развоја различитих врста рака изазваних вирусима, укључујући Капошијев сарком, Буркитов лимфом, примарни лимфом централног нервног система и рак грлића материце. Капошијев сарком је најчешћи рак који се јавља код 10%–20% особа са ХИВ-ом. Други најчешћи рак је лимфом, који је узрок смрти скоро 16% особа са АИДС-ом и представља почетни знак АИДС-а у 3%–4%. Оба ова карцинома повезана су са хуманим вирусом 8 (ХХВ-8). Рак грлића материце чешће се јавља код особа са АИДС-ом због повезаности са хуманим папилома вирусом (ХПВ). Рак конјуктиве је такође чешћи код особа са ХИВ-ом.

Осим тога, особе са АИДС-ом често имају системске симптоме као што су дуготрајне грознице, знојење (нарочито ноћу), отечене лимфне чворове, зимице, слабост и нежељени губитак тежине. Пролив је још један чест симптом, присутан у око 90% особа са АИДС-ом. На њих такође могу утицати различити психијатријски и неуролошки симптоми који су независни од опортунистичких инфекција и рака.

ХИВ је постао одговоран за значајан морбидитет и смртност због основне имунолошке супресије која доводи до по живот опасних ОИ током природног тока. У научним чланцима наводи се да око 90% морбидитета и смртности повезаних с ХИВ-ом узрокују ОИ у поређењу са 7% због опортунистичких карцинома и 3% због других случајева.

Од појаве високоактивног антиретровирусног лијечења (НААТ), инциденција ОИ код РЛ-НIV се смањила. Међутим, ОИ и даље узрокује морбидитет и смртност код болесника с ХИВ-ом/АИДС-ом, чак и након НААТ-а. Опортунистичке болести попут кандида езофагитиса, пнеумоније *Pneumocystis Carinii* (РСР), активне плућне туберкулозе, инфекције комплексом *Mycobacterium avium* (МАС), цитомегаловируса (СМV), криптококног менингитиса (СММ), Капошијевог саркома (КС) и херпес зостера биле су преваленти.

Инфекција вирусом хумане имунодефицијенције често је повезана с анемијом, гдје су пацијенти с узнапредовалим ХИВ-ом или нижим бројем CD4 ћелија имали већу стопу анемије. Тешка анемија повезана је с много бржом стопом прогресије ХИВ-а и потврдила је да је анемија снажни независни предиктор смрти. У различитим поставкама испитивања, процјењује се да је преваленција анемије 30% код болесника с асимптоматском ХИВ инфекцијом и 63%–95% код особа с АИДС-ом.

Утврђено је да је број CD4 < 200/mm³ независни предиктор за развој ОИ, јер CD4 ћелије играју средишњу улогу у активацији хуморалног и ћелијског имунитета у борби против инфекције.

Опортунистичке инфекције и стања укључују слjedeће (* – додато у дефиницији случаја надзора АИДС-а из 1993):

- ▶ кандидијаза бронха, душника или плућа;
- ▶ кандидијаза, једњак;
- ▶ рак врата материце, инвазивни;*;
- ▶ кокцидиоидомикоза, дисеминирана или екстрапулмонална;
- ▶ криптококоза, изванплућна;
- ▶ криптоспоридиоза, хронична цријевна (трајање > 1 мјесец);
- ▶ болест цитомегаловируса (осим јетре, слезене или чворова);
- ▶ цитомегаловирусни ретинитис (с губитком вида);
- ▶ енцефалопатија, повезана с ХИВ-ом;
- ▶ херпес симплекс: хронични чир или чир (трајање > 1 мјесец) или бронхитис, пнеумонитис или езофагитис;

- ▶ хистоплазмоза, дисеминирана или екстрапулмонална;
- ▶ изоспоријаза, хронична цријевна (трајање > 1 мјесец);
- ▶ Капошијев сарком;
- ▶ лимфом, Буркит (или еквивалентан појам);
- ▶ лимфом, имунобластичан (или еквивалентан појам);
- ▶ примарни лимфом мозга;
- ▶ комплекс *Mycobacterium avium* или инфекција *Mycobacterium kansasii*, дисеминирана или екстрапулмонална;
- ▶ туберкулозна инфекција, било које мјесто (плућно* или изван плућа);
- ▶ инфекција микобактеријама, другим врстама или неидентификованим врстама, дисеминована или изванплућна;
- ▶ упала плућа, *pneumocystis*;
- ▶ упала плућа, понављајућа*;
- ▶ прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија;
- ▶ септикемија салмонеле, понавља се;
- ▶ токсоплазмоза мозга;
- ▶ синдром нападања због ХИВ инфекције.

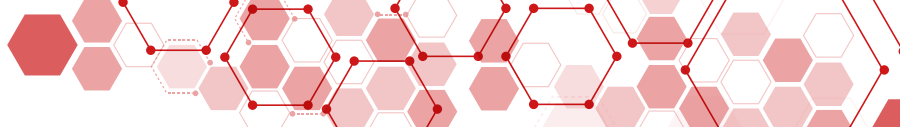
Иако се маларија обично не сматра опортунистичком инфекцијом, утврђено је да је њена учесталост знатно већа међу дјецом у Танзанији која су перинатално заражена ХИВ-ом од оне која немају ХИВ инфекцију. То је вриједило за клиничку маларију, коју је дијагностицирао лекар; вјероватну маларију, која укључује лабораторијско испитивање паразитемије; као и маларију која је потврђена размазом крви.

Људи са АИДС-ом имају повећан ризик од развоја различитих врста рака изазваних вирусима, укључујући Капошијев сарком, Буркитов лимфом, примарни лимфом централног нервног система (ЦНС) и рак грлића материце.

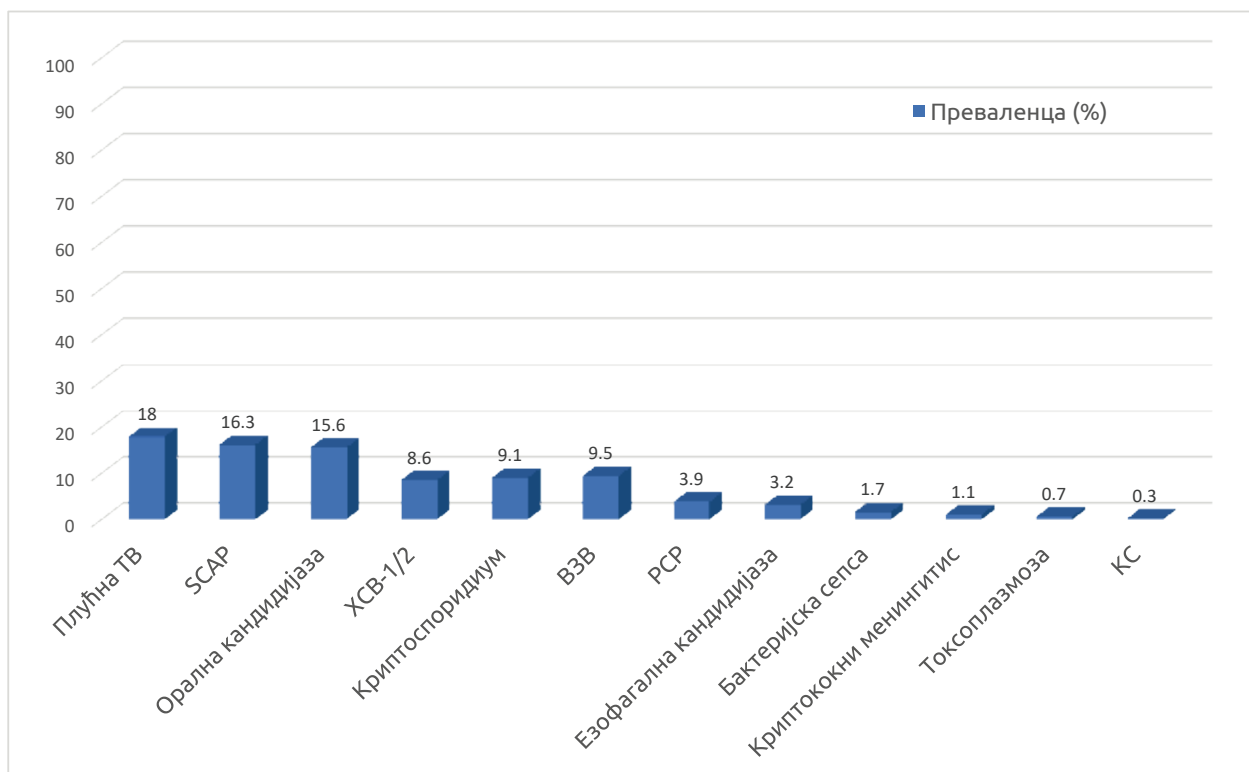
Капошијев сарком (КС) најчешћи је рак који се јавља у 10%–20% особа са ХИВ-ом. КС узрокује вирус назван Капошијев херпесвирус саркома (КСХВ) или хумани херпесвирус 8 (ХХВ-8). КС узрокује ненормални раст малих крвних жила и може се догодити било гдје у тијелу. КС се појављује као чврсте ружичасте или љубичасте мрље на кожи које могу бити подигнуте или равне. КС може бити опасан по живот када утиче на органе у тијелу, попут плућа, лимфних чворова или цријева.

Други најчешћи рак је **лимфом**, који је узрок смрти скоро 16% особа са АИДС-ом и представља почетни знак АИДС-а у 3%–4%. И овај карцином повезан је са хуманим вирусом 8 (ХХВ-8). Лимфом се односи на рак лимфних чворова и других лимфоидних ткива у тијелу. Постоје многе врсте лимфома. Неке врсте, попут не-Хоџкиновог лимфома и Хоџкиновог лимфома, повезане су с ХИВ-ом. Рак грлића материце чешће се јавља код особа са АИДС-ом због повезаности са хуманим папилома вирусом (ХПВ). Рак конјунктиве је такође чешћи код особа са ХИВ-ом.

У студији на 6.036 пацијената заражених ХИВ-ом који су постигли сузбијање ХИВ-а антиретровирусном терапијом, истраживачи су открили да је учесталост не-Хоџкиновог лимфома (НХЛ) и даље висока (171 на 100.000 особа, далеко премашујући стопу од 10 до 20 на 100.000 особа забиљежених у ХИВ-неинфицираним популацијама. Висока учесталост НХЛ опажена је чак и код болесника с најмањим бројем CD4 > 200 ћелија/ μ l (140 на 100.000). Узимајући у обзир старију доб, бијелу расу, мушки пол, ХЦВ коинфекцију и временски промјењив број CD4 ћелија, ризик од НХЛ био је већи када је ХИВ виремија била изнад границе откривања (50 копија/ml).

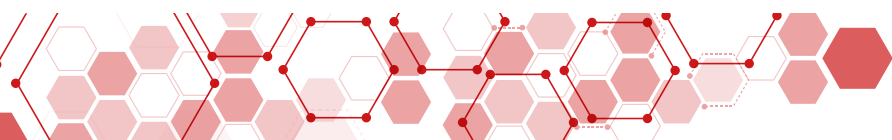


Инфекције и болести повезане са ХИВ-ом				
Бактеријске инфекције	Гљивичне инфекције	Вирусне инфекције	Паразитске инфекције	Друге болести
Туберкулоза	Кандида езофагитис	Херпес симплекс вирус (ХСВ)	Токсоплазмоза	Капосијев сарком (КС)
Бактеријске респираторне инфекције	Криптокоза	Варичела-зостер вирус (ВЗВ)	Криптоспориоза	Не-Хоџкинов лимфом (НХЛ)
Бактеријске ентеричне инфекције	Хистоплазмоза	Цитомегаловирус (ЦМВ)	Микроспориоза	Рак грлића материце
Атипична микобактериоза	<i>Pneumocystis jirovecii</i> пнеумонија (РСР)	Хумани херпес вирус 8 (ХХВ8), такође познат као херпес вирус Капосијевог саркома (КСХВ)	Изоспоријаза	Вакуолна мијелопатија
Бартонелоза	Кокцидиоидомикоза	Хумани папилома вирус (ХПВ)	Лишманијаза	
		Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија		
		Хепатитис Б и Ц (природни ток инфекције погоршава коинфекција ХИВ-ом)		



Легенда: ТВ – туберкулоза; КС – Капосијев сарком; РСР – *Pneumocystis carinii* пнеумонија; SCAP – тешка ванболничка пнеумонија; ВЗВ– варичела-зостер вирус; ХСВ – херпес симплекс вирус.

BMC Research Notes volume 11, Article number: 604 (2018)



Трајно сузбијање вируса елиминише већину, али не и све ОИ. Туберкулоза, пнеумококна болест и дерматомални зостер примјери су заразних болести које се јављају у већој учесталости код особа с ХИВ-ом, без обзира на број CD4. Међутим, вјероватноћа да се догоди сваки од ових ОИ разликује се обрнуто од броја CD4. Када се појаве одређене ОИ – понајприје туберкулоза и сифилис – могу повећати вирусно оптерећење плазме, што убрзава напредовање ХИВ-а и повећава ризик од преноса ХИВ-а. Стога клиничари и даље морају бити упућени у превенцију и лијечење ОИ повезаних с ХИВ-ом.

Будући да је већина АИДС-индикаторских инфекција посљедица ендogene реактивације претходно стечених патогена, фреквенција пријављених ОИ дјелимично одражава географску специфичност ендемских инфекција. На примјер, токсоплазмоза и криптококоза чешће се развијају у Африци и на Хаитију. Слично томе, ризик од изванплућне туберкулозе у САД већи је међу особама рођеним у иностранству, највише на Хаитију, Филипинима, у Средњој Америци и Африци. Међу особама рођеним у САД, они с повећаним ризиком за изванплућну туберкулозу укључују становнике југа и сјевероистока, црнце и Латиноамериканце, те интравенске кориснике дрога (ИКД).

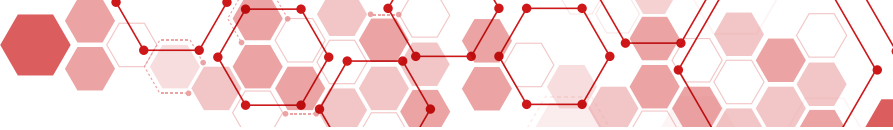
Број CD4	Организми које треба узети у обзир	Клинички трагови
> 500	Организми стечени у заједници	Већа вјероватноћа за добијање бактеријске пнеумоније, већа вјероватноћа реактивације ХСВ и зостера
200–500	Туберкулоза	Хемоптиза, ноћно знојење, губитак тежине
< 200	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Хипоксија изазвана активношћу, интерстицијски инфилтрати, ↑ LDH
	Криптоспоридија	Обилни воденасти пролив
	<i>Candida</i>	Орална кандидијаза, оралне лезије
< 100	Гљивична пнеумонија	Кавитарне лезије или дифузни инфилтрати на рендгенском снимку
	Токсоплазмоза	Лезије које повећавају прстен на СТ мозга
	Кандидозни, ХСВ или ЦМВ езофагитис	Одинофагија, дисфагија
< 50	Цитомегаловирус	Визуелне промјене, езофагитис, ентеритис, енцефалитис
	Криптококоза	Главобоља, промијењен ментални статус
	<i>Mycobacterium avium</i> комплекс	Ноћно знојење, губитак тјелесне тежине, пролив, малаксалост
	Примарни ЦНС лимфом (повезан са EBV)	Фокални неуродефици, напади, губитак тјелесне тежине, конфузија

Board Certified Internal Medicine Hospitalist, GrepMed Editor in Chief <https://www.instagram.com/grepmed>

Бактеријска упала плућа и РСР најчешћи су узроци оболијевања повезаног с ХИВ-ом, а понављајућа пнеумонија (двје или више епизода у периоду од једне године) стања су која дефинишу АИДС. Бактеријска пнеумонија може бити прва манифестација ХИВ инфекције и може се појавити у било којој фази ХИВ болести и на било којем нивоу броја CD4. Високе стопе бактеријске пнеумоније код особа заражених ХИВ-ом вјероватно су резултат више фактора, укључујући квалитативне дефекте Б-ћелија који умањују способност производње антитијела специфичних за патогене; ослабљена функција или бројеви неутрофила или обоје. Фактори ризика повезани с повећаним ризиком од бактеријске упале плућа укључују низак број CD4 (< 200 ћелија/мм³), повремени прекид примјене АРТ-а, пушење цигарета, употребу инјекцијских дрога и хронични вирусни хепатитис.

Остали специфични узрочници јављају се релативно ријетко и укључују инфекције цитомегаловирусом (ЦМВ), *Aspergillus*, *Cryptococcus* и херпес симплекс вирус.

Кориштење комбиноване АРТ смањило је учесталост свих тих компликација, с доказом о већем паду РСР него у бактеријској пнеумонији. Дуготрајна примјена профилаксе против




Pneumocystis-а (посебно триметоприм-сулфаметоксазол – TMP/SMX) и *Mycobacterium avium* комплекса (макролидни антибиотици) смањује учесталост бактеријске пнеумоније. Код ХИВ-инфицираних особа, као и код особа које нису заражене ХИВ-ом, врсте *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus* су најчешће идентификовани узрочници бактеријске пнеумоније стечене у заједници. Атипични бактеријски патогени као што су *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* забилежени су као ријетки узрочници пнеумоније стечене у заједници.

С обзиром на повећану учесталост туберкулозе код особа заражених ХИВ-ом, дијагнозу туберкулозе (ТБ) треба увијек узети у обзир код пацијената који имају упалу плућа. Вакцинација против *S. pneumoniae* и грипе и примјена комбинације АРТ-а јесу важне мјере у превенцији бактеријске пнеумоније. Особе инфициране ХИВ-ом које никада нису примиле пнеумококну вакцину требало би да приме једну дозу без обзира на број CD4. Болесници с бројем CD4 ≥ 200 ћелија/ mm^3 требало би затим да приме дозу 23-валентног PPV-а (PPV23) најмање осам недјеља касније.

Трајање заштитног учинка PPV23 није познато; препоручује се једнократна ревакцинација с PPV ако је прошло пет година од примјене прве дозе. Инактивирану вакцину против грипе треба примијенити годишње током сезоне грипе свим ХИВ-ом зараженим особама.

Pneumocystis pneumonia (PCP) узрокована је гљивицом *Pneumocystis jirovecii* (прије *Pneumocystis carinii*). Иницијална инфекција с *P. jirovecii* обично се јавља у раном дјетињству; двије трећине здраве дјеце има антитијела на *P. jirovecii* у доби од двије до четири године. Болест се јавља услед стицања нове инфекције и реактивације латентне инфекције. PCP је повезан с 20%–40% смртности код особа с дубоком имуносупресијом. Приближно 90% случајева PCP-а догодило се код болесника с CD4 Т-лимфоцитима < 200 ћелија/ mm^3 . Учесталост PCP-а значајно се смањила уз широку примјену PCP профилаксе и АРТ-а. Већина случајева сада се јавља код болесника који нису свјесни своје ХИВ инфекције и код особа с узнапредовалом имуносупресијом (број CD4 < 100 ћелија/ mm^3). Пацијенти с PCP-ом често имају карактеристике респираторног затајења као што су отежано дисање и цијаноза. Симптоми могу бити врло озбиљни; напад PCP-а може довести до смрти ако се не лијечи рано и ефикасно. Хипоксемија, најкарактеристичнија лабораторијска абнормалност, може се кретати од благе до тешке. Радиографија грудног коша обично показује дифузну, билатералну, симетричну интерстицијску инфилтрацију која потиче из хилуса у облику лептира. Такође се јављају атипичне радиографске презентације, као што су чворићи, цисте, асиметрична локализација горњег режња, интраторакална аденопатија и пнеумоторакс. Спонтани пнеумоторакс код болесника с ХИВ инфекцијом треба да подигне сумњу на PCP. Кавитација и плеурални излив су ријетки у одсуству других плућних патогена или малигности. Компјутеризована томографија (СТ) корисна је додатна метода, будући да ће чак и код пацијената с умјереним симптомима и нормалним рендгенским снимком грудног коша, СТ бити абнормалан, показујући промјене у виду „млијечног стакла“, које могу бити неуједначене, док нормалан СТ има високу негативну предиктивну вриједност. Будући да клиничка слика, крвни тестови и рендгенски снимци грудног коша нису патогномонични за PCP, и зато што се организам не може рутински култивисати, хистопатолошка или цитопатолошка дијагностика организама у ткиву, бронхоалвеоларни лават (BAL) или индуковани узорци спутума потребни су за коначну дијагнозу. Ланчана реакција полимеразе (PCR) јесте алтернативна метода за дијагностицирање PCP-а. PCR је врло осјетљива и специфична за откривање *Pneumocystis*-а; међутим, PCR не може поуздано разликовати колонизацију од болести. TMP-SMX је третман избора за PCP. TMP-SMX једнако је ефикасан као и парентерални пентамидин. Болесници с документованим или сумњивим PCP-ом и умјереном до тешком болешћу, дефинисаном $\text{pO}_2 < 70$ mm Hg треба да приме помоћне кортикостероиде што је прије могуће и свакако у року од 72 сата након почетка PCP терапија. До сада нема доказа о оптималној дози или трајању кортикостероидне терапије. Препоручен је сљедећи 21-дневни орални режим с преднизоном: 40 mg орално два пута дневно 1–5. дана, 40 mg једном дневно 6–10. дана, и 10 и 20 mg једном дневно од 11. до 21. дана. Ако је потребна парентерална примјена, препоручује се употреба метилпреднизолонa у 75% одговарајуће дозе преднизона. Препоручена доза преднизона



за дјецу је 1 mg/kg тјелесне тежине два пута дневно 1–5. дана, 0,5 mg/kg једном дневно 6–10. дана и 0,5 mg/kg једном дневно од 11. до 21. дана. Алтернативни терапијски режими укључују: дапсон и TMP, који могу имати ефикасност сличну TMP-SMX и мање нуспојава. Одрасле особе и адолесценти инфицирани ХИВ-ом, укључујући и труднице, треба да приме хемопрофилактику против РСР-а ако имају број CD4 < 200 ћелија/mm³, те особе које имају постотак CD4 ћелија < 14%. АРТ треба започети код пацијената који већ нису на њему, у року од двије недјеље од дијагнозе РСР-а. Парадоксални имунолошки реконструктивни синдром (IRIS) риједак је након РСР-а.

Многи гастроинтестинални поремећаји повезани с ХИВ-ом, као што су *Candida esophagitis*, билијарна криптоспоридиоза и цитомегаловирусни (ЦМВ) колитис, представљају опортунистичке инфекције које су резултат напредне имуносупресије, док се други гастроинтестинални процеси, као што је хронични вирусни хепатитис Б или Ц инфекције, могу појавити у било којој фази ХИВ болести.

Промјене уустима укључују соор (узрокован гљивом *Candida*), оралну власасту леукоплакију (посљедица инфекције EBV-ом) и афтозне улцерације. **Орална власаста леукоплакија** јавља се у виду бијелих лезија дуж латералних страна језика.

Болести једњака често се јављају међу особама с ХИВ-ом, и обично узрокују симптоме дисфагије, одинофагије, мучнину, анорексију и губитак тежине. Најчешћи је **инфективни езофагитис**, који је резултат инфекције с *Candida albicans*, али такође може бити узрокован вирусима, као што су вирус херпес симплекса (ХСВ), ЦМВ и *Varicellazoster* (ВЗВ), а рјеђе другим инфективним агенсима.

Честе су улцерације једњака узроковане ЦМВ и херпес симплекс вирусом.

Болесници с узнапредовалом ХИВ болешћу, са присутношћу или без присутности оралне кандидијазе, треба да буду емпиријски третиран из езофагеалне кандидозе антифунгалном терапијом (нпр. флуконазол 100 mg/дан). Највише болесника с узнапредовалом ХИВ болешћу (до 77%) који не реагују на антифунгалну терапију имају улцерације једњака.

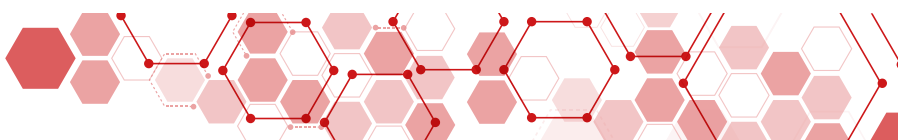
Ризик од **бактеријске дијареје** варира према броју CD4 Т-лимфоцита и највећи је код особа с < 200 CD4 ћелија/mm³. Бактерије које се најчешће изолују из културе код особа инфицираних ХИВ-ом јесу *Salmonella* (нарочито *Salmonella enterica* и *Enteritidis*), *Shigella* и *Campylobacter*. Инфекција повезана с *Clostridium difficile* (CDI) честа је код пацијената заражених ХИВ-ом; низак број CD4 (< 50 ћелија/mm³) независни је фактор ризика за болести уз традиционалне ризичне факторе као што је изложеност здравственој установи или антибиотицима.

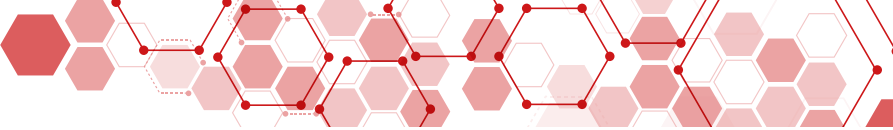
Неке полно преносиве **ректалне инфекције** (нпр. проктитис услед *Lymphogranuloma venereum* или *Neisseria gonorrhoeae*) могу произвести симптоме сличне онима код колитиса због *Salmonelle*, *Shigella* и *Campylobacter spp.* Ако култура столице не успије дати ентеричне бактеријске патогене код болесника са симптомима проктитиса или колитиса, треба размотрити дијагностичку процјену полно преносивих болести с аноскопијом и биопсијом.

Болести жучног мјехура и жучног стабла које погађају особе с ХИВ-ом укључују уобичајена стања која нису повезана с АИДС-ом, као што је холелитијаза, и стања повезана с АИДС-ом, као што је акалкулозни холециститис и холангиопатија. ЦМВ, *Cryptosporidium* и *Microsporidia* су патогени који су најчешће повезани с акалкулозним холециститисом. Употреба инхибитора протеазе, атазанавира, може довести до развоја жучних каменаца који садрже значајне концентрације лијека.

Болест јетре може бити посљедица акутног или хроничног вирусног хепатитиса (разматра се у другом поглављу).

Токсоплазматски енцефалитис (TE) узрокује протозоа *Toxoplasma gondii*. Чини се да се болест јавља готово искључиво због реактивације латентних циста у ткиву. Примарна инфекција повремено је повезана с акутном церебралном или дисеминираном болешћу. Клиничка болест је ријетка међу пацијентима с бројем CD4 Т-лимфоцита > 200 ћелија/μl. Пацијенти с бројем CD4 < 50 ћелија/μl у највећем су ризику. Примарна инфекција





настаје након једења недовољно куханог меса које садржи цисте ткива или ингестије ооциста које су избачене у мачјем измету. У САД важан фактор ризика јесте конзумирање сирових шкољки и острига. До 50% особа с документованом примарном инфекцијом нема препознатљив фактор ризика. Инфекција се може догодити у плућима, мрежници ока, срцу, гуштерачи, јетри, дебелом цријеву, тестисима и мозгу.

Међу пацијентима с АИДС-ом, најчешћи клинички приказ инфекције *T. gondii* јесте жаришни енцефалитис с главобољом, збуњеношћу или моторичком слабашћу и повишеном температуром. Жаришне неуролошке абнормалности могу бити присутне при физикалном прегледу, а у недостатку лијечења, напредовање болести резултује нападима, омамљеношћу, комом и смрћу.


СТ или магнетна резонанца (MRI) мозга обично ће показати вишеструке лезије које појачавају контраст у сивој твари кортекса или базалних ганглија, често с придруженим едемом. Пацијенти заражени ХИВ-ом с ТЕ серопозитивни су на антибијела против токсоплазме имуноглобулин Г (IgG). Антибијела против токсоплазме имуноглобулин М (IgM) обично су одсутна. Откривање *T. gondii* PCR-ом у ликвору има високу специфичност (96%–100%), али ниску осјетљивост (50%), посебно након што је започета специфична антитоксоплазматска терапија. Диференцијална дијагноза жаришне неуролошке болести код болесника с АИДС-ом најчешће укључује примарни лимфом ЦНС-а и прогресивну мултифокалну леукоенцефалопатију (PML). У недостатку упалног синдрома имунолошке реконституције (IRIS), PML (али не и лимфом) може се разликовати на основу сликовне дијагностике. Код болесника с мас лезијама, откривање EBV и JCV PCR-ом у ликвору сугерише лимфом ЦНС-а односно PML.

ХИВ заражене особе требало би да буду тестиране на IgG антибијела на токсоплазму убрзо након што им се дијагностицира ХИВ како би се открила латентна инфекција *T. gondii*. Такође их треба савјетовати у вези с изворима инфекције токсоплазмом, посебно ако им недостају IgG антибијела на токсоплазму. Токсоплазма-серопозитивни болесници који имају број CD4 < 100 ћелија/ μ l требало би да добију профилаксу против ТЕ. Сви пацијенти којима пријети токсоплазмоза такође су у опасности од развоја пнеумоније *Pneumocystis jirovecii* (PCP) и требало би да приме PCP профилаксу. Њима треба управљати на сљедећи начин: пацијенти који примају триметоприм-сулфаметоксазол (TMP-SMX) или атовакон за PCP профилаксу не захтијевају додатне лијекове; пацијентима који примају дапсон треба додати режим пириметамин и леуковорин или их пребацити на TMP-SMX или атовакон. Дневна доза TMP-SMX таблете, која је преферирани режим за PCP профилаксу, такође је ефикасна против ТЕ и препоручује се. TMP-SMX, једна таблета двоструке јачине три пута седмично, јесте алтернатива. Ако пацијенти не могу толерисати TMP-SMX, препоручена алтернатива је дапсон-пириметамин плус леуковорин, који је такође ефикасан против PCP.

Профилаксу против ТЕ треба прекинути код одраслих и адолесцентних болесника који примају АРТ чији се број CD4 повећава на > 200 ћелија/ μ l дуже од три мјесеца.

Почетна терапија избора за ТЕ састоји се од комбинације пириметамин плус сулфадиазин и леуковорин. Пириметамин ефикасно продире у паренхим мозга, чак и у одсуству упале. Пириметамин плус клиндамицин плус леуковорин преферирани је алтернативни режим за пацијенте с ТЕ који не могу толерисати сулфадиазин или не реагују на терапију прве линије. Ова комбинација, међутим, не спречава PCP, стога се мора примијенити додатна PCP профилакса. Међутим, ако пириметамин није доступан, TMP-SMX треба користити умјесто пириметамин-сулфадиазина или пириметамин-клиндамицина. Не постоји парентерална формулација пириметамин, а једини широко доступан парентерални сулфонамид је сулфаметоксазол, TMP-SMX.

Иако се туберкулоза (ТБ) може спријечити и излјечити, глобални је водећи узрок смрти од заразне болести. ТБ је водећи узрок морбидитета и смртности међу људима који живе с ХИВ-ом широм свијета (видјети друго поглавље). Организми комплекса *Mycobacterium avium* (MAC) присутни су свугдје у животној средини. У вријеме прије доступности ефикасне АРТ, *M. avium* је био етиолошки агенс у > 95% PLHIV с напредном имуносупресијом, код



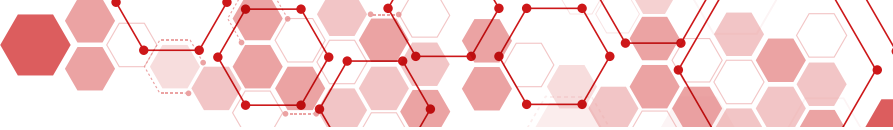
којих је настала дисеминована MAC болест. MAC болест се обично јавља код PLHIV особа с бројем CD4 Т-лимфоцита (CD4) < 50 ћелија/мм³. Инциденција дисеминоване MAC болести износи 20%–40% код PLHIV с напредном имunosупресијом у одсутности ефикасне АРТ или хемопрофилактике. Укупна инциденција MAC болести међу PLHIV наставила је да опада у модерној АРТ ери на тренутни ниво од < 2 случаја MAC-а као прве ОИ. Уз број CD4 < 50 ћелија/мм³, фактори повезани с повећаним ризиком од MAC болести су ниво HIV RNA у плазми > 1.000 копија/ml и континуирана репликација вируса упркос АРТ-у. Симптоми могу укључивати повишену температуру, ноћно знојење, губитак килограма, умор, пролив и болове у стомаку. Лабораторијске абнормалности посебно повезане с дисеминованом MAC болешћу укључују анемију (често несразмјерну оној која се очекује у фази ХИВ-а) и повишен ниво алкалне фосфатазе у јетри. Хепатомегалија, спленомегалија или лимфаденопатија (паратрахеална, ретроперитонеална, парааортна или рјеђе периферна) могу се идентификовати физичким прегледом или СТ или MR претрагом. Локализовани синдроми укључују цервикални, интраабдоминални или медијастинални лимфаденитис, упалу плућа, перикардитис, остеомијелитис, апсцесе коже или меких ткива, бурзитис, чиреве гениталија или инфекцију ЦНС-а. Дијагноза дисеминоване MAC болести заснива се на компатибилним клиничким знаковима и симптомима повезаним с изолацијом MAC-а из култура крви, лимфних чворова, коштане сржи или других нормално стерилних ткива или тјелесних течности.

Примарна профилакса против дисеминоване MAC болести не препоручује се одраслима и адолесцентима с ХИВ-ом који одмах започну АРТ. Особе с ХИВ-ом које не примају АРТ или које и даље остају виремичне на АРТ-у, али немају тренутне могућности за потпуно супресивни режим АРТ-а, требало би да примају хемопрофилактику против MAC болести ако имају број CD4 < 50 ћелија/мм³. Примарна MAC профилакса, ако је претходно започета, треба да буде прекинута код одраслих и адолесцената који настављају с потпуно супресивним АРТ режимом. Почетно лијечење MAC болести требало би да се састоји од два или више антимиkobактеријских лијекова за спречавање или одгађање појаве резистенције. Кларитромицин је преферирано прво средство; азитромицин може замијенити кларитромицин када интеракције с лијековима или нетолеранција искључују употребу кларитромицина. Тестирање MAC изолата на осјетљивост на кларитромицин или азитромицин препоручује се свим људима с ХИВ-ом. Етамбутол је препоручени други лијек за почетно лијечење MAC болести. Неки би клиничари додали рифабутин као трећи лијек. Једно рандомизовано клиничко испитивање показало је да је додавање рифабутина у комбинацију кларитромицина и етамбутола побољшало преживљавање, а у два рандомизована клиничка испитивања овај је приступ смањио појаву резистенције на лијекове код особа с АИДС-ом и дисеминованом MAC болешћу.

Особама с ХИВ-ом биће потребно континуирано антимиkobактеријско лијечење, осим ако АРТ резултује имуном реконституцијом. С обзиром на сложене интеракције лијекова, ако се користи рифабутин, прилагођавање дозе потребно је особама с ХИВ-ом које примају инхибиторе протеазе (PI), ефавиренц, рилпивицин или доравирин; рифабутин се не смије користити с елвитегравиром/кобицистатом или биктегравиром.

Орофарингеална и езофагеална кандидијаза честе су код болесника заражених ХИВ-ом. Велику већину таквих инфекција узрокује *Candida albicans*, иако су посљедњих година забиљежене и инфекције узроковане другим врстама *Candida*. Појава кандидозе орофарингеала или једњака препозната је као показатељ имунолошке супресије и најчешће се опажа код болесника с бројем CD4 Т-лимфоцита < 200 ћелија/мм³. Појава АРТ-а довела је до драматичног пада преваленције орофарингеалне и езофагеалне кандидозе.

Орофарингеалну кандидијазу карактеришу безболне бијеле лезије налик плаку које се могу појавити на усној површини, тврдом или меком непцу, слузници орофаринкса или површини језика. Лезије се лако могу састругати помоћу депресора за језик или другог инструмента. Будући да један број болесника заражених ХИВ-ом с орофарингеалном кандидијазом такође има захваћеност једњака, клиничари би требало да утврде постоје ли симптоми који упућују на болест једњака код болесника с орофарингеалном кандидијазом.




Кандидијаза једњака обично се јавља с ретростерналном пекућом боли или нелагодом заједно с одиофагијом. Ендоскопским прегледом откривају се бјелкасти плакови слични онима уоченим код орофарингеалне болести. Повремено плакови могу напредовати до површинских улцерација слузнице једњака са средишњим или периферним бјелкастим ексудатима.

Цитомегаловирус (ЦМВ) јесте дволанчани DNA вирус у породици херпес вируса који може узроковати дисеминовану или локализовану болест код ХИВ заражених пацијената с напредном имуносупресијом. Већина клиничких болести јавља се код особа које су претходно заражене ЦМВ-ом (серопозитивним) и стога представљају или реактивацију латентне инфекције или поновну инфекцију новим сојем. Болест органа узрокована ЦМВ-ом јавља се код болесника с напредном имуносупресијом, обично с CD4 Т-лимфоцитима < 50 ћелија/ mm^3 , који или не примају или нису реаговали на АРТ. Остали фактори ризика укључују претходне ОИ, висок ниво ЦМВ виремије (најчешће мјерене ланчаном реакцијом полимеразе [PCR]) и висок ниво HIV RNA у плазми (> 100.000 копија/ml). Прије снажног АРТ-а, приближно 30% пацијената с АИДС-ом имало је ЦМВ ретинитис. Инциденција нових случајева ЦМВ болести смањила се за $\geq 95\%$ с појавом АРТ-а.

Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (ПМЛ) опортунистичка је инфекција ЦНС-а, узрокована вирусом полиома ЈС (JCV) и карактерисана фокалном демиелинизацијом. Вирус има глобалну дистрибуцију, са серопреваленцијом од 39% до 69% међу одраслима. Примарна JCV инфекција обично се јавља асимптоматски у дјетињству. Прије појаве комбиноване АРТ, ПМЛ се развијао код 3% до 7% болесника с АИДС-ом и готово је увијек био смртоносан; спонтане ремисије биле су ријетке. Распрострањеном примјеном АРТ-а у развијеном свијету, инциденција ПМЛ-а знатно се смањила. Иако је већина ОИ ЦНС-а готово у потпуности спријечена када се број CD4 Т-лимфоцита одржава изнад 100–200 ћелија/ mm^3 , ПМЛ се и даље понекад може појавити код пацијената који се ефикасно лијече АРТ-ом. ПМЛ се испољава као жаришни неуролошки дефицит, обично с подмуклим почетком и сталним напредовањем. Будући да демиелинизујуће лезије могу укључивати различита подручја мозга, специфични се дефицити разликују од пацијента до пацијента. Може бити захваћена било која регија ЦНС-а, иако се чини да су нека подручја преферирана, укључујући затиљне режњеве (с хемианопсијом), фронталне и тјемене режњеве (афазија, хемипареза и хемисензорни дефицити). Почетно препознавање ПМЛ-а ослања се на комбинацију клиничких и неурорадиолошких снимака: постојано напредовање жаришних неуролошких дефицита с магнетском резонанцом (MRI) готово увијек показује изразите лезије бијеле твари у подручјима мозга које одговарају клиничким дефицитима. Уобичајени први корак у потврђивању дијагнозе јесте испитивање цереброспиналне текућине ланчаном реакцијом полимеразе (PCR) на присутност JCV DNA. Тест је позитиван код приближно 70%–90% болесника који не узимају АРТ, за које се позитиван резултат може сматрати дијагностичким у одговарајућем клиничком контексту. JCV може бити откривен у ликвору код само 60% болесника лијечених АРТ-ом. Будући да вирусно оптерећење JCV DNA у ликвору може бити врло мало, чак и с активним ПМЛ-ом, пожељне су врло осјетљиве PCR перформансе. Сада су доступни осјетљиви тестови који откривају само 50 копија/ml. Откривање вируса JCV у ликвору у било којој количини с одговарајућим клиничким налазима снажно подржава дијагнозу ПМЛ.

Криптококозу узрокује инфекција гљивом *Cryptococcus neoformans*. Криптококоза обично захвата плућа или ЦНС (мозак и леђну мождину), али може утицати и на друге дијелове тијела. Настаје удисањем земље загађене инкапсулираним квасницама *Cryptococcus neoformans*. Упала можданих овојница у правилу се исказује микроскопским мултифокалним интрацеребралним лезијама. Менингеални грануломи и веће фокалне лезије мозга могу бити присутни. Инфламација није опсежна; болесник је обично субфебрилан, али може бити афебрилан. Криптококни менингитис код обољелих од АИДС-а може изазвати минималне или никакве симптоме, а параметри ликвора могу бити нормални, изузев позитивног налаза на многе кваснице. Већина симптома криптококног менингитиса приписује се едему мозга, а обично су неспецифични, укључујући главобољу, нејасан вид, сметеност, депресију, агитацију или друге промјене понашања. Изузев мишићне слабости,



жаришни знакови су ријетки све до релативно касног стадијума болести. Сљепило се може развити због едема мозга или директног захватања оптичког тракта.

Плућна криптококоза обично се исказује асимптоматским и примарним лезијама плућа које пролазе спонтано. Код имунокомпетентних људи, ове изоловане плућне лезије понекад зацијеле спонтано, без дисеминације, чак без антимикотичне терапије. Пнеумонија обично узрокује кашаљ и друге неспецифичне респираторне симптоме. Међутим, криптококна инфекција плућа у склопу АИДС-а може се манифестовати тешком, прогресивном пнеумонијом с акутном диспнејом и радиолошким налазом који упућује на инфекцију с *Pneumocystis*. Дисеминација може настати код сваке инфициране особе. Дерматолошко ширење је најчешће, а огледа се у пустуларним, папуларним, нодуларним или улцерираним лезијама, које каткад личе на акне, *molluscum contagiosum* или базоцелуларни карцином.

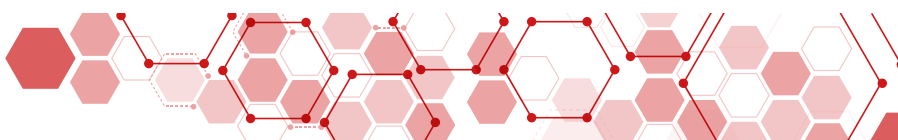
Култура даје коначну дијагнозу. Узрочници се најчешће налазе у ликвору, спутуму и мокраћи, а хемокултуре могу бити позитивне у тешким инфекцијама, нарочито код обољелих од АИДС-а. Код дисеминоване криптококозе с менингитисом, *S. neoformans* се често изолује из уринокултуре, а простатична жаришта инфекције понекад перзистирају упркос успјешном одстрањењу узрочника из ЦНС-а. На дијагнозу јако упућује идентификација инкапсулираних пупајућих квасница у размазима тјелесних течности, секрета, ексудата или других узорака. Повећани протеини у ликвору и мононуклеарна плеоцитоза уобичајен су налаз код криптококног менингитиса, каткад превладава неутрофилија. Глукоза је често ниска. У случају изоловане болести плућа или уротракта, даје се флуконазол 400 mg PO 1x/дан. За тежу болест даје се флуконазол 400 mg PO 1x/дан плус флуцитозин 25 до 37,5 mg/kg 4x/ дан кроз 10 седмица. За менингитис, стандардни режим је амфотерицин Б плус флуцитозин 25 mg PO кроз 6 до 10 седмица. Готово свим обољелим од АИДС-а терапија одржавања потребна је доживотно. Флуконазол 200 mg PO 1x/дан има предност, али је прихватљив и итраконазол у истој дози. Исто тако, могу се IV давати седмичне дозе амфотерицина Б.

Енцефалопатија повезана с ХИВ-ом – Овај поремећај мозга може се појавити као дио акутне ХИВ инфекције или може бити посљедица хроничне ХИВ инфекције. Његов тачан узрок није познат, али сматра се да је повезан с инфекцијом мозга ХИВ-ом и насталом упалом.

Иако се специфични симптоми разликују од особе до особе, они могу бити дио једног поремећаја познатог као АИДС деменцијски комплекс или ADC. Остала имена за ADC су деменција повезана с ХИВ-ом и ХИВ/АИДС енцефалопатија. Уобичајени симптоми укључују пад у размишљању или когнитивним функцијама као што су памћење, просуђивање, концентрација и рјешавање проблема. Остали чести симптоми су промјене у личности и понашању, говорни и моторички проблеми попут неспретности и лоше равнотеже. Када су ови симптоми довољно озбиљни да ометају свакодневне активности, може се оправдати дијагноза деменције.

Комплекс АИДС деменције обично се јавља када број CD4 + падне на мање од 200 ћелија/ μ l. То је можда први знак АИДС-а. Појавом АРТ-а, учесталост ADC-а је опала. АРТ не само да може спријечити или одгодити појаву АИДС деменцијског комплекса код особа с ХИВ-ом, већ може побољшати и менталну функцију код људи који већ имају ADC. Комплекс АИДС деменције узрокован је самим вирусом ХИВ-а, а не опортунистичким инфекцијама које се често јављају у узапредовалом ХИВ-у. За разлику од готово свих осталих облика деменције, обично се јавља код млађих људи.

У деменцији која је искључиво повезана с ХИВ-ом, супкортикалне патолошке промјене настају када се заражени макрофаги или микроглијске ћелије инфилтрирају у дубоку сиву твар (тј. базалне ганглије, таламус) и бијелу твар. Преваленција деменције у касној фази ХИВ инфекције креће се од 7% до 27%, али од 30% до 40% може имати блаже облике. Инциденција је обрнуто пропорционална броју CD4. Симптоми и знакови деменције повезане с ХИВ-ом могу бити слични онима код других деменција. Ране манифестације укључују успорено размишљање и изражавање, потешкоће у концентрацији, апатију.



Моторика је успорена; атаксија и слабост могу бити очигледни. Ненормални неуролошки знакови могу укључивати парапарезу, спастичност доњих екстремитета, атаксију, екстензорско-плантарне одговоре. Понекад су присутне манија или психоза. Код акутног погоршања, неопходна је клиничка процјена која укључује мјерење броја CD4 ћелија, ХИВ вирусно оптерећење, MRI и лумбалну функцију. Ако пацијенти за које је познато да имају ХИВ инфекцију имају симптоме који упућују на деменцију, општа дијагноза деменције потврђује се на основу уобичајених критеријума, укључујући сљедеће: когнитивни или бихевиорални (неуропсихијатријски) симптоми ометају способност функционисања на послу или обављања уобичајених свакодневних активности. Ови симптоми представљају пад у односу на претходне нивое функционисања. Треба урадити MRI, с контрастом и без њега, како би се идентификовали други узроци деменције, а ако MRI не утврди контраиндикације за лумбалну пункцију, такође треба урадити лумбалну пункцију. Налази деменције повезане с ХИВ-ом у касним фазама могу укључивати дифузне хиперинтензитете бијеле твари који се не појачавају, церебралну атрофију и повећање клијетке. Пацијенти с ХИВ инфекцијом и нелијеченом деменцијом имају лошију прогнозу (просјечно очекивано трајање живота шест мјесеци) од оних без деменције. Примарни третман деменције повезане с ХИВ-ом је антиретровирусна терапија, која повећава број CD4 и побољшава когнитивне функције.

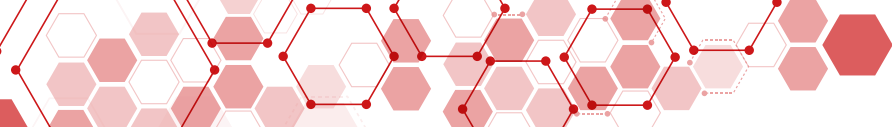
Антимикробна профилакса, уз АРТ, индикована је и код болесника с озбиљном имуносупресијом и резултујућим повећаним ризиком од опортунистичких инфекција. Антимикробна профилакса може се сигурно прекинути када број CD4 ћелија буде > 200/μl дуже од шест мјесеци након почетка АРТ-а. Сљедећа табела приказује уобичајене организме који узрокују опортунистичку болест код ХИВ/АИДС пацијената испод одређених прагова броја CD4 ћелија.

Инфективне болести

ХИВ/АИДС и опортунистичке инфекције

Опортунистичке инфекције

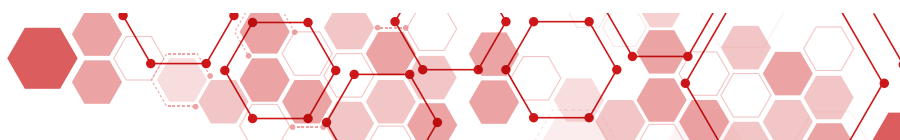
Сумарне препоруке профилаксе опортунистичких инфекција за ХИВ у САД (ЈАМА 2018.320.379)			
CD4	Опортунистичка инфекција	Профилакса	Критеријум за D/C
Било који број CD4	Инфлуенца, ХАВ, ХБВ, ХПВ, ВЗВ, <i>S.pneumo</i> , ТБ	Вах: грипа, ХАВ, ХБВ, ХПВ, РСВ 13, PPSV23 након осам седмица; вакцина без живог узрочника са CD4 < 200; латентна ТБ: INH/В6 x 9 мј.	Нема
< 200	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (или кандидијаза)	TMP-SMX DS QD (преферирано) или 1 SS QD или дапсон 100 mg QD или атоваквон 1500 mg OD	CD4>200 x 3 мј.
< 150	<i>Histo</i> (само ако је ендемска; не у МА)	Итраконазол 200 mg PO QD	CD4>150 x 6 мј.
< 100	<i>Toxoplasma</i>	TMP-SMX DS QD или дапсон 50 mg QD + пириметамин 50 mg qWk + леуковорин 25 qWk	CD4>200 x 3 мј.
< 50	<i>Mycobact. avium complex</i> (MAC)	Ррх више се не препоручује уколико је започет АРВ	CD4>100 x 3 мј.



Лијечење ОИ код одраслих са ХИВ-ом/АИДС-ом – такође погледати „Инвазивне гљивичне инфекције“		
Патоген	Дијагноза	Лијечење првом линијом лијекова
МАС	Сх (крви/спутума/бронха/сржи/тквива), АFB бојење	Azitra 600 mg/дан или Claritra 500 mg BID + етамбутол 15 mg/kg QD
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Типично индуковани спутум (оcј 50%–90%) или BAL испирање (оcј > 90%) за dx; Сх није поуздан	ТМР-SMX (15-20 mg/kg/дан ТМР IV) x 21 дан, ± стероиди ако РаО2 < 70 или А-а >35
<i>Toxoplasmosa gondii</i>	СТ/MRI: повећање прстена, највише бодова има IgG+, али не IgM+, Вх мозга ако је Rx неуспјешан (г/о ЦНС лимфом)	Pirimet 200 mg x 1; онда по тежини + сулфадиазин + леуковорин x 6 седмица
Херпес симплекс вирус (ХСВ)	Орални/генитални: DFA, PCR, вирусни СХ ЦНС: LP + CSF PCR	Ацикл. 400 PO q8h или валацикл. 1 g PO q12 h x 5–10 д.; ЦНС: ацикл. 10 mg/kg IV q8h x 3 седмице
Цитомегаловирус (ЦМВ)	Ретинитис: преглед; колитис/езофагитис: bx; PNA: бронха; Неуро: LP са PCR, Вх мозга, крв: PCR	Уопштено: ганицикловир или фоскарнет IV, пребацити на PO са побољшањима
ПМЛ	MRI: неповећавајуће лезије, LP са JCV PCR	Само tx који модификује болест је APB
Криптококоза (ријетка у дијеловима САД)	Серум и CSF CrAg, серум или/и CSF култура, ↑ притисак отварања CSF	Ambisome + флуцитозин x 2 седмице → затим висока доза fluc x 8 седмица → затим ниска доза x 1 год.
Мукокотана кандидијаза (езофагална/орална)	Клинички dx. Бијели плак уклоњен депресором за језик + КОН; EGD + Вх	Орално: fluc 100 mg PO x 7–14 дана vs нистатин S&S; Eso: fluc 100–400 mg PO/IV x 14–21 дан)

Account created for the MGH Internal Medicine Housestaff Manual “White Book” <https://stk10.github.io/MGH-Docs/WhiteBook-2019-2020.pdf>

У појединим је случајевима индикована профилакса специфичних ОИ. Успјешни дуготрајни АРТ резултује постепеним опоравком броја CD4 Т-ћелија и побољшањем имунолошког одговора и репертоара Т-ћелија (претходно изгубљени одговори антигена могу се обновити). Број периферних Т-ћелија почетно се повећао након што је терапија започела, али то представља прерасподјелу активираних Т-ћелија из центара репликације вируса у лимфним чворовима, умјесто стварног повећања укупног броја CD4 Т-ћелија. Мјере за спречавање ОИ ефикасне су код многих PLHIV. Осим побољшања постојећих болести, лијечење АРТ-ом смањује ризик од развоја додатних ОИ. Одрасли и адолесценти који живе са ХИВ-ом (чак и на АРТ-у) без доказа о активној туберкулози у окружењима са високим оптерећењем туберкулозом треба да приме превентивну терапију изонијазидом (IPT), а као помоћ при одлучивању може се користити туберкулински кожни тест. Вакцинација против хепатитиса А и Б препоручује се свим особама изложеним ризику од ХИВ-а прије него што се заразе; међутим, може се дати и након инфекције. Препоручује се триметоприм/сулфаметоксазол профилакса у доби између четири и шест недјеља и престанак дојења новорођенчади ХИВ позитивних мајки. Такође се препоручује особама да се спријечи РСР када је CD4 испод 200 ћелија/μл и код оних који имају или су раније имали РСР. Особама са значајном имunosупресијом такође се савјетује да добију профилактичке терапије за токсоплазмозу и МАС. Одговарајуће превентивне мјере смањиле су стопу ових инфекција за 50%. Вакцинација против грипе и пнеумокока препоручује се код особа са ХИВ-ом/АИДС-ом.



Стратегије за спречавање опортунистичких инфекција ХИВ-ом/АИДС-ом: Превенција опортунистичких инфекција код ХИВ-а/АИДС-а подразумејева мултидисциплинарни приступ који укључује љекаре у примарној здравственој заштити, агенсе заразних болести и социјалне раднике за подршку. Рано започињање АРТ-а и даље је најефикаснија метода за спречавање ОИ. Додатне методе укључују примјену неколико стратегија, укључујући вакцинацију, пробир за коинфекције, избегавање изложености, едукацију пацијента и антибиотску профилаксу.

Постоји мало или нимало доказа који указују на клиничку корист покретања антимикробне профилаксе против сљедећих организама: 1. хистоплазма капсулирана, 2. комплекс *Mycobacterium avium* (МАС), 3. *Bartonella spp*, 4. цитомегаловирус (ЦМВ), 5. криптоспоридиј, 6. *Candida spp*. Ти организми имају малу учесталост код болесника с ХИВ-ом/АИДС-ом и постоји могућност за значајне интеракције лијекова с АРТ терапијом ако се истовремено започне с профилаксом. Зато се сматра да правовремено започињање АРТ и накнадно побољшање броја CD4 + ћелија пружа одговарајућу превенцију болести.

Организам	Болест	Број CD4 под ризиком	Профилакса
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Плућна или екстрапулмонална ТБ	Било који број, ако је скрининг тест позитиван или болесници имају претходну историју активне ТБ	Ако је скрининг тест позитиван, први је корак искључити активну болест кроз РТГ грудног коша. Ако је негативан, треба започети лијечење изониазидом током девет мјесеци.
<i>Coccidioides sp.</i>	Кокцидиоидомикоза	< 250 ћелија/ μ л из ендемских регија југозападних Сједињених Држава	Флуконазол за болеснике с позитивним серолошким тестовима.
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Пнеумоцистична пнеумонија	< 200 ћелија/ μ л	Триметоприм-сулфаметоксазол. Алтернативни агенси: дапсон, атоваквон или пентамидин у облику аеросола.
<i>Toxoplasma gondii</i>	Токсоплазмоза	< 100 ћелија/ μ л	Триметоприм-сулфаметоксазол. Алтернативни агенси: дапсон + пириметамин + леуковорин атоваквон + пириметамин.

Једном када је започето лијечење МАС-а и постоје назнаке да се стање побољшава и лијекови добро подносе, треба започети АРТ. Стандардни поступак подразумејева започињање АРТ-а 4–6 недјеља након почетка лијечења МАС-а. Након шест мјесеци с побољшаним имунолошким одговором (број CD4 > 100 ћелија/ mm^3), треба смањити лијечење МАС-а или га зауставити и употрејибити секундарну профилаксу. Заустављање секундарне профилаксе могуће је кад је имунолошки систем стабилан и реагује дуже од 3–6 мјесеци. Лијечење МАС-а или секундарну профилаксу треба примјењивати шест мјесеци како би се обезбиједило успјешно лијечење и избегао рецидив. Важно је започети с лијечењем МАС-а како би се избегла забуна око тога долазе ли неке нуспојаве од МАС-а или АРТ-а.



Лијечење нетипичне микобактериозе				
Антибиотик	Доза	Фреквенција	Начин	Трајање

Лијечење првом линијом лијекова (15,16)

Кларитромицин	500 mg-1000 mg	BID	PO	Шест мјесеци; одлучити на основу клиничких процјена.
+				
Етамбутол	15 mg/kg	OD	PO	Шест мјесеци; одлучити на основу клиничких процјена.
+				
Рифабутин	300-450 mg	OD	PO	Шест мјесеци; одлучити на основу клиничких процјена.

Други лијекови активни против МАС^а

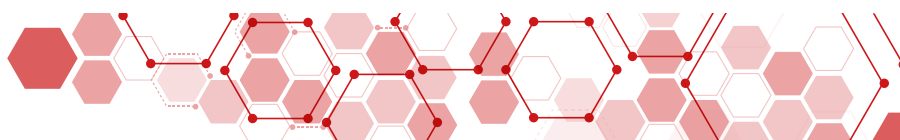
Азитромицин	500-1200 mg	OD	PO	Шест мјесеци
Ципрофлоксацин	500 mg	BID	PO	Шест мјесеци
Амикацин	15 mg/kg/дан или 7,5 mg/kg/дан	OD BID	IV IV	Не дуже од четири седмице

^а Рифапацин није ефикасан против МАС.

Након покретања АРТ-а, могуће је прекинути примарну профилаксу ако је број CD4 порастао преко одговарајућег нивоа индикације током 3–6 мјесеци (нпр. PCR: > 200 ћелија/mm³, toksoplasmosis: > 100 ћелија/mm³, MAI: > 50 ћелија/mm³). Прекид секундарне профилаксе такође би требало да буде могућ у истој ситуацији уз пажљиво праћење. Увијек је индиковано поново покренути профилаксу када број CD4 падне испод нивоа индикације. У табели су сажете најновије препоруке за стратегију профилаксе.

Профилакса ОИ за пацијенте инфициране ХИВ-ом			
Патоген	Индикација	Први избор	Алтернативе

<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Број CD4 < 200 ћелија/mm ³ или орофарингеална кандидијаза	TMP-SMZ (котримоксазол) таблета двоструке јачине PO ^а OD ^б	TMP-SMZ таблета једноструке јачине PO OD (1) TMP-SMZ таблета двоструке јачине PO TIW ^с (понедељак, сриједа и петак) Дапсон 50 mg PO BID ^д Дапсон 100 mg PO OD (2) Пириметамин 50 mg + дапсон 50 mg + фолинска киселина 15 mg OD Инхалација пентамидином 300 mg сваке три седмице (3) Такође могуће: клиндамицин или атоваквон (4, 5)
-------------------------------	--	---	---



<i>M. tuberculosis</i>	Прочишћени протеински дериват (ППД) реакција ≥ 5 mm или недавни контакт са случајем активне ТБ	Изониазид (INH) 300 mg PO + пиридоксин 50 mg PO OD током шест мјесеци (6)	Потребна су даља истраживања за развој алтернативног профилактоичког лијечења туберкулозе у подручјима с високом преваленцијом отпорности на INH.
<i>Toxoplasma gondii</i> , примарна	Број CD4 < 100 ћелија/mm ³	TMP-SMZ таблета двоструке јачине PO OD	TMP-SMZ таблета једноструке јачине PO OD (7, 8) Дапсон 50 mg PO OD + пириметамин 50 mg PO QW ^e + фолинска киселина 25 mg PO QW
<i>Toxoplasma gondii</i> , секундарна	Број CD4 < 100 ћелија/mm ³	TMP-SMZ таблета двоструке јачине PO OD	Дапсон 50 mg PO OD + пириметамин 50 mg OD + фолинска киселина 15-25 mg OD
<i>M. avium complex</i>	Број CD4 < 50 ћелија/mm ³	Азитромицин 1200 mg PO QW	Кларитромицин 500 mg PO BID (9, 10)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Број CD4 < 50 ћелија/mm ³	Флуконазол 100-200 mg PO OD (11)	

^a PO: *per os*.

^b OD: *једном дневно*

^c TIW: *три пута седмично*

^d BID: *два пута дневно*

^e QW: *једном седмично*

HIV/AIDS TREATMENT AND CARE CLINICAL PROTOCOLS FOR THE WHO EUROPEAN REGION

Терапијска дјелотворност или имуногени потенцијал вакцина нису у потпуности утврђени код болесника с ХИВ-ом/АИДС-ом. Вакцинисање се снажно подстиче у овој популацији. Потенцијална је корист у ублажавању тежине и смртности од болести коју је могуће спријечити вакцином. Генерално, инактивирани вакцине углавном се преферирају над живим вакцинама због потенцијалног ризика од болести повезаних с вакцином. Ако постоји било каква сумња у вези с имуногеношћу или накнадно тестирање не покаже одговарајући одговор на антитијела, препоручује се ревакцинација након што се постигне број CD4 + ћелија > 200/ μ l. Сљедеће вакцине рутински се препоручују болесницима с ХИВ-ом/АИДС-ом:

- ▶ сезонски облик вакцине против грипе, који се инактивира годишње;
- ▶ тетанус, дифтерија, ацелуларни хрипавац (Tdap): препоручује се свим пацијентима старијим од 11 година који је још нису примили, након чега слиједи појачана доза тетануса, дифтерије (Td) сваких 10 година;
- ▶ хумани папилома вирус (ХПВ): генерално се примјењује током адолесценције од 11 до 12 година, али код ХИВ болесника препоручује се до 26 година; примјена ове вакцине чак и након 26 година старости препоручује се пацијентима с високоризичним



сексуалним понашањем;

- ▶ пнеумококна вакцина: пацијентима старијим од двије године препоручује се узимање конјуговане вакцине против пнеумокока (PCV13 или Pnevnaг) с било којим бројем CD4 + ћелија, а затим слиједи пнеумококна полисахаридна вакцина (PPSV23 или Pнеитовах) након најмање осам недјеља. Препоручује се да се овај појачивач даје након што се број CD4 + ћелија повећа на > 200/ μ l. Даља доза PPSV23 препоручује се након пет година од прве примјене PPSV23;
- ▶ вакцина против хепатитиса А и хепатитиса Б: примјењује се пацијентима за које се утврди да нису имуни током рутинског прегледа. Препоручује се да се провјери одговарајући одговор на антитијела мјесец дана након примјене вакцине. Ако се примијети лош одговор, препоручује се примјена вакцине након повећања броја CD4 + ћелија на > 200/ μ l;
- ▶ вакцинисање против менингокока: примјена конјуговане вакцине против менингокока са серогрупама А, С, W, Y препоручује се код болесника старијих од два мјесеца. Уз то, вакцина против серогрупе В препоручује се болесницима с аспленијом, недостатком комплемента и током менингококних избијања која укључују серогрупу В.

Одређене вакцине препоручују се када пацијенти испуњавају одређене индикације, као што су:


- ▶ *Haemophilus influenzae b*: индиковано само за дјецу у доби од пет до осам година или за одрасле код којих постоји ризик од ширења хемофилних инфекција попут аспленије или недостатка комплемента;
- ▶ оспице, заушњаци, рубеола: пацијентима без озбиљно ослабљеног имунолошког стања (број CD4 < 200 ћелија/ μ l код одраслих или мање од 15% код дјеце млађе од пет година) препоручују се двије дозе MMR вакцине у размаку од 28 дана ако немају било који доказ о претходном имунитету. За некога ко има јасну историју претходне имунизације, лабораторијског налажења имунолошког одговора или је рођен прије 1957. године, вакцинисање није потребно.

Правовремено увођење АРТ-а и побољшање броја CD4 + најефикаснија је метода смањења ризика од ОИ. Кориштење АРТ-а може, међутим, довести до IRIS-а због упалног одговора након што се уочи побољшање броја CD4 + ћелија и постигне имунолошки одговор. Приказ IRIS-а може бити неспецифичан и зависи од врсте опортунистичке инфекције, мјеста и озбиљности упалног одговора. Због неспецифичног приказа, тешко га је разликовати од активних инфекција (нпр. упале плућа стечене у болници), напредовања претходно дијагностицираних опортунистичких инфекција или нуспојава повезаних с лијековима. Наставак АРТ-а и симптоматско лијечење основа су управљања IRIS-ом. Кориштење стероида резервисано је за тешке облике IRIS-а.

Нелијечени ХИВ пацијенти склони су вишеструким опортунистичким инфекцијама због прогресивног снижавања CD4 + Т-ћелија. Због високог морбидитета и смртности од ових инфекција, треба учинити да ти пацијенти имају довољно средстава за рану дијагнозу ХИВ-а и правовремено започињање АРТ-а. Тим би пацијентима требало да управља мултидисциплинарни тим који укључује специјалисту за заразне болести, интернисту, медицинску сестру, фармацеуте и социјалне раднике. Такође им је потребно редовно праћење лабораторијских претрага како би се процијенило побољшање броја CD4 + ћелија, нуспојаве повезане с лијековима и појава опортунистичких инфекција. Пацијенти с ХИВ-ом често се суочавају са социјалном стигмом због својих инфекција. Тим мора додатно обезбиједити одговарајућу социјалну и финансијску подршку, рехабилитацију за интравенске кориснике дрога, заједно с едукацијом пацијента о сигурним сексуалним праксама и избјегавању високоризичног понашања.

Литература

1. Agarwal, S. K., Makhij, A. International conference on AIDS. 2002 Jul 7–12; 14 Abstract no Thpe B7220; Department of Medicine, New Delhi, India.
2. Badri, M., Wilson, D., Wood, R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet*, 2002.
3. Content Source: HIV.gov. Date last updated: July, 2019.
4. Diro Ermies, Fekede Danial et al. Assessment of risk behavior with oral and per oral lesions in adult HIV patients at Tikur Anbesa hospital, Addis Ababa, Ethiopia. EPHA. 2008.
5. Dominic, S., Nitika, G., Shalini, S., Vishwas, S. Prevalence of opportunistic infections in AIDS patients in Mangalore, Karnataka. *J Trop Doct*. 2008.
6. Federal HIV/AIDS prevention and control office federal ministry of health. Guidelines for management of opportunistic infections and antiretroviral treatment in adolescents and adults in Ethiopia. 2007. http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/—ed_protect/—protrav/—ilo_aids/documents/legaldocument/wcms_125386.pdf. Accessed 15 Dec 2017.
7. Federal HIV/AIDS Prevention and Control Office, Federal Ministry of Health. Guidelines for management of opportunistic infections and anti-retroviral treatment in adolescents and adults in Ethiopia. 2008. http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ethiopia_art.pdf. Accessed 8 Nov 2016.
8. Federal Ministry of Health. National guidelines for comprehensive HIV prevention, care and treatment. Addis Ababa: Federal Ministry of Health, 2017.
9. Global HIV/AIDS. Response - epidemic update and health sector progress towards universal access - progress report, 2011.
10. Hurry, K., Shewa, A., et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active ARV therapy in Addis Ababa, Ethiopia. *Jpn J Infect Dis.*, 2008.
11. Kong, B. N., Harwell, J. I., Suos, P., Lynen, L., Mohiuddin, S., Reinertm S., Pugatch, D. Opportunistic infections and HIV clinical diseases among patients in Phnom Penh, Cambodia. *South West Asian J Trop Med Public Health*, 2007.
12. Lipton, S. A., Gendelman, H. E. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Dementia associated with the acquired immunodeficiency syndrome. [Review]. *N Engl J Med*, 1995.
13. Masaisa, F., Gahutu, J. B., Mukiibi, J., Delanghe, J., Philippé, J. Anemia in human immunodeficiency virus-infected and uninfected women in Rwanda. *Am J Trop Med Hyg.*, 2011.
14. Mitiku, H., Weldegebreal, F., Teklemariam, Z. Magnitude of opportunistic infections and associated factors in HIV-infected adults on antiretroviral therapy in eastern Ethiopia. *HIV AIDS (Auckl)*, 2015.
15. Moges, N. A., Kassa, G. M. Prevalence of opportunistic infections and associated factors among HIV positive patients taking anti-retroviral therapy in DebreMarkos Referral Hospital, Northwest Ethiopia. *J AIDS Clin Res.*, 2014.
16. Negass, H., Kefene, H. Profile of AIDS case in Ethiopia. *Ethiop J Health Dev.*, 2009.
17. Nissapatorn, V., Lee, C., Fatt, Q. K., Abdullah K. A. AIDS-related opportunistic infections in Hospital Kuala Lumpur. *Jpn J Infect Dis*. 2003.
18. Nobre, A., Braga, E. Opportunistic infections at university hospital of Brazil. *J Trop Med.*, 2003.
19. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention,



the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America.

20. Seifu, L. Socio-demographic and clinical profiles of AIDS patients in Jimma referral hospital, South West Ethiopia. EPHA, 2004.
21. Shimelis, T., Tassachew, Y., Lambiy, T. Cryptosporidium and other intestinal parasitic infections among HIV patients in Southern Ethiopia: significance of improved HIV-related care. Parasites Vectors, 2016.
22. Staine, J. G. AIDS update 2007: an overview of acquired immune deficiency syndrome. New York: McGraw-Hill; 2008.
23. Sun, H. Y., Chen, M. Y., Hsieh, S. M. et al. Changes in the clinical spectrum of opportunistic illnesses in persons with HIV infection in Taiwan in the era of highly active antiretroviral therapy. Jpn J Infect Dis., 2006.
24. Takahashi, K., Wesselingh, S., Griffin, D., et al. Localization of HIV-1 in human brain using polymerase chain reaction/in situ hybridization and immunocytochemistry. Ann Neurol, 1996.
25. UNAIDS. How AIDS changed everything; report 2015.

6.8 Туберкулоза и ХИВ

Туберкулоза (ТБ) и ХИВ инфекција представљају свака за себе озбиљан проблем. Удружене, оне постају још опасније по здравље сваке индивидуе. Туберкулоза је најчешћа коинфекција са ХИВ-ом. Процјењује се да је ризик од развијања туберкулозе 16–27 пута већи код особа које живе са ХИВ-ом од особа које немају ХИВ инфекцију. ХИВ инфекција може знатно утицати на прогресију ТБ и, такође, довести до преласка из латентног облика у облик активне ТБ. Особа која живи са ХИВ-ом и код које је доказана латентна туберкулоза (ЛТБ) има далеко веће шансе да оболи од активне туберкулозе него особе без ХИВ-а. Наравно, како ХИВ утиче на прогресију ТБ, дешава се и обратно, да ТБ доведе до брже прогресије ХИВ-а.

СЗО је прокламовала стратегију „Три ‘И’” за контролу ТБ:

1. изониазид превенција (ИП) гдје је индицирана,
2. јачање напора у циљу откривања активне ТБ (енгл. intensified case finding – ICF),
3. контрола ТБ инфекције (IC).

Стратегија „Три ‘И’” требало би да буде дио његе и лијечења ХИВ-а у циљу јачања АРТ-а.

Оно што је важно нагласити одмах на почетку јесте да се лијечење активне ТБ проводи на истим принципима без обзира на то да ли се ради о коинфекцији са ХИВ-ом или не. Друга неспорна чињеница је да се код свих обољелих од активне ТБ, који су, уз то, инфицирани ХИВ-ом, лијечење ТБ проводи обавезно по принципима директно контролисаног краткотрајног лијечења (DOTS). DOTS се препоручује све вријеме лијечења ТБ, а најмање у почетној фази. Кључно питање које је стално присутно у бројним расправама јесте када је оптимално вријеме за укључивање АРВ терапије код обољелих од ТБ са ХИВ коинфекцијом. Нажалост, одговор остаје, као и раније, да то није познато. Препоруке су да се лијечење ХИВ инфекције одгоди ако је то икако могуће за 2–8 седмица од почетка лијечења ТБ. Неки аутори вријеме одгађања одређују у односу на број CD4 ћелија/mm³. Одгађање је пожељно јер, у првом реду, смањује ризик настанка IRIS-а, а са друге стране олакшава лијечење и адхеренцију обољелог, избегава интеракције антиретровирусних лијекова и антитуберкулотика те избегава појачану токсичност лијекова, укључујући хепатотоксичност и неуропатије, које карактеришу обје групе.

Процјена стања

Сваку ХИВ-ом инфицирану особу треба обавезно испитати на ТБ, чак и ако немамо јасне анамнестичке податке (контакт са ТБ инфицираним, респираторна симптоматологија и сл.). Ако је особа инфицирана са *Mycobacterium tuberculosis*, важно је установити да ли се ради о активној или латентној ТБ. По дефиницији СЗО, латентна туберкулоза дефинише се као стање перзистентног имуног одговора на стимулацију са *Mycobacterium tuberculosis* антигеном, али без доказа о клинички активној туберкулози. За процјену се користи туберкулински тест или interferon gamma release assay (IGRA). Ако се открије да особа има латентну ТБ (која није раније лијечена, а испитивањем се утврди да се не ради о активној ТБ), коју можемо дефинисати тако да је TKT \geq 5 mm индурације или постоји позитивна реакција у IGRA тесту, треба започети превентивни третман.

СЗО препоручује у превентивном третману за одрасле и дјецу у земљама са високом, али и ниском инциденцијом туберкулозе, монотерапију изониазидом у трајању од шест мјесеци. За земље са високом инциденцијом туберкулозе препоручују се и опције краткотрајног третмана.

Рифампицин плус изониазид дневно у току три мјесеца требало би да буде понуђен као алтернатива за шестомјесечну монотерапију изониазидом као превентивни третман за дјецу и адолесценте < 15 година у земљама са високом инциденцијом ТБ (јака препорука, низак квалитет доказа – **нова препорука**).

Рифапентин и изониазид једном недјељно у току три мјесеца могу се понудити као алтернатива за шестомјесечну монотерапију изониазидом, као превентивни третмани за одрасле и дјецу у земљама са високом инциденцијом ТБ (условна препорука, умјерени

квалитет доказа – **нова препорука**).

Сљедеће опције препоручују се за третман латентне туберкулозе у земљама са ниском инциденцијом ТБ као алтернативе за шестомјесечну монотерапију изониазидом: девет мјесеци изониазида, или тромјесечни режим једном недјељно рифампетин и изониазид, или 3–4 мјесеца изониазид плус рифампицин или 3–4 мјесеца рифампицин сам (јака препорука, умјерени до висококвалитетни докази – **постојећа препорука**).

У подручјима са високом инциденцијом ТБ и преношењем, одрасли и адолесценти који живе са ХИВ-ом, а не зна им се статус или имају позитиван тубекулински кожни тест, те није вјероватно да имају активну туберкулозу, требало би да добијају изониазид најмање 36 мјесеци, без обзира на то да ли добијају АРТ. Изониазид би такође требало давати без обзира на степен имуносупресије, историје претходног ТБ лијечења или трудноћу (условна препорука, низак квалитет доказа – **постојећа препорука**).

За разлику од СЗО, CDC преферира краткотрајне режиме у односу на шестомјесечну или деветомјесечну терапију изониазидом.

Реституција имуног система усљед АРВ терапије може измијенити слику, тј. може бити праћена конверзијом из негативног у позитивни туберкулински кожни тест, а исто тако и ако се ради о ИГРА. Препоручује се да се након процјене степена опоравка имуног система под АРТ-ом понови тест (ТКТ или ИГРА, ако су претходно били негативни). Најлакши начин провјере овог опоравка јесте праћење броја CD4 ћелија. Када број CD4 ћелија порасте изнад 200/mm³, треба поновити тест ако је претходно био негативан.

Могуће опције

Још једном је важно нагласити чињеницу да се лијечење активне ТБ проводи на истим принципима без обзира на то да ли је особа ХИВ позитивна или негативна.

Ако је особа ХИВ позитивна, а ТБ дијагностикована када је већ под АРВ режимом, треба пажљиво процијенити режим, уз могућност прилагођавања доза, а нарочиту пажњу посветити АРВ лијековима и њиховим интеракцијама са рифамицином.

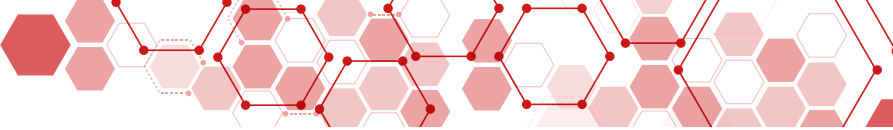
Ако особа није на АРВ лијечењу, треба што прије започети лијечење ТБ, а АРВ терапију одгодити, ако је могуће, за најмање 2–8 седмица. Уколико се ради о ХИВ инфицираној особи са активном ТБ која никада није била под АРВ режимом, неки аутори се руководе бројем CD4 ћелија. Уколико је број CD4 ћелија нижи, терапија почиње раније, али не прије двије седмице од почетка лијечења туберкулозе, изузев ако број падне испод 50 ћелија/mm³. Ако је виши или висок, вријеме између почетка лијечења туберкулозе и почетка АРВ лијечења се продужава:

1. **CD4 ћелије <50 /mm³**, започети АРТ што је прије могуће, али унутар двије седмице од почетка лијечења ТБ;
2. **CD4 >50 ћелије /mm³**, започети АРТ унутар осам недјеља од почетка лијечења туберкулозе;
3. **у току трудноће, без обзира на број CD4 ћелија**, започети АРТ што је прије могуће;
4. **са туберкулозним менингитисом**, када се АРТ започне рано, пацијенти би требало да буду стално надзирани и праћени због високог процента нежељених дејстава и смрти у рандомизованим студијама.

(Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/inline-files/AdultandAdolescentGL.pdf>, K-14, 2019)

Код ХИВ позитивних особа са туберкулозним менингитисом СЗО препоручује да се почетак АРТ-а одгоди до завршетка интензивне фазе лијечења туберкулозе.

Код ХИВ инфицираних особа са документованом „multi-drug“ резистенцијом (MDR) или екстензивном резистенцијом на лијекове (XDR), АРТ би требало почети 2–4 седмице од



утврђивања ТБ резистентне на лијекове и започињања друге линије лијечења ТБ.

Уска сарадња инфектолога који лијечи особе које живе са ХИВ-ом и пулмолога пресудна је у свим овим околностима.

Лијечење туберкулозе

Већ је поменуто да се лијечење нерезистентне туберкулозе код особа које живе са ХИВ-ом не разликује од оног код особа без ХИВ инфекције. Активна ТБ лијечи се према стандардним смјерницама, тј. краткотрајним режимом који се састоји из давања рифампина (RIF) или рифабутина (RFB) са изониазидом (INH), пиразинамидом (PZA) и етамбутолом (EBM), који се дају у току два мјесеца, а потом наставља изониазид са рифамицинима (рифампин или сл.) још четири мјесеца. Ако ХИВ инфицирана особа има број CD4 ћелија мањи од 100/mm³, препоручује се, без обзира на све, најмање три седмице лијечења рифамицином (ако се даје краће, изазива у високом проценту резистенцију на рифамицин). Упркос нежељеним интеракцијама лијекова, рифамицин треба свакако укључити у терапију активне ТБ код ХИВ инфицираних особа, уз прилагођавање дозе ако је потребно.

DOTS је обавезан у лијечењу активне ТБ код ХИВ инфицираних особа.

Лијечење ХИВ инфекције код коинфекције са туберкулозом

Посљедње ажурирање препорука за прву и другу линију режима антиретровиралних лијекова, које је урадила СЗО 2019. године, заснива се на најновијим доказима о сигурности и ефикасности при кориштењу долутегавира и ефавиренца 400 mg код трудница и особа са коинфекцијом туберкулозом.

Рифамицини су незаобилазни у лијечењу туберкулозе.

Они, међутим, представљају снажне индукторе јетриног цитохрома Р-450 (CYP450), П-глукопротеина (P-gp) и UGT1A1 ензима. Рифабутин и рифапентин су снажни индуктори CYP3A4. Као снажни ензимски индуктори, они убрзавају метаболизам лијекова, снижавајући дужину излагања антиретровиралним лијековима. Највише су погођени протеаза инхибитори, али и ненеуклеозидни инхибитори реверзне транскриптазе (ефавиренц, невирапин), те и интеграза инхибитори и антагонист CCR5 – лијек маравирик. Већина нуклеозидних инхибитора реверзне транскриптазе, инхибитар фузије – енфувиритид, те ибализумаб немају тако важне интеракције са рифамуцинима. Тенофовир алафенамид (TAF) јесте P-gp супстрат и његова примјена са рифамицинима се не препоручује док се не проведу детаљна истраживања.

Када се примјењују долутегавир, ралтегавир или маравирик, препоручује се повећање доза. Уколико се морају примијенити инхибитори протеазе, препоручује се употреба рифабутина. Неки аутори то препоручују и за инхибиторе интегразе.

СЗО препоручује да се започне антиретровирална терапија код особа које су под туберкулозистацима са једним од режима прве линије (1st-line).

тенофовир дизопроксил фумарат (TDF) + емтрицитабин (FTC) + ралтегавир 400 или 800 mg два пута дневно,

TDF/FTC/EFV или **TDF/ЗТС/EFV** (пратити концентрације лијека након двије седмице),

TDF/FTC/долутегавир 50 mg два пута дневно са рифампицином,

TDF / FTC / бустовани PI (умјесто рифампицина користити рифабутин 150 mg једном дневно).

Као преферирани други режим (2nd-line) ако се користи рифампицин:

оптимизовани режим са NRTI + долутегавир 2 x 50 mg дневно, или

двострука доза лопинавир/ритонавир (800 mg / 200 mg) два пута дневно;

или ако се користи рифабутин:

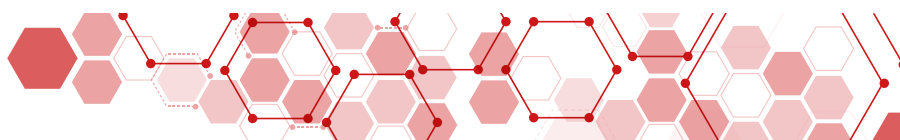
оптимизовани NRTI режим + долутегавир или бустовани PI у стандардној дози.



IRIS се може појавити након започињања АРТ-а, па се у том случају лијечење ТБ и АРТ не прекидају него се истовремено третира IRIS (јака препорука, слаб ниво доказа – експертно мишљење). Код лијечења активне ТБ, код ХИВ инфицираних особа може да се појави са АРТ-ом или без АРТ-а, али у далеко већем проценту уз примјену АРТ-а, добро познати IRIS. Овај синдром испољава се повишеном температуром, грозницом, увећањем лимфних чворова, појавом плућних инфилтрата или излива. IRIS може знатно допринијети појави веће смртности код ХИВ инфицираних на АРТ-у у току прве године лијечења. Много већу вјероватноћу за појаву IRIS-а дају број CD4 ћелија мањи од $50/\text{mm}^3$, тежи облици ТБ и ако започнемо лијечење АРВ лијековима мање од 30 дана од почетка лијечења ТБ. Зато се препоручује, када год је то могуће, да се одгоди почетак лијечења АРТ-ом за 2–8 седмица од почетка лијечења активне ТБ, јер то може смањити учесталост појаве и тежину клиничке слике IRIS-а.

Уколико се IRIS ипак јави у блажој или средње тешкој форми, потребно је наставити и АРТ и лијечење ТБ уз додавање режиму нестероидних противупалних лијекова. У тешким облицима IRIS-а потребне су високе дозе кортикостероида (преднизон 1 mg / 1 kg тјелесне тежине у току 1–4 седмице).

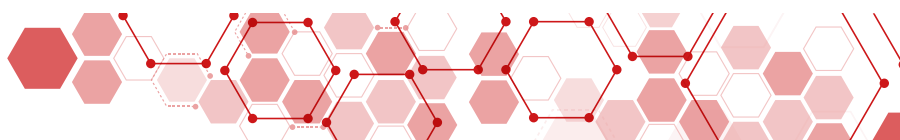
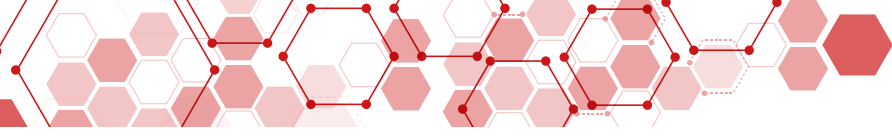
У сваком случају, лијечење ТБ/ХИВ коинфекције, због комплексности, захтијева уску сарадњу ХИВ и ТБ специјалиста, стручњака за клиничку фармакологију и других профила.





Литература

1. LATENT TUBERCULOSIS INFECTION, Updated and consolidated guidelines for programmatic management, WHO, 2018.
2. Update of recommendations of first-and second-line antiretroviral regimens, WHO, 2019.
3. Sterling, T. R., Njie, G., Zenner, D., et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. MMWR Recomm Rep 2020; 69 (No. RR-1): 1–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6901a1>.
4. Panel of antiretroviral Guidelines of Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available at: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/inline-files/AdultandAdolescentGL.pdf>, 2019.
5. Consolidated guidelines of HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations, WHO, 2016.
6. Радна група за израду клиничких водила за третман ХИВ-а и АИДС-а, Клиничке водиле за третман ХИВ-а и АИДС-а у Босни и Херцеговини, Сарајево, 2015.



#SOS_PROJECT