

Kliničke vodilje za tretman HIV-a i AIDS-a u Bosni i Hercegovini

Kliničke vodilje za tretman HIV-a i AIDS-a

u Bosni i Hercegovini

Sarajevo, 2013.

Autori /Radna grupa :

Mr. sc. dr. Zlatko Čardaklija, Nacionalni koordinator za HIV FMOH

Mr. ph. Jelena Medar Petrović, Viši stručni saradnik za farmaciju, Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske

Prim. dr. Vesna Hadžiosmanović, Klinika za infektivne bolesti KCU Sarajevo

Prim. dr. Sana Šabović, Klinika za infektivne bolesti UKC Tuzla

Doc. dr. sci. Zdravka Kezić, Klinika za infektivne bolesti JZU Univerzitetske bolnice Banja Luka

Mr. sc. ph. Tijana Kovačević, bolnička apoteka JZU Univerzitetske bolnice Banja Luka

Mr. sci. dr. Suzana Hadžialjević, program koordinator , Udruženje "Partnerstvo za zdravlje"

Urednik: Mr.sci.dr Suzana Hadžialjević

Recenzija: Prof. dr. sc. Josip Begovac, dr. med.

Lektor: Rade Marković

DTP & Grafički dizajn: Igor Škalceri

Izdanje: prvo izdanje

Izdavač: Udruženje "Partnerstvo za zdravlje"

Godina izdavanja i štampanja: 2013.

Stampa: Arch Design d.o.o.

Tiraž: 200 primjeraka

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Nacionalna i univerzitetska biblioteka
Bosne i Hercegovine, Sarajevo

616.98:578.828HIV]:616-08(497.6)(035)

KLINIČKE vodilje za tretman HIV-a i AIDS-a u Bosni i Hercegovini /
[autori / radna grupa Zlatko Čardaklija ... [et al.]. - 1. izd. - Sarajevo :
Udruženje Partnerstvo za zdravlje, 2013. - 166 str. : graf. prikazi ; 30 cm

Bibliografija uz svako poglavlje.

ISBN 978-9958-568-10-7

1. Čardaklija, Zlatko

COBISS.BH-ID 20272902

Izdavanje ove publikacije podržali su: Ministarstvo zdravstva Federacije Bosne i Hercegovine, Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske, UNDP, GF, PH, SIDA.

Odjel za zdravstvo
i ostale usluge
Brčko Distrikt BiH

Ministarstvo
zdravstva Federacije
Bosne i Hercegovine

Ministarstvo zdravlja i
socijalne zaštite
Republike Srpske



AUTORI POGLAVLJA

1. UVOD U KLINIČKE VODILJE
Mr. ph. Jelena Medar Petrović
2. ANTIRETROVIRUSNO LIJEČENJE
Prim. dr. Vesna Hadžiosmanović
3. HIV INFEKCIJA KOD DJECE
Prim. dr. Sana Šabović
4. SPREČAVANJE TRANSMISIJE HIV-A SA MAJKE NA DIJETE (PMTCT)
Prim. dr. Sana Šabović
5. HIV/AIDS TRETMAN I NJEGA OSOBA KOJE UBRIZGAVAJU DROGE
Doc. dr. sci. Zdravka Kezić
6. INTERAKCIJA LIJEKOVA KOD ANTIRETROVIRUSNE TERAPIJE
Mr. sc. ph. Tijana Kovačević
7. LIJEČENJE OBOLJELIH SA KOINFEKCIJAMA:
 - Hepatitisi B i C i HIV
 - Tuberkuloza i HIVMr.sc.dr. Zlatko Čardaklija

© Partnerstvo za zdravlje/Partnerships in Health. Sva prava pridržana.

Korištenje i objavljivanje ove publikacije ili njenih pojedinih dijelova na bilo koji način i bilo kojim sredstvima komunikacije i informisanja nije dozvoljeno bez pismenog odobrenja Partnerstva za zdravlje/Partnerships in Health.

Štampanje ove publikacije podržao je Razvojni program Ujedinjenih nacija (UNDP BiH) u saradnji sa nadležnim institucijama vlasti, entetskim ministarstvima zdravlja/zdravstva i nevladinim organizacijama u okviru programa „Srazmjerno povećanje univerzalnog pristupa za najrizičnije populacije u Bosni i Hercegovini“ kojeg finansira Globalni fond za borbu protiv AIDS-a, tuberkuloze i malarije (GFATM).

Stavovi izneseni u ovoj publikaciji ne predstavljaju nužno i stavove Razvojnog programa Ujedinjenih nacija u Bosni i Hercegovini.

Recenzija

Kliničke vodilje za tretman HIV infekcije obuhvaćaju na suvremen i aktualan način sve aspekte antiretrovirusnog liječenja i praćenja djece, trudnica i odraslih osoba zaraženih HIV-om. U smjernicama za antriretrovirusno liječenje odraslih nalazimo i prikaze bazične evaluacije osoba zaraženih HIV-om, kliničko i laboratorijsko praćenje te testiranje rezistencije HIV-a na antiretrovirusne lijekove. Iscrpno se prikazuje kada i s kojim lijekovima treba započeti antiretrovirusno liječenje. Daje se suvremeni osvrt na glavne i recentne smjernice liječenja u svijetu, uključujući i smjernice Svjetske zdravstvene organizacije. Posebna se pažnja posvetila indikacijama za početno liječenje i optimalnom odabiru lijekova za početno liječenje. Nalazimo i kratak osvrt na imunorekonstruktivni sindrom koji predstavlja važan klinički problem nakon započinjanja antiretrovirusnog liječenja. Dat je osvrt i na suvremenu temu primjene lijekova u svrhu prevencije zaraze HIV-om kao i na važno pitanje postekspozicijskog postupka. Iscrpno je prikazana i tema sprečavanja prijenosa infekcije s majke na dijete i tema antiretrovirusnog liječenja djece, ponovo uz uvažavanje suvremenih smjernica i suvremenih spoznaja. Uz antiretrovirusno liječenje je često povezano i liječenje ostalih komorbiditeta. Iznimno je važan pristup liječenju osoba koje ubrizgavaju droge, što je predmet posebnog poglavlja. S pravom se ističe integrirani pristup skrbi osoba koje koriste drogu jer se odgovarajućim mjerama smanjenja štete, otvorenim pristupom bez donošenja vrijednosnih sudova može postići sprečavanje širenja HIV infekcije među korisnicima droga, kao i uspješno antiretrovirusno i supstitucijsko liječenje. Posebno su prikazani i problemi kao i jasne i suvremene smjernice o istovremenom liječenju tuberkuloze i HIV infekcije. Prikazane su i suvremene smjernice istovremenog liječenje hepatitisa B i/ili hepatitisa C u osoba zaraženih HIV-om. Propisivanje antiretrovirusnih lijekova podrazumijeva ne samo poznavanje učinkovitosti lijekova već i znanje o farmakokineticu i interakcijama navedenih lijekova. Postoje značajne interakcije između pojedinih antiretrovirusnih lijekova kao i između antiretrovirusnih lijekova i drugih lijekova. Zbog toga je posebno poglavje posvećeno interakcijama antiretrovirusnih lijekova, a najznačajnije su jasno istaknute. Dat je i osvrt na primjenu lijekova u bubrežnom zatajenju kao i kod ciroze jetre.

Liječenje HIV infekcije je danas liječenje jedne kronične bolesti, ono je dugotrajno, bolesnici stare, a komorbititeti poput kardiovaskularnih događaja, neurokognitivnih smetnji, renalne insuficijencije, kroničnog hepatitisa, osteoporoze i različitih malignih bolesti dobivaju na sve većem značenju.

Ove kliničke vodilje daju jedan suvremen, praktičan i jasan pristup zbrinjavanju osoba zaraženih HIV-om. Smatram da će dosljedna primjena navedenih suvremenih smjernica omogućiti izvrsnu skrb osobama zaraženim HIV-om.

Prof. dr. sc. Josip Begovac, dr. med.

SADRŽAJ

1. UVOD U KLINIČKE VODILJE	15
2. ANTIRETROVIRUSNO LIJEĆENJE.....	17
2.1. Bazična evaluacija	17
2.2. Testiranje rezistencije na lijekove.....	19
2.3. Testiranje koreceptora tropizma	20
2.4. Ciljevi terapije	21
2.5. Optimalno vrijeme za iniciranje ART-a.....	21
2.6. Kada uključiti tretman?	22
2.7. Koristi i nedostaci ranog uvođenja ART-a.....	25
2.8. Specifični problemi kod pacijenata s jednom od oportunističkih infekcija	26
2.9. Osobe kod kojih se progresija ne javlja u dužem vremenskom periodu (eng. long-term nonprogresor).....	27
2.10. Komponente ARV režima	27
2.11. Pregled najčešće upotrebljavanih komponenti ARV režima	28
2.12. S čim započeti: PI naspram NNRTI.....	33
2.13. Raspoloživi ARV lijekovi	38
2.14. ARV režimi preporučeni za započinjanje terapije kod ART-naive pacijenata	39
2.16. Monitoring ART-a	45
2.17. ARV lijekovi dostupni u BiH	51
2.18. Sindrom inflamatorne imunske rekonstitucije (IRIS)	51
2.19. Profesionalna postekspozicijska profilaksa (PEP).....	52
2.20. Terapija kao prevencija	55
3. HIV INFEKCIJA KOD DJECE	57
3.1. Laboratorijska dijagnostika HIV-a	58
3.2. ART kod novorođenčadi i djece	63
4. SPREČAVANJE TRANSMISIJE HIV-A SA MAJKE NA DIJETE (PMTCT).....	77
4.1. Inicijalna evaluacija trudnica u preporodajnom periodu.....	77
4.2. Imunološke osobenosti u trudnoći	78
4.3. Osobnosti imunog aparata fetusa	78
4.4. Prevencija transmisije HIV-a sa majke na dijete u preporodajnom periodu	79
4.5. Preporuke EACS-a za liječenje trudnica	81
4.6. Preporuke Vodiča SZO za Evropu.....	82
4.8. Imunizacija novorođenčeta.....	86
5. HIV/AIDS TRETMAN I NJEGA OSOBA KOJE UBRIZGAVAJU DROGE (IDU).....	89
5.1. Zdravstvene i socijalne posljedice ubrizgavanja droga.....	90
5.2. Supstuticiona terapija opijatima.....	90
5.3. Organizacija i menadžment HIV tretmana kod IDU	90
5.4. Klinički menadžment HIV inficiranih IDU.....	93
5.5. Menadžment zavisnosti od neopijata (uključujući kokain i stimulanse tipa amfetamina-ATS).....	96
5.6. Menadžment HAART-a kod IDU sa HIV/AIDS-om	97
6. INTERAKCIJE LIJEKOVA KOD ANTIRETROVIRUSNE TERAPIJE	103
6.1. Opšte preporuke.....	103
6.2. Klasifikacija interakcija.....	103

6.3. Metabolizam lijekova	105
6.4. Apsorpcija lijekova	106
6.5. Interakcije lijekova HAART režima	108
6.6. Modifikacije doza lijekova u HAART režimu	116
6.7. Modifikacije doza ARV lijekova u bubrežnoj i hepatičkoj insuficijenciji.....	117
7. LIJEČENJE OBOLJELIH SA KOINFEKCIJAMA.....	121
7.1. Hepatitis B virus i HIV.....	121
7.2. Hepatitis C virus i HIV	124
7.3. Tuberkuloza i HIV	127
7.4. Da li se može HIV infekcija izlječiti?.....	128
ANEKS: INTERAKCIJE ANTIRETROVIRUSNIH LIJEKOVA MEĐUSOBNO I SA DRUGIM LIJEKOVIMA.....	137

Skraćenice i objašnjenja

3TC	Lamivudin
ABC	Abakavir
APV	Amprenavir
ARV	Antiretrovirusni lijekovi
ART	Antiretrovirusna terapija
ATV	Atazanavir
AUC	Površina ispod krive koncentracija–vrijeme (eng. area under the curve)
AZT	Azidotimidin, Zidovudin
BID	Dva puta dnevno
CCR5	CCR5 je protein koji se nalazi na imunskim ćelijama, koreceptor je za HIV prilikom ulaska virusa u ćeliju.
CD4	Test kojim se broji koliko ima CD4 limfocita u kubnom milimetru krvi (mm^3). CD4 su limfociti ćelije koje HIV direktno napada. Njihova je uloga da šalju signale drugim ćelijama imunološkog sistema kako bi znale šta i kad da rade.
CD8	Limfociti su ćelije čija je uloga da naciljaju i direktno ubiju zaražene, tj. izmijenjene ćelije. Ćelije imunog sistema imaju sposobnost da prepoznaju koje su materije strane, a koje pripadaju organizmu sa ciljem da eliminišu sve strane materije. Najvažniji su limfociti (vrsta leukocita, tj. bijelih krvnih zrnca), proizvodeći antitijela protiv napadača (B limfociti), tj. brane tijelo tako što se direktno bore protiv napadača (T limfociti).
CMV	Citomegalovirus
CVD	Kardiovaskularna bolest
d4T	Stavudin
ddI	Didanozin
DHS	Demografsko istraživanje o zdravlju
DHSS	Ministarstvo zdravstva i humanih usluga SAD
DRV	Darunavir
EFV	Efavirenz
ETR	Etravirin
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabin

HAART	Visokoaktivna aniretrotvirusna terapija (eng. Highly Active Antiretroviral Therapy)
HBV	Virus hepatitisa B
HCV	Virus hepatitisa C
HDL	HDL holesterol
HIV	Virus humane imunodeficijencije
HLA-B*5701	Humani leukocitni antigen koji se povezuje s hipersenzitivnošću na abakavir
HSR	Hipersenzitivna reakcija
IDU	Osobe koje ubrizgavaju drogu pomoću igle i šprica direktno u krv (eng. injecting drug user)
IDV	Indinavir
IGRA	Test interferon- γ release assay
IM	Infarkt miokarda
INSTI	Klasa ARV lijekova koji blokiraju HIV enzim integrazu
IRIS	Imuni rekonstitucioni inflamatorni sindrom
LDL	LDL holesterol
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
MSM	Muškarac koji ima seks sa muškarcima
MVC	Maraviroc
NHL	Non-Hodžkinov limfom
NFV	Nelfinavir
NNRTI	Nenuklazidni inhibitori reverzne transkriptaze
NRTI	Nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze
NVP	Nevirapin
OI	Oportunističke infekcije
PCR	Laboratorijski test koji se koristi za utvrđivanje nivoa virusa u krvi (eng. polymerase chain reaction)
PEP	Postekspozicijska profilaksa (eng. post-exposure prophylaxis)
PI	Grupa antiretrotvirusnih lijekova koji sprečavaju djelovanje HIV proteaze
PML	Progresivna multifokalna leukoencefalopatija
PMTCT	Prevencija prenosa HIV-a sa majke na dijete tokom trudnoće, porođaja ili dojenja
PrEP	Predekspozicijska profilaksa

RAL	Raltegravir
RTV	Ritonavir
SPI	Seksualno prenosive infekcije
SQV	Saquinavir
SW	Seksualne radnice/radnici
T20	Enfuvirtid
TDF	Tenofovir
TPV	Tipranavir
VL	Nivo virusa u krvi/viremija (eng. viral load)
WHO/SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
ZDV	Zidovudin

PREDGOVOR

Primjena kliničkih vodilja u pristupu i tretmanu određenih bolesti je opšteprihváćena praksa u savremenoj medicini.

U cilju obezbeđenja kvalitetne zdravstvene usluge, kao i standardizacije dijagnostike i terapije HIV-a i AIDS-a, Udruženje "Partnerstvo za zdravlje BiH" je među prvima na području BiH pokrenulo proces pripreme kliničkih vodilja za tretman HIV-a i AIDS-a u saradnji sa Ministarstvom zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske i Ministarstva zdravstva Federacije BiH i uz podršku UNDP-a, GF-a i SIDA-e.

Formirana je ekspertna grupa čiji su članovi obradili teme, svako iz svoje oblasti, odnosno procedure, postupke i vodilje koji su prilagođeni situaciji u našoj zemlji, a koji su komparabilni sa savremenim procedurama u svijetu.

Dijagnostički i terapeutski stavovi bazirani su na velikim multicentričnim studijama i/ili konsenzusima ekspertnih timova ili radnih grupa. Vodilje treba implementirati tako da ljekarima pomažu svojim uputstvima zasnovanim na naučnim dokazima.

Cilj kliničkih vodilja je:

- Primjena savremenih doktrinarnih stavova u dijagnostici i terapiji,
- Standardizacija dijagnostičkih i terapijskih procedura,
- Usvajanje standarda za medicinski nadzor,
- Racionalizacija troškova zdravstvene zaštite,
- Razvijanje i revidiranje liste esencijalnih lijekova za tretman HIV-a i AIDS-a,
- Razvijanje edukacionih programa,
- Razvijanje i implementacija dobre kliničke prakse (to su sistematski razvijani dokazi koji treba da pomognu pružaocima i korisnicima zdravstvenih usluga u donošenju najbolje moguće odluke za tretman HIV-a i AIDS-a),
- Edukacija medicinskog osoblja i pacijenata.

Uspostava kliničkih vodilja će dati zdravstvenim profesionalcima okvir za odgovarajući standard zdravstvene zaštite koju pružaju svojim pacijentima; dati "standarde" na osnovu kojih zdravstveni profesionalci mogu pratiti vlastitu kliničku praksu; olakšati i racionalizirati rad liječnika koji se bave liječenjem HIV i AIDS-a.

Kliničke vodilje će se revidirati, izmijeniti/dopuniti po potrebi, a najmanje svake druge godine u skladu sa novim spoznajama o postojećim antiretrovirusnim lijekovima uzimajući u obzir dostupnost novih lijekova i najnovije vodilje za antiretrovirusno liječenje u BiH.

1. UVOD U KLINIČKE VODILJE

Pandemija HIV/AIDS predstavlja najkompleksniju javnozdravstvenu krizu u novijoj istoriji svijeta.

AIDS je kao poseban klinički entitet definisan u Los Andelesu 1981. godine, a predstavlja kasni stadij djelovanja HIV-a u kojem se javljaju oportunističke bolesti koje definišu AIDS. Do prije 10–15 godina epidemija HIV-a je bila prisutna u razvijenim zemljama i regijama, kao što su SAD i Zapadna Evropa, a unazad desetak godina ubrzo se proširila u zemlje Istočne Evrope i Centralne Azije. Tome u prilog govori činjenica da je 1995. godine bilo registrovano 30.000 zaraženih osoba, a samo 9 godina kasnije, 2004. godine, taj broj je bio oko 1,4 miliona.

Još 1987. godine je Generalna skupština UN-a problem AIDS-a uvrstila u dnevni red kao veliki problem. Godinu dana kasnije, u Londonu su ministri zdravlja razvijenih zemalja raspravljali o AIDS-u donoseći zaključke o prevenciji. Ipak, dva događaja su značajna za početak žestoke borbe sa epidemijom HIV/AIDS-a u cijelom svijetu. Svjetska konferencija o AIDS-u, koja je mobilisala svijet, održana u Durbanu (Južna Afrika) 2000. godine, dovela je do smanjenja cijena antiretrovirusnih (ARV) lijekova, osnivanja Globalnog fonda za borbu protiv HIV/AIDS-a, tuberkuloze i malarije, te 2001. godine, konačno dovela do posebnog zasjedanja Generalne skupštine UN-a posvećenog borbi protiv HIV/AIDS-a (UNGASS).

Prema podacima SZO i UNAIDS-a, u 2011. godini je evidentirano 34,2 miliona ljudi u svijetu koji žive sa HIV-om. U istoj godini zabilježeno je 2,5 miliona novozaraženih slučajeva, što u odnosu na 2010. godinu predstavlja smanjenje od 20%. Od bolesti povezanih sa AIDS-om u 2011. godini umrlo je 1,7 miliona ljudi, a ovaj broj, u poređenju sa najvišim brojem umrlih zabilježenih u 2005. godini, predstavlja smanjenje od čak 24%.

Bosna i Hercegovina, kao i ostale zemlje Zapadnog Balkana, spada u zemlje sa niskom prevalencom HIV-a, odnosno stopa incidence je manja od 0,1%. Prema podacima Instituta za javno zdravstvo RS i Zavoda za javno zdravstvo FBiH, od 1986. do kraja 2011. godine evidentirano je 197 osoba sa HIV infekcijom – 155 muškarca i 39 žena (za 3 osobe nema podataka o spolu), od kojih se kod 116 razvio AIDS. Širenje infekcije je uglavnom seksualnim putem. Navedeni podaci se ipak koriste s oprezom jer zvanično prijavljeni slučajevi infekcije i bolesti često predstavljaju samo 10–20% stvarnog broja slučajeva. Razlog tome je visokorizični ambijent (politička nestabilnost, ekonomska poslijeratna kriza, siromaštvo i migracija stanovništva) koji podstiče određene tipove rizičnog ponašanja za HIV infekciju. Također, nizak nivo svijesti smanjuje dobrovoljno testiranje, a tome svakako doprinosi i mali broj centara za dobrovoljno, povjerljivo savjetovanje i testiranje koji su uglavnom dostupni u gradovima i većim opštinama. Do danas je u BiH od bolesti povezanih sa AIDS-om umrlo sedam osoba.

Danas HIV predstavlja hronično infektivno oboljenje kod kojeg je osobe koje žive s HIV-om neophodno medicinski pratiti do kraja njihovog života. SZO promoviše sveobuhvatan pristup

usmjerenja života osoba koje žive s HIV-om, a koji podrazumijeva širok spektar zdravstvenih potreba pojedinca, pri čemu se mnoge u toku života mogu promijeniti. Osnovnu komponentu ovog pristupa čini obezbjeđivanje antiretrovirusnog tretmana. Još 1983. godine istraživački centri su intenzivno počeli raditi na agensima protiv razmnožavanja virusa. Lijek koji se od 1964. godine koristio u onkologiji pod imenom Azidotimidin je 1987. godine, nakon brojnih terapijskih eksperimenata, registrovan pod imenom Retrovir (zidovudin). Međutim, optimalna forma antiretrovirusne terapije (ART) poznata je pod nazivom visokoaktivna antiretrovirusna terapija (HAART) i u primjeni je od 1996. godine. HAART podrazumijeva kombinaciju tri ili više lijekova, produžava životni vijek, poboljšava kvalitet života osoba koje žive s HIV-om uz istovremeno smanjenje transmisije virusa. Pokazatelji iz Zapadne Evrope i drugih industrijskih zemalja u posljednjih deset godina ukazuju da je nekad smrtonosna bolest danas postala hronično stanje kojim se može upravljati i da lijekovi koji su danas dostupni osobama koje žive s HIV-om mogu osigurati životni vijek uporediv sa vijekom nezaraženih osoba.

Prema podacima UNADS-a, u 2011. godini za 8 miliona ljudi je ART bio dostupan, a što u poređenju sa 2010. godinom predstavlja povećanje od 20%. U BiH ART primaju 63 osobe koje žive s HIV-om.

Ove "Kliničke vodilje za tretman HIV-a i AIDS-a u Bosni i Hercegovini" razrađene su u skladu sa posljednjim preporukama SZO, a namijenjene su kliničarima i drugim zdravstvenim radnicima koji su svakodnevno uključeni u procese dijagnostike, tretmana, njegi i pružanja druge podrške i usluga osobama koje žive s HIV-om. Glavne teme uključuju uputstva za primjenu ART-a kod odraslih i djece, sprečavanje transmisije HIV-a sa majke na dijete, primjenu ART-a kod IDU, liječenje oboljelih sa koinfekcijama (hepatitis B i C i HIV, tuberkuloza i HIV), kao i pregled interakcija lijekova kod primjene antiretrovirusne terapije.

2. ANTIRETROVIRUSNO LIJEČENJE

Uliječenju HIV infekcije se od 1996. godine u praksi uvodi potentna visoko aktivna antiretrovirusna terapija (HAART – eng. Highly Active Antiretroviral Therapy), koja se sastoji od kombinacije tri ili četiri antiretrovirusna (ARV) lijeka. Ova terapija omogućava snažnu i dugotrajnu supresiju virusne replikacije, uz mogućnost rekonstitucije imunskog sistema, čak i u slučajevima teške imunodeficijencije. Antiretrovirusna terapija (ART) ima i neka ograničenja: ne iradicira HIV, lijekovi su skupi i mogu uzrokovati mnoge, veoma ozbiljne nuspojave, zahtijevaju visoki stepen adherencije da bi bili efikasni i da bi se spriječila pojava rezistencije. Pri donošenju odluke o započinjanju terapije mora se voditi računa o očekivanoj koristi od ART-a u smislu morbiditeta i mortaliteta, o mogućim rizicima od toksičnosti, interakciji lijekova, rezistenciji na lijekove, kao i o rizicima za komorbiditete i adherenciju.

Najnovije smjernice su zasnovane na većem broju dokaza koji podržavaju ranije iniciranje ART-a nego što se zagovaralo u prethodnim smjernicama. Osim koristi od ranijeg iniciranja terapije za HIV inficiranu osobu, dodatni razlog je i smanjenje seksualne transmisije na HIV neinficirane osobe.

2.1. Bazična evaluacija

Bazična evaluacija uključuje procjenu stanja pacijenta s HIV infekcijom na prvom i na narednim pregledima.

Prvi pregled

- Kompletna lična anamneza, uključujući i porodičnu anamnezu (CVD, dijabetes, hipertenzija)
- Anamneza o seksualnom i reproduktivnom zdravlju
- Fizikalni pregled, uključujući podatke o visini, težini, BMI, krvnom pritisku
- Laboratorijska analiza:
 - Nalaz antitijela na HIV (skrining i potvrđni test)
 - PCR HIV RNA
 - Genotipski test rezistencije i podtip virusa HIV-a (ako je dostupan)
 - Test R5 tropizma (ukoliko je dostupan)
 - Apsolutni i relativni broj CD4 i CD8 limfocita
 - HLA-B*5701
 - KKS, AST, ALT, LDH, AP, glukoza, kreatinin, izračunavanje klirens kreatinina, amilaze
 - Lipidni status (ukupni holesterol, LDL, HDL, tigliceridi)
 - Serologija na toksoplazmu, CMV, sifilis, lajsmaniju, hepatitis markeri – A, B i C
 - Količina proteina i glukoze u urinu/dipstick

- 25 OH vitamin D
- PSAprema indikacijama za HIV negativnu populaciju, alfa fetoprotein za osobe s cirozom (AFP)
- Skrining na seskualno prenosive infekcije (SPI)
- PAPA test, mamografija, PAPA test analni (MSM)
- Tuberkulin kožni test (TST) ukoliko je broj CD4 >400 cel./ μ L ili interferon- γ release assay (IGRA test)
- EKG, procjena rizika (Framinghamov skor)
- Procjena socijalnog i psihološkog stanja bolesnika: pružanje potpore i savjetovanje ukoliko je potrebno
- Vakcinacija za hepatitis A i B (zavisno od serološkog nalaza), te vakcinacija protiv pneumokoka

Naredni pregledi (asimptomatski bolesnici koji ne primaju ART)

- Najmanje svakih 3–6 mjeseci:
 - KKS, apsolutni i relativni broj CD4 i CD8 limfocita, PCR HIV RNA
- Svake godine:
 - Fizikalni pregled
 - Procjena socijalne i psihološke podrške, zagovaranje prestanka pušenja
 - Serologija na sifilis, hepatitis markeri B i C (ukoliko su prethodno bili negativni ili prema epidemiološkoj indikaciji), PAPA test
 - AST, ALT, LDH, lipidni status

Savjetovanje o eventualnoj zloupotrebi psihoaktivnih supstanci, te zdravstveno prosvjećivanje u odnosu na mentalno zdravlje se treba ponuditi ako za to ima indikacija. Edukacija pacijenata o prirodi njihove bolesti, metodama sprečavanja transmisije HIV infekcije i dostupnost tretmana bi trebali biti integralni dijelovi početnog menadžmenta liječenja.

CD4 vrijednosti

Vrijednost CD4 je glavni indikator imunske funkcije kod pacijenata s HIV infekcijom i najbolji je predskazivač progresije bolesti. Jedan je od ključnih parametara pri donošenju odluke o iniciranju ART-a i profilakse za OI. Važan je faktor u monitoringu terapijskog odgovora. Adekvatan odgovor CD4 na terapiju je definisan kao povećanje vrijednosti CD4 za 50–150 cel./ μ L godišnje. Pacijenti kod kojih se inicira terapija uz niske vrijednosti CD4 ili koji su starije životne dobi mogu imati skromno povećanje uprkos VL supresiji.

Monitoring CD4: Treba ga uraditi svakih 3–6 mjeseci, odnosno svakih 6–12 mjeseci kod klinički stabilnih pacijenata s održivom HIV RNA supresijom i vrijednostima CD4 iznad granice rizika za OI.

Faktori koji utiču na apsolutne vrijednosti CD4 su: akutne infekcije, pušenje, stres, fizička aktivnost, sredstva za kontracepciju, menstrualni ciklus, doba dana ili godišnje doba, upotreba lijekova. Relativni broj CD4 (postotak) ostaje stabilan i može biti prikladniji parametar za procjenu pacijentove imunske funkcije.

HIV RNA testiranje

VL je najvažniji indikator odgovora na ART i može biti koristan u predskazivanju kliničke progresije. Cilj antiretrovirusnog liječenja je postići viremiju ispod granice detekcije, npr. <20–75 kopija/mL, zavisno od tipa testa.

Izolirani "blipovi" ili prolazno niske vrijednosti viremije, manje od 400 kopija/mL, nisu rijetki kod uspješno tretiranih pacijenata i ne smatra se da predstavljaju virusnu replikaciju ili da predskazuju virusološki neuspjeh.

Blipove uzrokuju: način uzimanja uzorka krvi i njena obrada, laboratorijska greška (kontaminacija opreme za testiranje), interkurentne infekcije ili vakcinacija. Blipovi se moraju diferencirati od loše adherencije i ranog virusološkog neuspjeha.

Kod pacijenata na ARV režimu, virusna supresija se postigne za 12–24 sedmice, iako kod nekih pacijenata to može trajati i duže.

RNA monitoring se radi prije iniciranja terapije, 2–4 sedmice nakon iniciranja ART-a, a nakon toga svakih 4–8 sedmica dok se ne suprimira viremija na manje od 200 kopija/mL, potom svakih 3–4 mjeseca kod stabilnih pacijenata; može se razmotriti i mogućnost monitoringa svakih 6 mjeseci kod pacijenata sa stabilnom adherencijom i VL supresijom dužom od 2–3 godine.

Ukoliko se ne postigne virusna supresija, treba realizovati test rezistencije kako bi se uključio alternativni režim.

HLA-B*5701

U sklopu bazične evaluacije, neophodno je prije iniciranja ABC realizovati skrining test na HLA-B*5701, kako bi se izbjegao rizik za hipersenzitivnu reakciju (HSR). HSR predstavlja multiorganski klinički sindrom koji se viđa unutar prvih 6 sedmica tretmana s ABC.

HLA-B*5701 pozitivnim pacijentima ne bi trebalo administrirati ABC, a pozitivan rezultat bi trebalo upisati u istoriju bolesti i educirati pacijenta o značenju ovog testa.

Ukoliko HLA-B*5701 test nije dostupan, ABC se može inicirati uz adekvatno kliničko savjetovanje i monitoring na bilo koji znak ABC HSR.

2.2. Testiranje rezistencije na lijekove

Testiranje rezistencije na ARV lijekove je dio rutinskog dijagnostičkog algoritma HIV infekcije. U rutinskoj se dijagnostici primjenjuju **genotipski testovi**, kojima se određuju mutacije u genima koji kodiraju reverznu transkriptazu i proteazu koji uzrokuju rezistenciju virusa na lijekove. Dobra strana genotipskih testova jeste njihova standardizovanost. Nalaz genotipskog testa daje popis ARV lijekova, te interpretaciju rezultata genetičke analize virusa, tj. podatak o tome da li je virus rezistentan ili osjetljiv na pojedine lijekove. Genotipski testovi daju informaciju o rezistenciji na NRTI, NNRTI i PI. Genotipsko testiranje je preferirano u odnosu na fenotipsko testiranje zbog niže cijene, kraćeg vremena čekanja rezultata i veće senzitivnosti u detekciji divljih tipova i rezistentnih virusa.

Fenotipski testovi mjere sposobnost rasta virusa u uvjetima različitih koncentracija antivirusnih lijekova. Fenotipski testovi su vrlo vrijedni u analizi rezistencije u bolesnika liječenih velikim brojem lijekova, daju nam direktnu informaciju o rezistenciji, bez obzira na multiple mutacije i jedina su mogućnost određivanja rezistencije za nove klase lijekova. Fenotipski testovi su skupi i dugotrajni i nisu široko dostupni.

Testiranje rezistencije je indicirano u sljedećim situacijama:

- Novootkriveni HIV inficirani pacijenti, bez obzira da li će im terapija biti inicirana odmah ili odložena. Ukoliko se odlaže, treba ponoviti testiranje u vrijeme kada se bude razmatralo iniciranje ART-a ukoliko smatramo da postoji mogućnost zaraze rezistentnim virusom ili ako prevalenca rezistencije u populaciji prelazi 10%.
- Bolesnici s virusološkim neuspjehom liječenja kod kojih je viremija veća od 1.000 kopija/mL. Testiranje rezistencije na lijekove treba realizovati dok je pacijent na ordiniranim ARV lijekovima ili unutar četiri sedmice po isključenju terapije.
- Bolesnici sa suboptimalnom supresijom viremije.
- HIV inficirane trudnice, prije iniciranja ART-a, kao i kod onih koje su zatrudnjele uz detektibilnu viremiju dok su bile na terapiji.

Kod pacijenata s niskim vrijednostima viremije, manje od 500 kopija/mL, testiranje rezistencije na lijekove se ne preporučuje.

Nakon pojave rezistencije potrebno je promijeniti kombinaciju ARV lijekova i odabratи novu, na koju je virus osjetljiv. Rezistencija je najčešće posljedica loše adherencije na lijekove, koja dovodi do smanjene koncentracije pojedinih ARV lijekova u organizmu, koje više nisu dovoljne da zaustave umnožavanje virusa.

Rezultati određivanja rezistencije na određene ARV lijekove omogućavaju ciljanu i djelotvorniju ART.

2.3. *Testiranje koreceptora tropizma*

Upotreba kemokinskih koreceptora CCR5 (protein koji se nalazi na imunskim ćelijama, koreceptor je za HIV prilikom ulaska virusa u ćeliju) i/ili CXCR4 za ulazak HIV-a u ćeliju naziva se koreceptorskim tropizmom. Sojevi HIV-a se, s obzirom na tropizam, dijele na R5 sojeve, koji koriste CCR5 koreceptor; X4 sojeve, koji koriste CXCR4 koreceptor; sojeve dvojnog tropizma, koriste oba koreceptora, a u bolesnika se pojavljuju i heterogene populacije R5 i X4 sojeva (miješani tropizam).

Testiranje koreceptora tropizma treba odrediti ako se razmatra mogućnost iniciranja CCR5 inhibitora (maraviroc) koji prevenira ulazak HIV-a u ciljne ćelije putem vezanja za CCR5 receptor. Koriste se genotipski i fenotipski testovi.

Klinička indikacija za određivanje tropizma HIV-a je virusološki neuspjeh ARV liječenja. Preporučuje se istovremeno odrediti rezistenciju na inhibitore reverzne transkriptaze ili proteaze ili integraze, te određivanje tropizma kako bi se dobila potpuna informacija o svim aktivnim ARV lijekovima uključujući i MVC. Testiranje koreceptora tropizma se preporučuje i u bolesnika kod kojih se zbog nuspojava liječenja drugim ARV lijekovima planira primjena CCR5 inhibitora. Određivanje tropizma virusa je neophodno realizovati neposredno prije započinjanja liječenja maravirocom. Viremija u plazmi treba biti veća od 1.000 kopija HIV-1 RNA po mL plazme. Kod osoba s viremijom manjom od 1.000 kopija HIV-1 RNA po mL

plazme ili s nemjerljivom viremijom, kod kojih se primjena maraviroca planira zbog težih nuspojava ART-a, preporučuje se genotipski test tropizma u kojem se analizira provirusna HIV-1 DNA.

2.4. Ciljevi terapije

Ciljevi ART-a se mogu različito definisati:

- Klinički ciljevi: smanjiti morbiditet, produžiti život i poboljšati kvalitet života,
- Virusološki ciljevi: nastojimo smanjiti viremiju na najniži mogući nivo (manje od 20–50 kopija HIV-1 RNA u mL plazme), kako bismo zaustavili napredovanje bolesti i sprječili pojavu rezistentnih virusnih varijanti,
- Imunološki ciljevi: obuhvataju kvantitativni i kvalitativni oporavak funkcije,
- Terapijski ciljevi: imati što manje nuspojava uz neophodnu kooperativnost bolesnika,
- Epidemiološki ciljevi: prevencija HIV transmisije.

Predznaci virusološkog uspjeha su: potentni ARV režim, odlična adherencija, niska bazična viremija, više bazične vrijednosti CD4, rapidno snižavanje viremije u odgovoru na tretman.

2.5. Optimalno vrijeme za iniciranje ART-a

Iniciranje ART-a za akutnu HIV infekciju nije utvrđeno, tj. nije jasno koliko od nje ima koristi, te je to još uvijek predmet istraživanja.

Hronična HIV infekcija po definiciji počinje oko 12 mjeseci nakon ekspozicije; trebala bi biti tretirana mnogo prije pojave OI ili malignoma. Kod asimptomatskih osoba tretman zavisi od vrijednosti CD4+ T ly, a u nešto manjoj mjeri od vrijednosti viremije.

Optimalna granica vrijednosti CD4 pri kojoj bi trebalo inicirati ART kod asimptomatskih osoba nije jasno definisana, ali i američke i evropske smjernice su u novije vrijeme pomakle tu granicu u korist ranijeg uvođenja tretmana, jer se sve više prihvata stav da šteta koju nanosi HIV, kao i dugoročne posljedice neliječene HIV infekcije, koincidiraju s dostupnošću sigurnijih i podesnijih ARV opcija. Usto, korist od uvođenja ART-a je i smanjenje HIV transmisije na druge osobe. Čak i kod odgođenog tretmana očekuje se imunski i klinički oporavak, mada u ovakvim situacijama imunska rekonstitucija može biti skromnija, a životni vijek pacijenata kraći.

Kako američke, tako i evropske smjernice preporučuju iniciranje ARV-a pri vrijednostima CD4 <350 cel./µL. Američke smjernice preporučuju ART i kod pacijenata čije su vrijednosti CD4 350–500 cel./µL. Rani tretman moćnom ARV terapijom može: poboljšati i očuvati imunsku funkciju kod većine pacijenata uz maksimalnu virusnu supresiju; smanjiti mogućnost komorbiditeta; dovesti do manje imunske aktivacije i inflamacije; te može smanjiti transmisiju s osobe na osobu.

Kod pacijenata s vrijednostima CD4 >500 cel./µL, nema dokaza o eventualnoj koristi od iniciranja ART-a, iako je to danas predmet istraživanja. Oko 50% eksperata preferira uključivanje terapije ukoliko su CD4 >500 cel./µL. Neki eksperti zagovaraju iniciranje tretmana kod svih inficiranih osoba odmah nakon dijagnosticiranja radi koristi, kako za inficirane tako i za javno zdravstvo. SZO je u 2013. godini u svojim smjernicama pomjerila granicu za iniciranje tretmana s dosadašnjih CD4<350 cel./µL na CD4<500 cel./µL

Stav naših preporuka je da je minimalni prag za iniciranje ARV terapije kod vrijednosti CD4 <350 ćel./µL. U nekim slučajevima, bez obzira na vrijednosti CD4, uvođenje terapije može biti razmotreno: starosna dob >55 godina, HCV koinfekcija, HBV koinfekcija ako je iniciran HBV tretman, visoki rizik od CVD, trudnoća, nefropatija povezana s HIV-om (HIVAN), HIV udruženi neurokognitivni poremećaj (HAND), non-AIDS-definirajući karcinomi, povećani rizik za seksualnu transmisiju HIV-a.

Polazi se od prepostavke da je pacijent spreman i da želi započeti terapiju, da razumije koristi od nje, ali i kratkoročne i dugoročne nuspojave, kao i neophodnost redovnog uzimanja lijekova u dužem periodu, te da razumije neophodnost sigurnijeg ponašanja kako bi se prevenirala HIV transmisija.

2.6. Kada uključiti tretman?

Preporuke za iniciranje ART-a: DHHS 2012

- Preporučeno za sve vrijednosti CD4:
 - CD4 <350 ćel./µL (AI)
 - CD4 = 350–500 ćel./µL (AII)
 - CD4 >500 ćel./µL (BIII)
- Preporučeno bez obzira na vrijednosti CD4:
 - Trudnoća (AI)
 - Istorija AIDS-definirajućih bolesti (AI)
 - Nefropatija povezana s HIV-om (HIVAN) (AII)
 - Hepatitis B (HBV) koinfekcija (AII)
 - Starost >50 godina (BIII)

Snaga preporuke: A = jako; B = umjereno

Snaga dokaza: I = podaci iz randomizirnih kontroliranih studija; II = podaci iz dobro dizajniranih nerandomiziranih studija ili opservacijskih cohort studija s dugoročnim kliničkim ishodom; III = mišljenje eksperata.

Preporuke za iniciranje ART-a: IAS–USA 2012

- Prilikom odlučivanja o iniciranju ART-a, treba razmotriti pacijentovu spremnost.
- ART treba ponuditi bez obzira na vrijednosti CD4 ćelija (što se više smanjuju vrijednosti CD4, to je snaga preporuke jača):
 - CD4 \leq 500 ćel./µL (AIIa)
 - CD4 >500 ćel./µL (BIII)
 - Trudnoća (AIIa)
 - Hronični HBV (AIIa)
 - HCV (može se odgoditi do kompletiranja HCV tretmana ako je CD4 >500 ćel./µL) (CIII)
 - Starosna dob >60 g. (BIIa)
 - Nefropatija povezana s HIV-om (AIIa)
 - Akutna faza primarne HIV infekcije, bez obzira na simptome (BIII)

Preporuke za iniciranje ART-a: EACS 2012.

Stanje	Trenutne vrijednosti broj CD4+ limfocita	
	350–500	>500
Asimptomatska HIV infekcija	C	D
Simptomatska HIV bolest (CDC B ili C stanje) uključujući tuberkulozu	R	R
Primarna HIV infekcija	C	C
Trudnoća (prije trećeg trimestra)	R	R
Stanja (vjerojatna ili moguća) povezana s HIV-om osim stanja CDC stadija B ili C bolesti		
Bolest bubrega povezana s HIV-om	R	R
Neurokognitivno oštećenje povezano s HIV-om	R	R
Hodžkinov limfom	R	R
Karcinomi povezani s HPV-om	R	R
Drugi karcinomi koji nisu povezani s AIDS-om, a zahtijevaju kemoterapiju i/ili radioterapiju	C	C
Autoimuna bolest – inače neobjašnjivo	C	C
Visoki rizik od kardiovaskularne bolesti (>20% procijenjeno na 10 godina rizika) ili anamneza kardiovaskularne bolesti	C	C
Hronični virusni hepatitis		
HBV koji zahtijeva liječenje	R	R
HBV koji ne zahtijeva liječenje	C/R (iv)	D
HCV za koji se smatra da se liječi ili da se liječenje razmatra	R (v)	D (vi)
HCV koji nije moguće liječiti	R	C

ART se uvijek preporučuje kod bilo koje HIV pozitivne osobe s trenutnim vrijednostima CD4 leukocita ispod 350 ćelija po µL.

C = treba uzeti u obzir upotrebu ART-a; za bolesnike pod ovim uvjetima neki stručnjaci preporučuju iniciranje ART-a dok drugi preporučuju odgađanje uvođenja ART-a; to treba uravnotežiti naspram rizika od poznatih ili neotkrivenih nuspojava kod upotrebe ART-a, te stoga i omjer koristi/rizika za uključivanje ART-a pod ovim okolnostima još nije dobro definisan.

D = odgoditi liječenje ART-om.

R = preporučuje se uključivanje ART-a.

(iv) Iniciranje ART-a se preporučuje kod onih koji su HbeAg-pozitivni.

(v) Iniciranje ART-a se preporučuje za optimizaciju ishoda liječenja hepatitisa C.

(vi) Liječenje HCV-a kako bi se pokušala eradicacija istog treba biti prioritet, te odgoditi ART.

Preporuke za iniciranje ART-a: SZO 2013.

Klasifikacija bolesti	Broj CD4+ ly	Preporuka
Asimptomatska HIV infekcija	<350 cel./µL	Inicirati ART
Asimptomatska HIV infekcija	350 - 500 cel./µL	Inicirati ART
Simptomatska HIV infekcija	Bilo koje vrijednosti	Inicirati ART

Preporuke za iniciranje ART-a: BiH 2013.

Klasifikacija bolesti	Broj CD4+ T ly	Preporuka
Simptomatski	Bilo koji	Preporučuje se
Asimptomatski	<200 cel./µL	Preporučuje se bez odlaganja
Asimptomatski	200 – 350 cel./µL	Preporučuje se
Asimptomatski	350-500 cel./µL	Preporučuje se

Kada uključiti tretman:

	AIDS/ simptomi	CD4 <200	CD4 <200-350	CD4 350-499	CD4 >500
US DHHS' 12 http://www.aidsinfo.nih.gov/	DA	DA	DA	DA	DA
IAS-USA'12 JAMA 2012;308 387 jama.jamanetwork.com/	DA	DA	DA	DA	DA
UK'12 www.bhiva.org	DA	DA	DA	Određeni bolesnici	Određeni bolesnici
EACS'12 www.eacs.eu	DA	DA	DA	Uzeti u obzir	Odgoditi
WHO'13 www.WHO.int	DA	DA	DA	DA	NE
ART u BiH 2013.	DA	DA	DA	Preporučuje se	Odgoditi

2.7. Koristi i nedostaci ranog uvođenja ART-a

Moguće koristi od ranog uvođenja terapije: Pri vrijednostima CD4 >350 čel./µL, koristi su prevencija irreverzibilnih oštećenja imunskog sistema, smanjenje rizika od komplikacija vezanih za HIV (TB, NHL, KS, periferna neuropatija, malignomi vezani za HPV, kognitivni poremećaji vezani za HIV), smanjen rizik od neoportunističkih komplikacija i *non-AIDS* komplikacija (CVD, bolesti bubreg, jetre, malignomi, infekcije), smanjivanje rizika za HIV transmisiju.

Nefropatija povezana s HIV-om (HIVAN): Može se javiti pri bilo kojim vrijednostima CD4 čelija. Virusna replikacija se povezuje direktno s renalnim oštećenjima. Stoga, ART bi trebao biti iniciran kod pacijenata s HIVAN, bez obzira na vrijednosti CD4, već pri prvim znacima renalne disfunkcije.

Koinfekcija s HBV i HCV: Kod koinficiranih pacijenata, ART može usporiti progresiju bolesti jetre tako što će očuvati ili oporaviti imunska funkciju i reducirati imunska aktivaciju i inflamaciju povezanu s HIV-om. Neki lijekovi koji su aktivni protiv HIV-a aktivni su i protiv HBV-a (TDF, 3TC, FTC), mogu prevenirati razvoj teže bolesti jetre tako što će suprimirati HBV replikaciju. ARV lijekovi ne inhibiraju direktno *HCV* replikaciju. *HCV* tretman ima bolje rezultate kada je HIV replikacija pod nadzorom ili kada su vrijednosti CD4 povećane. Ranije iniciranje tretmana za HIV infekciju kod koinficiranih s HBV i HCV, može smanjiti rizik za progresiju bolesti jetre.

Kardiovaskularna bolest: Netretirana HIV infekcija može biti povezana s povećanim rizikom za CVD. Rana kontrola HIV replikacije pomoći ART-a može biti korištena kao strategija za reduciranje rizika za CVD.

Neurološke bolesti: Ranije iniciranje ART-a može prevenirati disfunkciju CNS-a.

Starosna dob: Uvođenje terapije u mlađoj životnoj dobi može dati bolji imunološki, a i klinički ishod nego uvođenje u starijoj životnoj dobi.

Inflamacija T-ćelija: ARV tretman snižava nivo inflamacije i aktivacije T-ćelija, što je povezano sa smanjenim rizikom za morbiditet i mortalitet, koji je povezan s AIDS-om.

Prevencija perinatalne transmisije: Kombinovana ART tokom trudnoće smanjuje stopu perinatalne transmisije HIV-a na 0,5%.

Prevencija seksualne transmisije: Tretman HIV inficiranih osoba može značajno smanjiti seksualnu transmisiju HIV-a. Niža vrijednost plazma viremije je povezana sa smanjenim koncentracijama virusa u genitalnom sekretu. Rani ART je efikasniji u prevenciji transmisije HIV-a, nego što su promjene ponašanja ili biomedicinske intervencije, kao što su upotreba kondoma, cirkumcizija, vaginalni mikrobicidi, PEP. Supresija viremije kod pacijenata s dobrom adherencijom reducira rizik od transmisije HIV-a, iako ART nije zamjena za upotrebu kondoma i promjenu ponašanja.

Malignomi: Iniciranje ART-a radi supresije HIV replikacije i održavanje vrijednosti CD4 >350 –500 čel./µL može reducirati incidencu kako AIDS definirajućih, tako i *non-AIDS* definirajućih malignoma.

Nasuprot koristima, **mogući rizici od ranog uvođenja terapije, kod CD4 >350 čel./µL** su nuspojave i toksičnost ARV lijekova, rezistencija na lijekove, povećano ukupno vrijeme

upotrebe ART-a, veća šansa za zamor pacijenta s dugotrajnim uzimanjem terapije, troškovi liječenja. Postojeći režimi mogu biti manje efikasni ili više toksični od novih terapija u skoroj budućnosti.

Podaci o kliničkim koristima od uvođenja ARV terapije kod CD4 >500 ćel./µL nisu definitivno jasni, a naročito kod pacijenata s izrazito visokim vrijednostima CD4 ćelija i niskim vrijednostima viremije. Neophodne su dodatne studije kako bi se procijenile kratkoročne i dugoročne koristi od uvođenja terapije pri visokim vrijednostima CD4, kao i koristima za javno zdravstvo te isplativost, odnosno ukupne troškove liječenja.

Dugoročna toksičnost i razvoj rezistencije na ARV lijekove opravdan su razlog za odlaganje terapije za HIV. Ali, rezistencija se javlja češće kod osoba koje iniciraju terapiju u kasnijim stadijima infekcije nego kod onih koji započnu terapiju ranije. Ranije iniciranje ART-a, uz vrijednosti CD4 >500 ćel./µL, ima za rezultat duže akumulirano vrijeme na terapiji. Noviji ARV lijekovi se bolje tolerišu, podesniji su i efikasniji nego lijekovi koji su se koristili u ranijim režimima, ali postoji manje podataka o kratkoročnoj sigurnosti novijih lijekova.

Toksičnost ARV lijekova: Postoji povećana incidenca CVD povezana s kumulativnom ekspozicijom na neke lijekove u klasama NRTI i IP.

Loša adherencija: Adherencija na terapiju je krucijalna za postizanje virusne supresije i preveniranje pojave mutacija koje su rezistentne na lijekove.

Troškovi: Jedna studija je zaključila da su godišnji troškovi njege 2,5 puta veći za pacijente s vrijednostima CD4 <50 ćel./µL nego za pacijente s vrijednostima CD4 >350 ćel./µL. Veliki dio troškova medicinske njege kod pacijenata s uznapredovalom infekcijom se odnosi na hospitalizaciju i ARV lijekove.

2.8. Specifični problemi kod pacijenata s jednom od oportunističkih infekcija

U uznapredovanom stadiju HIV bolesti, OI ili malignomi mogu zahtijevati hitan menadžment prije nego se uključi ART. Optimalno vrijeme za iniciranje ART-a kod osoba s nekom OI nije precizirano, iako podaci za većinu OI, uključujući i TB, govore u prilog iniciranja tretmana odmah po uvođenju tretmana za OI, jer to poboljšava stope preživljavanja iako incidenca inflamatorne reakcije imunske rekonstitucije može biti povećana.

Danas se smatra da je rano uvođenje liječenja korisno osim u slučaju OI CNS-a tipa kriptokokni meningitis i tuberkuloza CNS-a. U slučajevima TB, PCP, kriptokoknog meningitisa, hitno uvođenje terapije može povećati rizik od IRIS-a, te bi kraće odlaganje iniciranja ART-a bilo neophodno. Kod pacijenata za koje nema efikasne terapije, osim za oporavak imunske funkcije, kao rezultat ART-a (npr., *Cryptosporidiosis*, *Mycosporidiosis*, PML, HIV udružena demencija), koristi od moćnog ART-a prevažu u odnosu na povećani rizik, te stoga terapiju treba inicirati što je moguće prije.

2.9. Osobe kod kojih se progresija ne javlja u dužem vremenskom periodu (eng. long-term nonprogresor)

Mali broj ARV netretiranih HIV inficiranih osoba može zadržati visoke vrijednosti CD4 tokom dugog niza godina (bez progresije), a još manji broj može zadržati suprimiran VL u dužem vremenskom periodu. Iako terapija može biti korisna za pacijente i jedne i druge grupe, nedostaju klinički podaci koji bi podržali strategiju uključivanja terapije u ovim grupama.

2.10. Komponente ARV režima

Da bi se postigli ciljevi tretmana putem supresije HIV replikacije na najniži mogući nivo, potrebno je istovremeno uključiti više ARV lijekova. Inicijalni ARV režimi sadrže osnovicu dvojnog NRTI u kombinaciji s NNRTI ili s PI/r (grupa ARV lijekova koji sprečavaju djelovanje HIV proteaze) ili s inhibitorom integraze. Bilo je pokušaja i s nekim alternativnim režimima, kao što su tri NRTI, ili PI plus NNRTI bez NRTI, ili bustirana PI monoterapija, ali se sve to pokazalo kao manje moćna terapija. Svaki lijek iz tipične trojne kombinacije treba biti zasebno razmotren u smislu njegove snage, primjenjivosti i toksičnosti.

Uspješan menadžment HIV infekcije podrazumijeva uključivanje moćnih ARV kombinacija. ARV režim se mora uzimati kako je propisano i kontinuirano, odnosno doživotno, s ciljem suprimiranja hronične i neizlječive infekcije. Dizajn ARV režima je relativno jednostavan u inicijalnoj terapiji osim ako postoji početna rezistencija, iako može postati kompleksniji ako tretman doživi neuspjeh, odnosno ako se razvije rezistencija na lijekove ili ako se kod pacijenta pojave neočekivane i teške nuspojave ili interakcije lijekova.

Izbor ARV režima je krucijalan, s obzirom da dobar izbor, individualizovan za svakog pacijenta i skrojen prema njegovim potrebama, može imati za rezultat oporavak od bolesti i dati dugotrajne koristi za pacijenta.

Faktori koje treba razmotriti prije izbora inicijalnog režima su:

- Komorbidna stanja (CVD, bolesti jetre, bubrega, TB, psihijatrijske bolesti, ovisnost)
- Mogući nepoželjni efekti lijeka
- Interakcije lijekova
- Rezultati genotipskog testiranja
- HLA-B*5701
- Spol i vrijednosti CD4 prije tretmana ako se razmatra uvođenje NVP
- Testiranje tropizma ako se razmatra uvođenje MVC-a
- Adherencija, broj tableta, učestalost doziranja i uzimanje tečnosti i hrane uz lijekove

Procjena efikasnosti i snage režima je zasnovana na vrijednostima viremije i broja CD4+T ly, a podaci iz randomiziranih kliničkih studija su pokazali koji su to preferirani, alternativni i prihvatljivi režimi.

1. **Preferirani režimi** su oni koji su pokazali optimalnu i trajnu virusološku efikasnost, povoljnu tolerantnost, povoljan profil toksičnosti i koji su jednostavniji za uzimanje.
2. **Alternativni režimi** su efikasni, ali imaju nedostatke kada ih se poređi s preferiranim režimima.
3. **Prihvatljivi režimi** imaju smanjenu virusološku aktivnost, nedovoljni su podaci o efikasnosti iz velikih kliničkih studija ili imaju veliki broj tableta, imaju veću toksičnost itd.

2.11. Pregled najčešće upotrebljavanih komponenti ARV režima

Inicijalni ARV režimi tipično sadrže dvojnu NRTI "osnovicu" i treći, "podržavajući" lijek.

NRTI

Preferirane kombinacije NRTI su koformulacije dva lijeka u jednoj tableti, s tim da je jedan od tih lijekova 3TC ili FTC. Koformulacija poboljšava primjenjivost i adherenciju pacijenta. Klasa NRTI može uzrokovati lipoatrofiju i laktičku acidozu, iako rizik za to varira od lijeka do lijeka unutar NRTI klase. Dvojni NRTI se koriste u kombinaciji s jednim NNRTI PI bustiranom s RTV (ritonavir); INSTI (klasa ARV lijekova koji blokiraju HIV enzim integrazu); ili s CCR5-antagonist.

Lamivudin (3TC) i emtricitabin (FTC)

3TC i FTC su slični NRTI i mogu biti upotrebljavani kao alternative. Ili jedan ili drugi su uključeni u dvojnu NRTI "osnovicu". Oba lijeka se veoma dobru tolerišu, iako FTC može uzrokovati hiperpigmentaciju, naročito kod osoba s tamnjom bojom kože. Pojedinačna mutacija, M184V, odnosi se na visok stepen HIV rezistencije na 3TC i FTC. Oba ova lijeka su također aktivna protiv hepatitis B virusa, iako kod osoba s HBV koinfekcijom uz ove lijekove treba obavezno uključiti i neki HBV aktivan lijek.

Preferirani dvojni NRTI: koformulacije

Tenofovir (TDF) + emtricitabin (FTC)

To je moćna koformulacija, koja se uzima jednom dnevno, te je i po američkim i po evropskim smjernicama preporučena kao preferirana NRTI kombinacija kod većine pacijenata. Također je dostupna u koformulaciji s efavirenzom (EFV), kao kombinacija tri lijeka u jednoj tableti. Kod ARV-naive pacijenata, ova koformulacija je pokazala moćnu virusološku supresiju i bila je superiorna u odnosu na kombinaciju ZDV/3TC u virusološkoj efikasnosti. ABC/3TC ima inferioran virusološki odgovor u komparaciji sa TDF/FTC kod pacijenata koji su imali predtretmanske vrijednosti HIV RNA >100.000 kopija/mL.

TDF je obično dobro tolerisan u kratkoročnoj upotrebi, iako se povezuje s renalnom toksičnošću, te je potreban monitoring renalne funkcije. Postoji veći rizik od renalne disfunkcije kada se TDF uključi u režime zasnovane na PI, koji povećavaju koncentraciju TDF-a. TDF ima interakcije, naročito s atazanavirom (ATV) (snižava njegove nivoje) i s didanozinom (ddI) (čije nivoje povećava, te tu kombinaciju treba izbjegavati). TDF u kombinaciji sa ili FTC ili epivirom, jeste preferirana kombinacija NRTI, naročito kod pacijenata s HIV/HBV koinfekcijom, pošto su ovi lijekovi aktivni protiv oba virusa.

HIV rezistencija TDF-a uključuje K65R mutaciju, koja može dovesti do unakrsne rezistencije s nekim drugim lijekovima iz ove klase.

Abakavir (ABC) + lamivudin (3TC)

Ova koformulacija, koja se dozira jedanput dnevno, nekada je imala široku kliničku primjenu. ABC je moćan NRTI, bez većih interakcija s drugim lijekovima. Dobro se toleriše u dužem roku upotrebe, iako može uzrokovati ponekad ozbiljne HSR. Hipersenzitivnost na ABC je usko povezana s HLA-B*5701, te treba uraditi genetički skrining prije uvođenja ABC, s tim da se

onima koji imaju pozitivan rezultat testa taj lijek ne uključuje. Pacijenti s negativnim rezultatom HLA-B*5701 testa imaju puno manje šanse da dožive HSR i treba im savjetovati da prate eventualne simptome ove reakcije. ABC se povezuje s nepoželjnim kardiovaskularnim efektima u nekim ali ne i u svim studijama; upotreba ABC-a povezana je s povišenim rizikom za IM, naročito kod pacijenata s prethodno egzistirajućim kardijalnim faktorima rizika. Moguća kardiovaskularna toksičnost je predmet aktuelnih istraživanja. Kod pacijenata s visokim HIV VL prije uključivanja tretmana (>100.000 kopija/mL), po jednoj studiji, režimi koji sadrže ABC/3TC nisu bili toliko djelotvorni u supresiji HIV viremije u poređenju s onima koji sadrže TDF/FTC. Ipak, kombinacija ABC/3TC je i nadalje dobra alternativna opcija dvojnog NRTI kod nekih *ART-naive* pacijenata. Rezistencija na ABC je slična onoj kod TDF-a, uz K65R mutaciju. TAM (timidin analogna mutacija) može sniziti snagu ABC-a.

ABC/3TC i ZDV/3TC (u kombinaciji s EFV) postižu približno iste virusološke odgovore.

Zidovudin (ZDV) + lamivudin (3TC) koformulacija

Ova kombinacija se pojavila kao prva koformulacija i bila je u širokoj primjeni, uz doziranje dvaput dnevno. U studiji o ABC/3TC i ZDV/3TC (oba u kombinaciji s EFV-om), virusološki odgovori su bili približno isti u obje grupe a povećanje vrijednosti CD4 je bilo veće kod primaoca ABC/3TC. ZDV može uzrokovati makrocitnu anemiju, ponekad veoma tešku, osjećaj zamorenosti, mitohondrijalnu toksičnost uključujući i laktičnu acidozu, hepatalu steatozu i lipoatrofiju. S obzirom da ZDV/3TC ima veću toksičnost nego TDF/FTC ili ABC/3TC, te da se dozira dvaput dnevno, preporučuje se ZDV/3TC kao prihvatljiva prije nego preferirana ili alternativna opcija dvojnog NRTI. S obzirom da je bio predmet istraživanja brojnih studija o prevenciji perinatalne transmisije, zidovudin je i nadalje preferirani NRTI za tretman kod trudnica. Ova koformulacija ima minimalne interakcije s ostalim ARV lijekovima. Barijera rezistencije ZDV je prilično široka.

Ostali NRTI

Stavudin (d4T)

Ovaj analog timidina je intenzivno bio upotrebljavan u prošlosti, ali je njegova dugoročna toksičnost ograničila njegovu primjenu. Usko se povezuje s perifernom lipoatrofijom, neuropatijom i laktičkom acidozom. Rizik od ovih toksičnosti se još više usložnjava kada se d4T uključuje s ddI, te je ova kombinacija kontraindicirana. U razvijenim zemljama d4T se ne preporučuje, osim ako nema mogućnosti izbora nekog drugog ARV lijeka. d4T je u širokoj primjeni u generičkoj formulaciji u zemljama u razvoju zbog niske cijene, premda može izazvati tešku toksičnost, te smjernice SZO preporučuju upotrebu alternativnih NRTI, kad god je to moguće.

Didanozin (ddI)

Didanozin je jedan od NRTI-a koji se dozira jedanput dnevno. Može imati veće nepoželjne efekte u dugoročnoj primjeni, te danas nije preporučen, osim ako nema na raspolaganju nekog drugog NRTI. Toksičnosti koje ga prate su periferna neuropatija, pankreatitis, lipoatrofija i laktička acidozna, naročito ako se uzima uz d4T; ova kombinacija je kontraindicirana, naročito kod trudnica. Kombinacija s tenofovirom povećava rizik za toksičnost zbog didanozina (potrebno je prilagoditi dozu ddI); osim toga, razni ARV režimi koji sadrže ovaj NRTI su imali povišene stope virusološkog neuspjeha, te (kod pacijenata s virusološkom supresijom) skromno povećanje CD4 vrijednosti.

NNRTI

Režimi zasnovani na NNRTI su pokazali virusološku snagu i trajnost. Svi NNRTI mogu uzrokovati osip (ponekad teži, uključujući i Stevens–Johnsonov sindrom), te imaju interakcije s mnogim drugim lijekovima, uključujući i ostale ARV lijekove. NNRTI imaju nisku genetičku barijeru na rezistenciju, a pojedinačne mutacije mogu prenijeti unakrsnu rezistenciju unutar klase. Svi NNRTI, osim ETR (Intelence/etravirine) koji je odobren za upotrebu kod pacijenata s ARV iskustvom, imaju samo jednu mutaciju za (možda razvoj) rezistenciju.

Odobreno je pet NNRTI lijekova: DLV, EFV, ETR, NVP i RPV.

Efavirenz (EFV)

EFV je preferirani NNRTI zbog svoje snage i tolerantnosti, a dozira se jedanput dnevno. Dostupan je u koformulaciji s TDF i FTC. Kratkoročna toksičnost je obično tranzitorna i ne zahtijeva prekidanje tretmana. Većina najčešćih nepoželjnih efekata su CNS simptomi, uključujući nemirne snove, vrtoglavicu, nesanicu, gubitak pamćenja, halucinacije. EFV se obično dobro toleriše u dužem vremenskom periodu; virusološki je superioran u odnosu na neke režime koji su zasnovani na PI. Rezistencija na EFV je slična kao i kod ostalih lijekova u klasi. Čak i uz pojedinačne mutacije, naročito K103N i Y181 C ili I, obično dođe do rezistencije visokog stepena na NVP (nevirapin), a dodatne NNRTI rezistentne mutacije se akumuliraju tokom režima koji doživljava neuspjeh. S druge strane, dugi serumski poluživot EFV može omogućiti trajnu aktivnost i limitiranu rezistenciju, čak i s kompromitiranom adherencijom. EFV je kontraindiciran u prvom trimestru trudnoće i treba ga izbjegavati, ako je moguće, kod žena koje bi mogle zatrudniti dok uzimaju taj lijek. Ako se EFV ordinira, žene treba informisati o potrebi da imaju i efikasnu kontracepciju zaštitu.

Trenutno preferirani režim zasnovan na NNRTI je koformulacija TDF, FTC i EFV u jednoj tabletu, uz doziranje jedanput dnevno koja bi uskoro trebala biti dostupna i našim pacijentima.

Nevirapin (NVP)

NVP je po mnogo čemu sličan efavirenu, ali je ponekad manje moćan. Originalna formulacija je ordinirana dvaput dnevno, a sada je dostupna i tableta koja se uzima jedanput dnevno. Njegova kratkoročna toksičnost uključuje osip ali ne i CNS nuspojave koje prate EFV. Ipak, NVP može uzrokovati ponekad tešku ili čak fatalanu hepatičnu HSR u prvim sedmicama tretmana. Prema nekim studijama, ovo se dešavalo češće kod žena s većim vrijednostima CD4 prilikom iniciranja NVP (žene s vrijednostima CD4 >250 ćel./µL, muškarci s vrijednostima >400 ćel./µL), te NVP ne treba ordinirati kod ovakvih osoba. Pacijenti koji dožive povećanje vrijednosti CD4 iznad ovog praga mogu bezbjedno nastaviti s terapijom bez rizika od nuspojava. Rezistencija na NVP je slična onoj kod EFV. U širokoj primjeni je tokom trudnoće, s obzirom da smanjuje rizik transmisije HIV-a na fetus. Prvih 14 dana, NVP se dozira 200 mg dnevno, a potom 400 mg dnevno kao terapija održavanja. Preporučuje se monitoring serumskih transaminaza na početku, nakon dvije sedmice poslije povećanja doze, te jedanput mjesечно tokom prvih 18 sedmica tretmana.

Etravirin (ETR)

ETR je noviji NNRTI koji je aktivan protiv nekih sojeva HIV-a s rezistencijom na EFV ili NVP. U dozi od 200 mg dvaput dnevno je odobren za upotrebu kod pacijenata s ARV iskustvom, a nakon virusološkog neuspjeha. Dobro se podnosi, nema CNS nuspojava, izaziva blagi osip.

Rilpivirin (RPV)

U 2011. godini, RPV je dobio licencu za upotrebu u inicijalnim ARV režimima kod odraslih osoba. Dozira se jedanput dnevno. Čini se da je manje efikasan od EFV u postizanju virusološke supresije kod pacijenata s visokim predtretmanskim vrijednostima HIV RNA (>100.000 kopija/mL), te se preporučuje kao alternativni režim za inicijalnu terapiju. Osobe s virusološkim neuspjehom uz RPV imaju više šanse da steknu genotipsku rezistenciju na ostale NNRTI (EFV, ETR i NVP). RPV se povezuje s manjim brojem nepoželjnih dejstava.

Kombinovana fiksna kombinacija RPV/TDF/FTC je dostupna i dozira se jedanput dnevno. RPV se uzima uz jelo. Kontraindicirana je upotreba RPV uz inhibitore protonske pumpe.

Delavirdin (DLV)

DLV se dozira triput dnevno, ima najmanju antivirusnu aktivnost, te se ne preporučuje kao dio inicijalnog režima.

Inhibitori proteaze (PI)

Režimi zasnovani na PI su pokazali virusološku snagu i trajnost kod *ART-naive* pacijenata. Većina PI može biti farmakološki ojačana uz istovremenu administraciju niskih doza RTV, a nekim PI je neophodno takvo bustiranje kako bi postigli terapijske nivoje. RTV-om bustirani PI su preferirani PI kod većine pacijenata. Bustiranje RTV-om dodaje snagu i daje pogodnost, omogućava manje često doziranje i manji broj pilula po dozi, iako to može imati dodatna i neželjena dejstva ili interakcije među lijekovima. S upotrebljom PI povezane su tranzitorne gastrointestinalne smetnje i metabolički poremećaji, kao što su hiperlipidemija i inzulinska rezistencija. Njihova incidencija varira od jednog do drugog PI. Noviji PI se razlikuju u smislu sklonosti da uzrokuju metaboličke komplikacije, koje ovise o dozi RTV. Dvije velike opservacijske cohort studije sugerisu da LPV/r, IDV, FPV ili FPV/r mogu biti povezani s povećanom stopom IM. Bustiranje s RTV omogućava reducirano učestalo doziranje i broj pilula, što dovodi do bolje adherencije na režim. Nedostaci dodavanja RTV su povećani rizik od hiperlipidemije i veća mogućnost interakcije s mnogim lijekovima, uključujući ostale ARV, obično putem inhibicije hepatičkog cytochrome p450 isoenzyma. RTV-om bustirani PI imaju široku genetičku barijeru rezistencije, te su rijetke rezistentne mutacije koje se detektiraju pri virusološkom neuspjehu; svaki od njih ima karakterističan set induciranih mutacija.

Kriteriji za klasificiranje preferiranih i alternativnih PI kod *ART-naive* pacijenata su: pokazana superiornost u virusološkoj efikasnosti kada se porede s nekim drugim, najmanje jednim režimom zasnovanim na PI, uz objavljene rezultate iz 48 sedmice; PI bustirani s RTV ne više od 100 mg RTV dnevno; doziranje jedanput dnevno; mali broj tableta i dobra tolerancija.

Atazanavir (ATV)

ATV se uključuje jedanput dnevno, obično u inicijalnoj terapiji, a može se upotrebljavati sa ili bez RTV-a. Bustiranje ritonavirom podiže nivoje lijeka bez dodatne toksičnosti i ima poboljšanu virusološku aktivnost u poređenju s nebustiranim ATV. CASTLE studija podržava stav o ATV/r + TDF/FTC kao preferiranom režimu zasnovanom na PI. U DHHS-ovim smjernicama, kao i u razvijenim zemljama, ATV/r je preporučeni PI za inicijalni ART. Obično se dobro toleriše i ima manji broj GI i lipidnih dejstava nego ostali PI; često uzrokuje indirektnu hiperbilirubinemiju. Nebustirani ATV ne treba uključivati s TDF, s obzirom da taj NRTI spušta

njegove nivoe koncentracije, a apsorpcija može biti smanjena zbog istovremene upotrebe lijekova koji suprimiraju gastričnu kiselinu.

Darunavir (DRV)

DRV mora biti uključen uz bustiranje RTV-om. DRV/RTV/ se upotrebljava i u inicijalnoj terapiji i u "režimu spasa". ARTEMIS studija je poredila DRV/r s LPV/r, oba u kombinaciji s TDF/FTC, i dokazala da DRV/r nije bio inferioran u odnosu na LPV/r. U 96. sedmici, virusološki odgovor na DRV/r je bio superioran u odnosu na LPV/r. Među učesnicima čije su početne vrijednosti viremije bile veće od 100.000 kopija/mL, stope virusološkog odgovora su bile niže uz LPV/r nego uz DRV/r. U razvijenim zemljama, to je preporučeni PI za inicijalni ART. Relativno se dobro toleriše, iako može uzrokovati GI poremećaje i hiperlipidemiju.

Lopinavir (LPV)/ritonavir (RTV)

Ovaj jedini koformulisani bustirani PI se može uključivati jedanput ili dvaput dnevno u inicijalnoj terapiji. Moćan je, ali je povezan s umjerenim gastrointestinalim nuspojavama; može pojačati nepoželjne lipidne profile (hiperlipidemija, naročito hipertrigliceridemija); povezan je i s povećanim rizikom za kardiovaskularne epizode, te se preporučuje prije kao alternativni nego kao preferirani PI kod *ART-naive* pacijenata. ACTG 5142 studija je pokazala da je režim s LPV/r uz dva NRTI imao sniženu virusološku efikasnost kada se poredi s EFV, ali da je CD4 odgovor bio bolji uz LPV/r, a bilo je i manje rezistencije prilikom virusološkog neuspjeha. Moćan je i ima široku barijeru rezistencije, te može biti upotrebljavani u inicijalnoj terapiji ili u nekim "režimima spasa". Preporučeni je PI za upotrebu kod trudnica; doziranje jedanput dnevno ne treba primjenjivati kod trudnica, naročito tokom trećeg trimestra.

Ostali PI se danas rjeđe upotrebljavaju nego oni koji su prethodno navedeni, iako mogu imati ulogu u nekim individualizovanim ARV režimima.

Fosamprenavir (FPV) se može uključivati sa ili bez bustiranja RTV-om. U inicijalnoj terapiji, bustirani FPV se može uzimati jedanput ili dvaput dnevno. S obzirom da se danas preferiraju režimi koji se doziraju jedanput dnevno, uz 100 mg RTV dnevno, režim FPV dvaput dnevno je preporučen kao alternativna PI opcija.

Saquinavir (SQV) u svojoj najnovijoj formulaciji se uzima dvaput dnevno i mora biti ordiniran uz nisku dozu RTV. SQV/r režim sadrži veći broj tableta i potrebno je doziranje dvaput dnevno uz 200 mg RTV. Relativno se dobro toleriše, a može se administrirati u inicijalnoj terapiji ili u nekim "režimima spasa".

Nelfinavir (NFV) je jedini među PI koji se može upotrebljavati bez bustiranja RTV-om. Manje je moćan od bustiranih PI. Ova činjenica, kao i to da obično izaziva dijareju, ograničila je njegovu upotrebu, osim kod trudnica koje ne tolerišu ritonavir, kada se može smatrati potpuno bezbjednim lijekom.

Indinavir (IDV) se rijetko upotrebljava zbog svoje toksičnosti. Može uzrokovati hiperglikemiju i renalnu koliku. Bustirani IDV se administrira dvaput dnevno, a nebustirani svakih 8 sati.

Tipranavir (TPV) mora biti koadministriran uz relativno visoke doze RTV-a, a može uzrokovati više GI i jetrenih toksičnosti nego ostali PI. Mora se čuvati u frižideru.

2.12. S čim započeti: PI naspram NNRTI

Hoćemo li izabратi neki NNRTI ili bustirani PI?

Ako se izabere NNRTI, EFV bi trebao biti prvi izbor, osim u slučaju kontraindikacija, kao što je trudnoća. Preferirana upotreba PI u poređenju s NNRTI, kao prva linija terapije, ima i prednosti i nedostataka. Prednost bustiranih PI režima je da veoma mali broj pacijenata koji dožive virusološki neuspjeh razviju mutacije (zahtijeva multiple mutacije), dok su prednosti režima zasnovanih na NNRTI (EFV) što sadrže mali broj tableta i bolje se metabolički podnose, a rezistencija je potvrđena pojedinačnom mutacijom. Koformulacije EFV/TDF/FTC ili RPV/TDF/FTC imaju doziranje jedanput dnevno u jednoj tabletici. Većina režima zasnovanih na PI uključuju RTV; mogu biti dozirani jedanput ili dvaput dnevno i imaju veći broj tableta nego NNRTI režimi. Interakcije među lijekovima kod PI režima bustiranih s RTV su češće nego kod režima zasnovanih na NNRTI. U praksi, postoje varijacije od zemlje do zemlje u Evropi, tako da 30–40% započinju terapiju s bustiranim PI a 60–70% započinju s NNRTI. Ako se donese odluka da se ART započne s bustiranim PI, bustirani DRV ili bustirani ATV bi bili najbolje opcije. Ove preporuke su zasnovane na podacima ARTEMIS studije, koja je upoređivala DRV/r naspram LPV/r, kao i CASTLE studije, koja je upoređivala ATV/r naspram LPV/r. Što se tiče nuspojava, veća frekvencija gastrointestinalnih nuspojava i povećanje triglicerida i ukupnog holesterola su zabilježeni kod pacijenata koji su primali LPV/r, nego što je bio slučaj s DRV/r. LPV/r je veoma dobar lijek, koji je dugo vremena u širokoj upotrebi; ipak, nepovoljno djeluje na lipide, primarno na triglyceride, a manje na holesterol. Nova formulacija tablete LPV/r je smanjila, ali nije eliminisala, GI nuspojave. Osim toga, D:A:D studija je pokazala da je kumulativna ekspozicija na LPV/r povezana sa znatno povećanim rizikom od IM. Prednost LPV/r jeste da je to jedini koformulisani bustirani PI; tabletu ne treba čuvati u frižideru, što je važno za pacijente iz zemalja u razvoju, kao i za pacijente koji često putuju.

Kada određujemo preferirane ili alternativne režime, važno je da smjernice uzmu u obzir ne samo broj pacijenata koji postignu nemjerljivu viremiju (HIV RNA<50 kopija/mL) u 48. sedmici, nego i nuspojave, toleranciju, učestalost doziranja i broj tableta. Stopa adherencije je bolja uz doziranje jedanput dnevno.

Inhibitori integraze (INSTI)

Raltegravir (RAL) je trenutno jedini dostupni inhibitor integraze. Ima malo poznatih neželjenih dejstava; može se uključivati u inicijalnoj terapiji ili u "režimima spasa". RAL se dozira dvaput dnevno; ima relativno nisku barijeru rezistencije.

Ostali inhibitori integrase su u fazi razvoja.

CCR5 antagonisti

Maraviroc (MVC) je jedini dostupan lijek u ovoj klasi. Aktivan je samo protiv HIV-a koji isključivo koristi CCR5 koreceptor, te se mora uraditi skupo testiranje na tropizam koreceptora, kako bi se odredilo da li je tretman s ovim lijekom primjeren. Dozira se dvaput dnevno, a njegove doze moraju biti prilagođene u skladu s ostalim koadministriranim lijekovima u terapiji. U početku je primarno bio upotrebljavан kao jedna komponenta u "režimu spasa". Trenutno je predmet istraživanja i njegova eventualna upotreba u inicijalnoj terapiji. MVC je bio rijetko upotrebljavан u kliničkoj praksi; ima malo poznatih neželjenih dejstava; nema podataka o njegovoj dugoročnoj sigurnosti. Opisana je rezistencija na MVC. Virusološki slab odgovor na MVC obično se javlja zbog prisustva virusnog tropizma CXCR4 koreceptora.

Inhibitori fuzije

Enfuvirtid (ENF, T-20) se daje suputano dvaput dnevno; obično uzrokuje reakcije na mjestu injektiranja. Aktivan je protiv HIV-a koji je rezistentan na druge klase ARV lijekova, te se upotrebljavao u "režimima spasa". S obzirom da su postale dostupne novije klase za tretman rezistentnog HIV-a, smanjila se upotreba enfuvirtida.

S kojom kombinacijom započeti?

1. Dva NRTI plus jedan NNRTI

NNRTI imaju jednako, ako ne i superiorno dejstvo u poređenju s PI kombinacijama.

TDF+FTC plus EFV je jedna od najčešće upotrebljavanih kombinacija u današnje vrijeme, a dostupna je u pojedinačnoj piluli Atripla; u studijama, to je bila efikasnija kombinacija nego ZDV+3TC plus EFV.

TDF+FTC plus NVP je također često administriran režim; povećan je rizik od neuspjeha terapije i razvoja rezistencije, naročito kada je *viral load* visok. U prilog NVP idu dobar lipidni profil i odlična dugoročna tolerantnost, uprkos izvjesnom riziku za teže alergije i hepatotoksičnost u prvih nekoliko sedmica tretmana.

TDF+3TC plus EFV je virusološki jednak dobar kao i d4T+3TC plus EFV, iako je tolerantnost bila znatno bolja. Ipak, kombinacija TDF + 3TC se danas rjeđe koristi u Evropi i u SAD, s obzirom da nema dostupnih FDC-a. Nema razloga da se uključuje 3TC umjesto FTC-a.

ABC+3TC plus EFV (ili NVP) je alternativna terapija iz prve linije, ako je dostupno testiranje za HLA-B*5701. Novije studije kao što su ACTG 5202 i ASSERT su pokazale manju efikasnost ovog od usporednih režima. U studiji ASSERT opservirane su renalne i koštane nuspojave uz TDF + FTC. Podaci o ABC+3TC plus NVP su zasad limitirani.

ZDV+3TC plus EFV ili NVP su bili među režimima koji su najčešće korišteni. Nuspojave se mogu pojaviti tokom prvih sedmica. Anemija i gastrointestinalni problemi su se javljali često u nekim slučajevima, što je u znatnoj mjeri kompromitovalo efikasnost ZDV + 3TC za razliku od TDF + FTC; nuspojave kao što su povišeni lipidi i lipoatrofija su znatno smanjeni kada je uvedena promjena s TDF + FTC.

2. Dva NRTI plus jedan PI

S obzirom na visoku barijeru za rezistenciju, mnogi eksperti još uvijek preferiraju uključiti ovu kombinaciju čak i u današnje vrijeme, naročito kod pacijenata s uznapredovanom bolešću ili s visokim viral loadom. Često su mali faktori veoma važni pri izboru prvog PI.

Pitanja koja mogu uticati na odluku o izboru tretmana

	DRV/r	LPV/r	ATV/r	FPV/r
Broj pilula dnevno	3	4	2	4
Doziranje jedanput dnevno?	Da	Da	Da	Ne (SAD: Da)
Uzimanje uz hranu?	Irelevantno	Irelevantno	Da	Irelevantno
Čuvanje u frižideru?	Da	Ne	Da	Da
Znatnije nuspojave	Dijareja (blaga)	Dijareja	Hiperbilirubinemija, ikterus	Dijareja
Istraživačka studija	ARTEMIS	Razne studije	CASTLE	KLEAN

TDF+FTC plus DRV/r je licenciran za inicijalnu terapiju od februara 2009. godine i jedan je od preferiranih režima iz prve linije po većini smjernica. Ova kombinacija se pokazala u najmanju ruku jednakom efikasnom kao i TDF+FTC plus lopinavir/r u studiji ARTEMIS. Što se tiče tolerancije, ti rezultati su i bolji (manje dijareja, manje lipidnih promjena). Dodatna prednost ove kombinacije je doziranje jedanput dnevno. Ipak, nedostatak svih bustiranih PI jeste da RTV mora biti čuvan u frižideru. Ovo se promijenilo u aprilu 2010. godine, kada su uvedene RTV tablete.

TDF+FTC plus ATV/r je odobren za režim iz prve linije u 2008. godini. U studiji CASTLE, ATV/r se pokazao virusološki jednak kao i LPV/r, ali uz bolje lipide i sličnu toleranciju. Iako randomizirane studije nisu pokazale razlike između nebustiranog i bustiranog ATV, bustiranje s RTV-om se preporučuje. Glavni argumenti koji idu u prilog ovoj kombinaciji su mali broj pilula i dobar lipidni profil. Glavni nedostatak je hiperbilirubinemija.

TDF+FTC ili ABC+3TC plus LPV/r je u mnogim smjernicama uvršten u kategoriju preferiranih kombinacija. Ipak, nakon objavlјivanja rezultata studija CASTLE, ARTEMIS i ACTG 5142, odnedavno je LPV/r u DHSS smjernicama prebačen u kategoriju alternativnih režima. Od 2009. godine LPV/r je licenciran i za upotrebu jedanput dnevno, nakon što je više studija pokazalo sličnu efikasnost i tolerantnost. Ipak, postoje neki dokazi da je snaga doziranja jedanput dnevno nešto manja od doziranja BID. LPV/r se ne mora pohranjivati u frižideru kao ostali bustirani PI.

ABC+3TC (ili TDF+FTC) plus FPV/r. U studiji KLEAN, ova kombinacija se pokazala skoro jednakom uspješnom kao i ABC+3TC plus LPV/r u pogledu efikasnosti i tolerantnosti. Ipak, nisu zabilježene manje stope dijareje i vrijednosti holesterola. U studiji ALERT, FPV/r je bio jednakom efikasan kao i ATV/r, oba u kombinaciji s TDF + FTC osnovicom. U Evropi nije licencirana upotreba FPV/r jedanput dnevno, iako bi trebala biti moguća upotreba bustiranja niskom dozom od 100 mg RTV-a.

TDF+FTC plus SQV/r. Dostupno je više podataka za SQV uz ZDV osnovicu nego za osnovicu koja sadrži TDF. U relativno maloj studiji GEMINI, SQV/r uz TDF + FTC osnovicu je pokazao neinferiornost u odnosu na LPV/r. Glavni nedostatak režima zasnovanih na SQV je doziranje dvaput dnevno i veliki broj pilula, što je razlog zbog kojeg se ova kombinacija danas rijetko koristi.

3. Dva NRTI plus jedan inhibitor integraze

Raltegravir je bio licenciran kao prvi inhibitor **integraze** za tretman prve linije u 2009. godini. Tolerancija i efikasnost su odlični, iako nije moguće doziranje jedanput dnevno. Indiciran je kada su NNRTI ili PI manje poželjni za primarnu terapiju, a naročito kada se očekuju interakcije.

TDF+FTC (TDF+3TC) plus RAL: Prema velikoj studiji STARTMRK, RAL se pokazao u najmanju ruku jednako efikasan kao i EFV. U grupi s RAL-om, *viral load* je opadao rapidnije a vrijednosti CD4 + T ly su se povećavale, tolerancija je bila bolja. Treba zabilježiti da su dostupni podaci za RAL/r uz TDF osnovice, dok su podaci za ABC + 3TC ili druge osnovice još uvijek jako limitirani.

4. Tri ili četiri NRTI

Terapije s tri ili četiri NRTI imaju nekoliko prednosti: manje interakcija, nema nuspojava tipičnih za PI ili za NNRTI, te činjenica da ostale klase mogu biti sačuvane kao rezerva za buduće režime. Glavni nedostatak trojne NRTI terapije je da je manje virusološki moćna od ostalih kombinacija.

ZDV + 3TC + ABC u jednoj tabletu Trizivira. Manje je efikasan od ZDV+3TC plus EFV.

ZDV + 3TC + TDF: S obzirom na različite puteve rezistencije ZDV i TDF, čini se da *thymidine* analog ima protektivna dejstva protiv mutacija povezanih s TDF-om.

ZDV + 3TC + ABC + TDF: Neke studije su prijavile dobre odgovore i niske stope virusološkog neuspjeha uz ovu četvornu terapiju. U dvije randomizirane studije, stopa isključivanja terapije je bila visoka, zbog nuspojava. Dugoročna toksičnost i efikasnost ovih kombinacija su još uvijek nepoznati.

TDF + 3TC + ABC/ddI bi trebalo izbjegavati. Kod čak i do 49% pacijenata viđa se rani virusološki neuspjeh tretmana, vjerovatno zbog niske genetičke barijere za rezistenciju. Ovo isto vrijedi za pacijente s ART iskustvom koji žele pojednostaviti svoju terapiju.

Čiste NRTI kombinacije nisu preporučljive za terapiju prve linije. Trojni NRTI imaju skromniju djelotvornost u poređenju s režimima u najmanje dvije klase. Podaci za četvorne NRTI su previše limitirani. Ipak, trojni i četvorni NRTI terapijski režimi i dalje ostaju za razmatranje kao moguća terapija održavanja.

5. Kombinacije jedanput dnevno

Neki eksperti još uvijek misle da doziranje jedanput dnevno nije poželjno, s obzirom na teoretsku mogućnost razvoja rezistencije. Ovi režimi mogu biti rigidniji, a naročito ako postoje problemi s adherencijom. Još uvijek nije dokazano da režimi koji se ordiniraju jedanput dnevno zaista poboljšavaju adherenciju.

Tolerantnost nekih lijekova se može pogoršati zbog većih koncentracija; npr. LPV doziran jedanput dnevno je pokazao veću incidencu dijareje nego doziranje dvaput dnevno. Doziranjem jedanput dnevno postižu se visočije tačke koncentracije i duži intervali između pojedinih doza. Ovo može biti relevantno kada je *viral load* visok, kao i kod pacijenata s ART iskustvom. Ovo je također vrijedilo i za RAL, što je razlog da se RAL ne smije uključivati jedanput dnevno.

6. NNRTI plus PI

Kombinacija LPV/r i efavirenza nije inferiorna u poređenju s dva NRTI-a uz LPV/r ili uz EFV. Randomizirana afrička studija je pokazala da su razni NNRTI plus PI bili inferiorni u poređenju sa standardnim ART režimima. Broj nepoželjnih događaja nije bio smanjen, a dislipidemija je bila opservirana čak i češće.

Pilot studije su također pokazale skromne odgovore na dvojne PI.

7. Suboptimalne terapije prve linije

Kombinacije za koje se općenito smatra da su suboptimalne su monoterapije i dvojne terapije, a naročito dva nukleozidna analoga. Čak i jedan nukleozidni analog plus jedan NNRTI nije dobra kombinacija, kako je pokazala studija INCAS. Kada se uključuju NRTI, važno je uvjeriti se da oni ne ciljaju na isto mjesto u životnom ciklusu HIV-a. *Thymidine* analozi AZT i d4T su čak i antagonistični.

Puna doza ritonavira može biti odbačena kao aktivni lijek, s obzirom da je tolerantnost veoma loša. Više ne postoje razlozi da se uključuju ddI, IDV ili NFV u prvoj liniji. Neki lijekovi, kao što su T-20, ETR-etravirin i tipranavir, nisu licencirani za upotrebu u primarnoj terapiji. Lijekovi kao što su ddC, SQV-SGC i amprenavir su povučeni sa tržišta.

NNRTI kombinacije mogu uzrokovati osip, što otežava pravljenje diferencijalne dijagnoze. Čini se da se koncentracije EFV-a znatno snižavaju u kombinaciji s NVP-om. Kombinaciju EFV i NVP-a treba izbjegavati, uglavnom zbog toksičnosti. NNRTI također ne treba kombinovati sa samim RAL-om jer je najvjerojatnije preniska barijera za rezistenciju.

Postepeno uvođenje: Sve lijekove treba uključiti istovremeno. Pokazane su veoma značajne razlike između pacijenata koji su primili odmah tri lijeka u poređenju s onima koji su započeli sa samo dva lijeka; ovo je važno u dužem vremenskom periodu. Jedna velika cohort studija je pokazala da je rizik za virusološki neuspjeh bio udvostručen, čak i nakon nekoliko godina, ako je inicijalni režim bio dvojna terapija, pa čak i kada je to trajalo samo nekoliko sedmica. Iniciranje trojne terapije postupno, kako se ponekad radi u praksi zbog brige o nuspojavama, je pogrešno i opasno.

Greške koje se mogu izbjegći u terapiji prve linije

- Monoterapija ili dvojna terapija kao i postupno uvođenje terapije – treba uvijek inicirati puni ART režim
- Iniciranje sa smanjenim dozama (osim za NVP)
- T-20, delavirdin (DLV), tipranavir, etravirin (ETR), MVC (nije licenciran za terapiju prve linije u Evropi)
- ddC, SQV-SGC, amprenavir – distribucija obustavljena
- RTV (loša tolerantnost – uključivati samo kao buster u niskim dozama)
- ZDV + d4T i 3TC + FTC (antagonistički efekti)
- d4T općenito, osim ako ima dobrih razloga za to
- TDF + ddI (razni razlozi), d4T + ddI (toksičnost)
- TDF u trojnoj NRTI terapiji (naročito bez *thymidine* analoga)
- Istovremeno uvođenje ABC i NNRTI bez prethodnog HLA testiranja
- EFV + NVP (prevelika toksičnost)
- EFV ili NVP + RAL (niska barijera za rezistenciju)

2.13. Raspoloživi ARV lijekovi

ARV lijekovi su svrstani u šest klase prema mehanizmu djelovanja. Ove klase su:

1. NRTI –Nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze
2. NNRTI- Ne – nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze
3. IP – Inhibitori proteaze
4. Inhibitori fuzije
5. CCR5 antagonisti
6. Inhibitori integraze

ARV lijekovi: doziranje i nuspojave				
ARV	Akronim	Fabrički naziv i oblik	Doziranje	Nuspojave
NRTI – Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze ili Nukleozidni analozi				
Abakavir	ABC	Ziagen tbl.	2x300 mg ili 1x600 mg	Hipersenzitivna reakcija, mučnina, osip, glavobolja
Didanozin	ddI	Videx EC kap.	<60 kg: 1x250 mg >60 kg: 1x400 mg	Periferalna polineuropatija, pankreatitis, laktična acidoza, mučnina, proljev
Emtricitabin	FTC	Emtriva tbl.	1x200 mg	Proljev, osip, glavobolja, laktična acidoza
Lamivudin	3TC	Epivir tbl.	2x150 mg ili 1x300 mg	Proljev, laktična acidoza, osip, glavobolja
Stavudin	d4T	Zerit kap.	<60 kg: 2x30 mg >60 kg: 2x40 mg	Periferna polineuropatijska lipodistrofija, proljev, laktična acidoza, pankreatitis
Zidovudin	ZDV	Retrovir kap.	3x200 mg ili 2x300 mg	Anemija, neutropenija, laktična acidoza, hepatitis, miozitis, glavobolja
ABC + 3TC	KVX	Kivexa tbl.	1x600/300 mg	
TDF + FTC	TVD	Truvada tbl.	1x300/200 mg	
ZDV + 3TC	CBV	Combivir kap.	2x300/150 mg	
ZDV + 3TC + ABC	TZV	Trizivir tbl.	2x300/150/300 mg	
NtRTI – Nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze				
Tenofovir	TDF	Viread tbl.	1x300 mg	Renalna insuficijencija
NNRTI – Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze				
Efavirenz	EFV	Stocrin tbl.	1x600 mg	Vrtoglavica, glavobolja, nesanica, noćne more, gubitak koncentracije, hepatitis
Nevirapin	NVP	Viramun tbl. Viramun XR tbl.	1x200 mg 14 dana potom 2x200 mg 1x200 mg 14 dana potom 1x400 mg	Osip, hepatitis
Delaverdin	DLV	Rescriptor tbl.	3x400 mg	Osip, proljev
Etravirin	ETV	Intelence tbl.	2x200 mg	Osip
Rilpivirin	RPV	Edurant tbl	1x25 mg	Depresija

PI – Inhibitori proteaze				
Atazanavir	ATV	Reyataz kap.	1x400 mg 1x300 mg + 1x100 mg RTV	Hiperbilirubinemija
Fosamprenavir	FPV	Lexiva tbl.	2x1400 mg 1x1400 mg + 200 mg RTV 2x700 mg + 2x100 mg RTV	Osip, glavobolja, proljev, dislipidemija, povraćanje
Indinavir	IDV	Crixivan kap.	2x800 mg + 2x100 mg RTV	Nefrolitijaza, dislipidemija, hiperbilirubinemija
Lopinavir/ ritonavir (fiksna komb.)	LPV/r	Kaletra kap.	2x400/100 mg ili 1x800/200mg	Proljev, meteorizam, povraćanje, dislipidemija, hiperglikemija
Nelfinavir	NFV	Viracept tbl.	3x750 mg ili 2x1250 mg	Hiperlipidemija, proljev
Ritonavir	RTV	Norvir kap.	2x300 mg 10 dana, potom postepeno povećavati do 2x600 mg	Dislipidemija, hepatitis, proljev
Saquinavir	SQV	Invirase kap.	2x1 gram	Proljev, dislipidemija
Tipranavir	TPV	Aptivus kap.	2x500 mg + 2x200 mg RTV	Proljev, povraćanje, malaksalost, glavobolja, dislipidemija
Amprenavir	APV	Agenerase kap.	2x1200 mg	Proljev, osip, glavobolja, povraćanje
Darunavir	DRV	Prezista tbl.	2x600 mg + 2x100 mg RTV; ili 1x800 mg + 1x100 mg RTV	
Inhibitori fuzije				
Enfuvirtid	ENF	Fuzeon injek.	2x90 mg sc	Iritacija kože
CCR5 antagonist				
Maraviroc	MVC	Selzentry tbl.	2x150; ili 2x300; ili 2x 600, u zavisnosti od kombinacije	Bol u trbuhu, vrtoglavica, osip, hepatotoksičnost, ortostatska hipotenzija
Inhibitor integraze				
Raltegravir	RAL	Isentress tbl.	2x400 mg	Mučnina, glavobolja, proljev, CPK elevacija

2.14. ARV rezimi preporučeni za započinjanje terapije kod ART-naive pacijenata

Treba primjeniti snažnu kombinaciju lijekova. Primjenjuju se tri glavne kombinacije:

- (a) 1 NNRTI + 2NRTI
- (b) 1 PI + 2NRTI
- (c) 1 II + 2 NRTI

Kombinacija NNRTI, PI ili II + 2 NRTI se preferira za većinu pacijenata.

Inhibitor fuzije, CCR5 antagonist, nije preporučljiv za inicijalnu ARV terapiju.

Režimi za ART-naive pacijente

Smjernice DHHS-a, 2012. godine

Preferirani režimi	Alternativni režimi
<ul style="list-style-type: none"> ✓ EFV + TDF/FTC ✓ ATV/r + TDF/FTC ✓ DRV/r (jednom dnevno) + TDF/FTC ✓ RAL + TDF/FTC <p>[Samo za trudnice: LPV/r (dvaput dnevno) + ZDV/3TC]</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ EFV + ABC /3TC ✓ RPV + (TDF/FTC ili ABC/3TC) ✓ ATV/r + ABC/3TC ✓ DRV/r+ ABC/3TC ✓ FPV/r (jednom ili dvaput dnevno) + (ABC /3TC ili TDF/FTC) ✓ LPV/r (jednom ili dvaput dnevno) + (ABC/3TC ili TDF/FTC) ✓ RAL+ABC/3TC
Prihvatljivi režimi	Uključiti uz oprez
<ul style="list-style-type: none"> ✓ EFV + ZDV/3TC ✓ NVP+ (TDF/FTC ili ZDV/3TC) ✓ NVP+ ABC/3TC ✓ RPV+ ZDV/3TC ✓ MVC + ZDV/3TC, TDF/FTC ili ABC/3TC ✓ RAL + ZDV/3TC ✓ ATV + (ABC ili ZDV)/3TC ✓ DRV/r + ZDV/3TC ✓ LPV/r + ZDV/3TC 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ SQV/r + TDF/FTC ✓ SQV/r + (ABC ili ZDV)/3TC

Režimi za ART-naive pacijente

Smjernice IAS-USA, 2012. godine

	Preporučeni režimi	Alternativni režimi
NNRTI+NRTI	EFV/TDF/FTC EFV/ABC/3TC	MRV + TDF/FTC ili ABC/3TC RPV + TDF/FTC ili ABC/3TC
PI/r + NRTI	DRV/r + TDF/FTC ATV/r + TDF/FTC ATV/r + ABC/3TC	DRV/r + ABC/3TC LPV/r + TDF/FTC ili ABC/3TC
INSTI + NRTI	RAL + TDF/FTC	RAL + ABC/3TC
CCR5 + NRTI*	MVC + TDF/FTC (ili ABC/3TC)	
PI/r + INSTI	DRV/r + RAL LPV/r + RAL	

* Režimi zasnovani na CCR5 antagonistima i NRTI za inicijalnu terapiju koji mogu biti razmotreni samo u posebnim situacijama, uključujući snagu preporuke i kvalitet dokaza

Preferirani, alternativni i prihvatljivi režim za ART-naive odrasle pacijente

Smjernice EACS-a, 2012. godine

Lijek iz kolone A kombinovati s lijekom iz kolone B

A	B	Napomena
NNRTI	NRTI	
EFV RPV	ABC/3TC ili TDF/FTC	TDF/FTC koformulacija ABC/3TC koformulacija EFV/TDF/FTC koformulacija RPV/TDF/FTC koformulacija
NVP	TDF/FTC	TDF/FTC koformulacija
PI bustirani ritonavirom	ABC/3TC ili TDF/FTC	ATV/r 1x300/100 mg DRV/r 1x800/100 mg LPV/r 2x400/100 mg ili 1x800/200 mg
Inhibitor integraze	TDF/FTC	RAL 2x400 mg
RAL		

Komponente za alternativni režim

Smjernice EACS-a, 2012. godine

PI bustirani ritonavirom	Napomena
SQV/r	2x1000/100 mg
FPV/r	2x700/100 mg ili 1x1 400/200 mg
NRTI	
TDF/3TC ZDV/3TC ddI/3TC ili ddI/FTC	ZDV/3TC koformulacija
CCR5 inhibitor	
MVC	Samo za CCR5 tropičan HIV

Režimi za ART-naive pacijente

Smjernice SZO, 2010. godine

ZDV + 3TC + EFV
 ZDV + 3TC + NVP
 TDF + 3TC (ili FTC) + EFV
 TDF + 3TC (ili FTC) + NVP

Preporuke za inicijalni režim kod *ART-naive* pacijenata u Bosni i Hercegovini

Izbor lijekova	
Kombinacije NRTI NNRTI ili PI Preporučeni NNRTI Preporučeni PI	TDF/FTC ili ABC/3TC Bez posebne preferencije EFV LPV/r

Režimi za *ART-naive* pacijente – smjernice

ARV režimi preporučeni za započinjanje terapije (Preferirani/Preporučeni)				
	NRTI	NNRTI	PI	II
US DHHS' 12 http://www.aidsinfo.nih.gov	TDF/FTC	EFV	ATV/r DRV/r	RAL
IAS-USA'12 JAMA 2012;308 387 http://jama.jamanetwork.com	TDF/FTC ABC/3TC	EFV	ATV/r DRV/r	RAL
UK'12 http://www.bhiva.org	TDF/FTC	EFV	ATV/r DRV/r	RAL
EACS'12 http://www.eacs.eu	TDF/FTC ABC/3TC	EFV NVP RPV	ATV/r DRV/r LPV/r	RAL
WHO'10 http://www.who.int http://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010/en	TDF +3TC (ili FTC) ZDV +3TC (ili FTC)	EFV NVP	-	-
ART u BiH	TDF/FTC ABC/3TC	EFV	LPV/r	

2.15. Prednosti i nedostaci ARV komponenti preporučenih za inicijalni ART

ARV klasa	ARV lijek	Prednosti	Nedostaci
NNRTI (po abecednom redu)		NNRTI klasa - prednosti: <ul style="list-style-type: none"> dugi poluživoti manja metabolička toksičnost (dislipidemija, inzulinska rezistencija) nego kod nekih PI 	NNRTI klasa – nedostaci: <ul style="list-style-type: none"> veći rizik za rezistenciju u vrijeme neuspjeha tretmana uz NNRTI nego uz PI moguća unakrsna rezistencija osip kože moguće CYP450 interakcije lijekova prenesena rezistencija je češća uz NNRTI nego uz PI
	EFV	<ul style="list-style-type: none"> virusološki odgovori podjednaki ili superiorni u odnosu na sve usporedne za sada doziranje jedanput dnevno koformulisan s TDF/FTC 	<ul style="list-style-type: none"> neuropsihijatrijske nuspojave *teratogen u prvom trimestru trudnoće; treba izbjegavati uključivanje EFV kod žena koje bi mogle zatrudniti, a kontraindiciran je u prvom trimestru. dislipidemija
	NVP	<ul style="list-style-type: none"> bez ograničenja s hranom manji lipidni efekti nego kod EFV doziranje jedanput dnevno uz tabletarnu formulaciju s produženim djelovanjem 	<ul style="list-style-type: none"> veća incidenca osipa, uključujući i rijetku ali tešku HSR (SJS ili TEN) veća incidenca hepatotoksičnosti, uključujući i teške, čak i fatalne slučajevi hepatičke nekroze, nego što je slučaj kod ostalih NNRTI ne bi se smio koristiti kod žena s CD4 >250 ćel./µL (hepatotoksičnost je 12 puta češća), niti kod muškaraca s CD4 >400 ćel./µL (hepatotoksičnost je dva puta češća) rani virusološki neuspjeh NVP + TDF + (FTC ili 3TC) u manjim kliničkim studijama
	RPV	<ul style="list-style-type: none"> doziranje jedanput dnevno koformulisan s TDF/FTC poređenje s EFV: <ul style="list-style-type: none"> manje prekida zbog CNS neželjenih pojava manje lipidnih efekata 	<ul style="list-style-type: none"> više virusoloških neuspjeha kod pacijenata s predtretmanskim vrijednostima HIV RNA >100.000 kopija/mL nego što je slučaj s režimima zasnovanim na EFV više mutacija povezanih s NNRTI i 3TC prilikom virusološkog neuspjeha nego kod režima koji sadrže EFV + dva NRTI uzimanje uz hranu apsorpcija ovisi o nižem gastričnom pH kontraindiciran uz PPI prijavljena depresija povezana s RPV
PI (po abecednom redu)		PI klasa – prednosti: <ul style="list-style-type: none"> viša genetička barijera za rezistenciju nego uz NNRTI i RAL PI rezistencija nije uobičajena prilikom neuspjeha u vrijeme dok je pacijent na svom prvom PI režimu 	PI klasa / nedostaci: <ul style="list-style-type: none"> metaboličke komplikacije kao što su dislipidemija, inzulinska rezistencija, hepatotoksičnost GI neželjene pojave CYP3A4 inhibitori i supstrati: mogućnost interakcije među lijekovima (izraženiji kod režima zasnovanih na RTV)
	ATV	<ul style="list-style-type: none"> manje neželjenih dejstava na lipide nego kod ostalih PI doziranje jedanput dnevno mali broj pilula dobra GI tolerantnost 	<ul style="list-style-type: none"> indirektna hiperbilirubinemija PR interval produžen ne može se istovremeno uključivati s TDF, EFV ili NVP nefrolitijaza osip kože uzimanje uz hranu apsorpcija ovisi o hrani i nižem gastričnom pH
	ATV/r	<ul style="list-style-type: none"> RTV bustiranje: doziranje jedanput dnevno mali broj pilula 	<ul style="list-style-type: none"> više neželjenih dejstava na lipide nego kod nebustiranog ATV više hiperbilirubinemije nego kod nebustiranog ATV uzimanje uz hranu apsorpcija ovisi o hrani i nižem gastričnom pH. RTV bustiranje neophodno uz TDF i EFV; uz EFV, uključiti ATV 400 mg i RTV 100 mg jedanput dnevno (samo kod <i>PI-naive</i> pacijenata). ne smije se uključivati istovremeno s NVP

	DRV/r	<ul style="list-style-type: none"> doziranje jedanput dnevno moćna virusološka efikasnost 	<ul style="list-style-type: none"> osip kože uzimanje uz hranu
	FPV/r	<ul style="list-style-type: none"> uz doziranje dvaput dnevno ima usporedivu efikasnost kao LPV/r RTV bustiranje ima za rezultat veći antivirusni efekat doziranje jedanput dnevno moguće uz RTV 100 mg ili 200 mg dnevno ne mora se uzimati uz hranu 	<ul style="list-style-type: none"> osip kože hiperlipidemija uz doziranje jedanput dnevno su niže APV koncentracije nego uz doziranje dvaput dnevno kod FPV 1.400 mg + RTV 200 mg: neophodno je 200 mg RTV, i nema koformulacije manje podataka o dozi FPV 1.400 mg + RTV 100 mg nego o DRV/r i ATV/r
PI (po abecednom redu)	LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> koformulisan ne mora se uzimati uz hranu preporučeni PI kod trudnica (isključivo dvaput dnevno) veće povećanje vrijednosti CD4 nego kod režima zasnovanih na EFV 	<ul style="list-style-type: none"> neophodno 200 mg RTV dnevno manja ekspozicija na lijek kod trudnica - može biti neophodno povećati dozu u trećem trimestru doziranje jedanput dnevno nije preporučeno kod trudnica moguć veći rizik za IM povezan s kumulativnom upotrebom LPV/r prijavljeni su PR i QT intervalska prolongacija. Uključivati uz oprez kod pacijenata pod rizikom za kardijalne abnormalnosti ili kod onih koji uzimaju neke druge lijekove sa sličnim dejstvima.
	SQV/r	<ul style="list-style-type: none"> slična efikasnost ali manje hiperlipidemije nego uz LPV/r 	<ul style="list-style-type: none"> najveći broj pilula (6 pilula dnevno) od svih dostupnih PI režima neophodno 200 mg RTV uzimanje uz hranu u jednoj studiji s dobrovoljcima, registrovana PR i/ili QT intervalska prolongacija preporučen ECG prije tretmana SQV/r nije preporučen kod pacijenata koji imaju bilo koje od dole navedenih stanja: (1) kongenitalna ili stечena QT prolongacija; (2) predtretmanski ECG >450 milisekundi; (3) istovremena terapija s lijekovima koji prolungiraju QT interval; (4) kompletan AV blok bez implantiranog pejsmejkera; (5) rizik za kompletan AV blok.
INSTI	RAL	<ul style="list-style-type: none"> virusološki odgovor nije inferioran u poređenju s EFV manje neželjenih dejstava i lipidnih promjena nego kod EFV ne mora se uzimati uz hranu manje interakcija među lijekovima nego kod režima zasnovanih na PI ili NNRTI 	<ul style="list-style-type: none"> doziranje dvaput dnevno niža genetička barijera za rezistenciju nego kod bustiranih režima zasnovanih na PI prijavljeno je povećanje kreatinin kinase, miopatije i abdominolijaze prijavljeni su rijetki slučajevi teških reakcija na koži (uključujući i SJS i TEN) i sistemski HSR s osipom i konstitucijskim simptomima, sa ili bez hepatitis.
CCR5 antagonist	MVC	<ul style="list-style-type: none"> virusološki odgovor nije inferioran u poređenju s EFV u naknadnim analizama MERIT studije manje neželjenih dejstava nego kod EFV 	<ul style="list-style-type: none"> neophodno testiranje virusnog tropizma prije iniciranja terapije, što iziskuje dodatne troškove i može dovesti do odgođenog iniciranja terapije više pacijenata koji su bili tretirani sa MVC nego onih koji su bili tretirani s EFV moraju prekidati terapiju zbog nedovoljne efikasnosti (u MERIT studiji) manje dugoročnog iskustva kod ART-naive pacijenata nego kod režima zasnovanih na bustiranim PI ili na NNRTI limitirana iskustva s dvojnim NRTI osim onim za ZDV/3TC doziranje dvaput dnevno

Dvojni NRTI	ABC/3TC	<ul style="list-style-type: none"> virusološki odgovor nije inferioran u poređenju sa ZDV/3TC bolji odgovor CD4 nego kod ZDV/3TC doziranje jedanput dnevno koformulacija ne mora se uzimati uz hranu nema kumulativne TAM rezistencije 	<ul style="list-style-type: none"> moguća ABC HSR kod pacijenata s HLA-B*5701 Porečana mogućnost za kardiovaskularne epizode inferioran virusološki odgovor kod pacijenata s bazičnom HIV RNA >100.000 kopija/mL u poređenju s TDF/FTC u ACTG 5202 studiji; ipak, ovo nije zabilježeno u studiji HEAT.
	TDF/FTC	<ul style="list-style-type: none"> bolji virusološki odgovor nego kod ZDV/3TC bolji virusološki odgovor nego kod ABC/3TC kod pacijenata s bazičnom HIV RNA >100.000 kopija/mL u ACTG 5202 studiji; ipak, ovo nije zabilježeno u studiji HEAT. aktivan protiv HBV; preporučen za dvojnu NRTI kod HIV/HBV koinfekcije doziranje jedanput dnevno ne mora se uzimati uz hranu koformulisan (TDF/FTC, EFV/TDF/FTC i RPV/TDF/FTC) nema kumulativne TAM rezistencije 	<ul style="list-style-type: none"> mogućnost renalnog poremećaja, uključujući i Fanconi sindrom i akutnu renalnu insuficijenciju rani virusološki neuspjeh NVP + TDF + (FTC ili 3TC) u malim kliničkim studijama moguće smanjenje BMD
	ZDV/3TC	<ul style="list-style-type: none"> koformulisan (ZDV/3TC i ZDV/3TC/ABC) ne mora se uzimati uz hranu (iako se bolje toleriše uz hranu) preferirani dvojni NRTI kod trudnica 	<ul style="list-style-type: none"> supresija koštane srži, a naročito anemija i neutropenija GI intolerancija, glavobolja mitohondrijalna toksičnost, uključujući i lipoatrofiju, laktičku acidozu, hepatičku steatozu u poređenju s TDF/FTC, inferioran u kombinaciji s EFV manje povećanje CD4 nego kod ABC/3TC doziranje dvaput dnevno

*BHIVA je promijenila ovu preporuku, jer su istraživanja pokazala da pri primjeni EFV nema evidentno više malformacija nego kod trudnica koje nisu inficirane HIV-om.

2.16. Monitoring ART-a

Ne postoje definisani standardi za laboratorijski monitoring ART-a. Većina ljekara provjerava VL unutar nekoliko sedmica po iniciranju ART-a kako bi procijenili inicijalni virusološki odgovor i adherenciju. U isto vrijeme može se razgovarati o nuspojavama, s obzirom da one utiču na adherenciju u dužem vremenskom periodu i mogu biti reducirane promjenama u tretmanu ili simptomatskim tretmanima. Laboratorijsko testiranje uskoro nakon iniciranja ART-a je korisno za detekciju toksičnosti lijekova. Rani nepoželjni efekti ARV lijekova su hepatotoksičnost, dislipidemija i anemija. Učestalost monitoringa toksičnosti zavisi od specifičnosti lijekova koji su uključeni, te od eventualnih kliničkih znakova ili simptoma, kao i od pacijentovih specifičnih problema.

Cilj inicijalnog ART-a – smanjenje plazma VL ispod granica detekcije – obično se postigne unutar 12 sedmica, ali može trajati i 24 sedmice od početka tretmana, naročito ako je početni VL bio ekstremno visok. Danas postoje osjetljivi testovi, čija je donja granica detektibilnosti 20–50 kopija HIV RNA u mL. Smatra se da je razvoj rezistencije virusa onemogućen ili vrlo ograničen, ako je viremija manja od 50 kopija/mL. Prolongirana viremija u smislu ekspozicije na ARV lijekove će imati za rezultat rezistenciju na lijekove, što će ograničiti mogućnost uspješnosti ART-a.

Prije započinjanja liječenja, preporučuje se jedno mjerjenje HIV RNA u plazmi i broj CD4 + T ly. Nakon četiri sedmice ponovo se određuje viremija i CD4 + T ly, te se u slučaju uspješnog liječenja registrira izražen pad viremije za 1,5 do 2 log10. Nakon toga se HIV RNA i CD4 + T ly određuju svaka 3–4 mjeseca. Ako nakon 6 mjeseci perzistira viremija veća od 50 kopija u mL plazme u bolesnika kod kojih kooperativnost nije problem, može se razmišljati o promjeni liječenja. U bolesnika koji su inicijalno imali više od 100.000 kopija/mL do maksimalne supresije virusa obično dolazi kasnije.

Učestalost kliničkog i laboratorijskog monitoringa kod pacijenata s nedetektibilnim plazma HIV titrovima je varijabilna. Mnogi kliničari zakazuju termine svakih 3–6 mjeseci. Kod veoma stabilnih pacijenata, ovaj interval se može postepeno produžiti na 6 mjeseci. Iako je skuplje, testiranje HIV *viral loada* je od krucijalne važnosti za registrovanje virusološkog neuspjeha, te nedostatak mogućnosti ovog testiranja povećava rizik za neuspjeh tretmana, što neće biti otkriveno sve dok ne dođe do visoke stope ARV rezistencije.

2.16.1. Virusološki neuspjeh

Virusološkim neuspjehom se smatraju perzistentne vrijednosti plazma HIV RNA u rasponu od 200 do 1.000 kopija/mL.

Najnoviji ARV režimi su dovoljno moćni da suprimiraju viremiju kod skoro svih pacijenata (iako može biti prisutna viremija niskog stepena, manje od 200 kopija/mL, to ne mora značiti da će doći do virusološkog neuspjeha). Ako ne dođe do virusološke supresije, treba ispitati sve moguće uzroke. Najčešći razlog za neuspjeh inicijalnog ART-a je loša adherencija na lijekove. To se može odnositi na kompletan režim ili samo na pojedini lijek. Loša adherencija se može vidjeti već nakon prvih uzetih doza ili pojaviti kasnije u bilo kojem trenutku, čak i nakon dužeg perioda dobre adherencije. Može biti i posljedica nedostatka adekvatnog savjetovanja, pojave nuspojava lijekova ili upotrebe psihoaktivnih supstanci ili alkohola. Također, može doći i do "zamora od tretmana". Uz nepotpunu adherenciju, faktori koji se povezuju s virusološkim neuspjehom su veće predtretmanske vrijednosti viremije, niži nadir CD4, prethodno dijagnosticiran AIDS, komorbiditeti, prethodno neuspjeli tretman, ARV toksičnost, farmakokinetički problemi, suboptimalna snaga lijeka.

Mogući uzročnik neuspjelog ART-a može biti prethodno egzistirajuća HIV rezistencija, bilo da je pacijent već bio inficiran rezistentnim HIV-om, bilo da se kod njega razvila rezistencija na prethodni ARV režim. Rizik za neuspjeh tretmana zbog rezistencije može biti smanjen testiranjem rezistencije na samom početku, ako je to moguće. Alternativno, može doći do neodgovarajuće ARV ekspozicije zbog loše apsorpcije ili interakcije lijekova. Interakcije lijekova su rjeđa pojava, a mogu biti izbjegnute pažljivom analizom istorije upotrebljavanih lijekova.

Bez obzira na uzročnika, rezistencija na ARV lijekove često prati virusološki neuspjeh kod pacijenata, a izvjesne mutacije u svakoj od ARV klasi uzrokuju opsežne unakrsne rezistencije unutar klase. Treba uraditi test rezistencije kod svakog slučaja nezadovoljavajuće supresije, ako je to moguće. Virusološki neuspjeh prvog, pa čak i drugog režima, treba biti praćen hitnim novim pokušajem u suprimiranju viremije ispod granica detekcije.

Kada se potvrdi virusološki neuspjeh, ARV režim treba što prije promijeniti kako bi se izbjegla progresija akumulacija rezistentnih mutacija.

Novi ARV režim bi trebao sadržavati dva, a poželjno je tri, nova aktivna lijeka iz klase koje imaju nove mehanizme djelovanja (Inhibitor fuzije, CCR5 antagonist, INSTI ili novi lijekovi iz postojećih klasa: NNRTI-ETR, PI-DRV, TPV) uz prethodno realizovan test rezistencije. Faktori koji su povezani s boljim virusološkim odgovorom na novi ARV režim su niže vrijednosti VL, više vrijednosti CD4 u vrijeme uvođenja nove terapije, te uključivanje ritonavirom bustiranih PI kod pacijenata koji nisu imali iskustvo s PI.

Test rezistencije je neophodno realizovati u vrijeme dok pacijent još uvijek uzima režim koji doživjava neuspjeh ili unutar 4 sedmice po prekidu terapije.

Kod pacijenata kod kojih je ponovo detektibilna viremija, HIV RNA >1.000 kopija/mL, bez registrovane rezistencije, neophodno je razmotriti adherenciju, nastaviti s istim režimom ili uvesti novi režim, a potom nakon 2–4 sedmice ponoviti genotipsko testiranje.

Ukoliko se ponovo detektuje viremija HIV RNA >1.000 kopija/mL uz registrovanu rezistenciju, uključiti nove ARV lijekove s novim mehanizmom djelovanja.

Pacijentima koji su razvili rezistenciju na sve ili na većinu dostupnih režima, nije moguće dizajnirati režim s dva ili tri potpuno aktivna lijeka. U ovakvom slučaju, bolje je ostaviti pacijenta na istom režimu nego promijeniti režim. *Cohort* studije su pokazale da produžavanje terapije, čak i u prisustvu viremije, a u odsustvu povećanja vrijednosti CD4, smanjuje rizik od progresije bolesti.

2.16.2. Neuspješan ARV tretman

Virusološki neuspjeh	Potvrđena HIV RNA >400 kopija/mL nakon 24 sedmice, >50 kopija/mL nakon 48 sedmica ili >400 kopija/mL nakon virusne supresije <u>Primjedba:</u> Većina pacijenata će imati smanjen VL >1 log 10 kopija/mL u 1–4 sedmice
Imunološki neuspjeh	CD4 uvećanje <25–50 čel./µL u prvoj godini terapije ili smanjenje vrijednosti CD4 ispod početnih vrijednosti <u>Primjedba:</u> Prosječno povećanje je oko 150 čel./µL u prvoj godini uz HAART kod ARV-naive pacijenata
Klinički neuspjeh	Pojava nekog događaja vezanog za HIV >3 mjeseca nakon iniciranja HAART-a. <u>Primjedba:</u> Mora se isključiti mogućnost imunskog sindroma rekonstitucije

2.16.3. Menadžment virusološkog neuspjeha

VIRUSOLOŠKI NEUSPJEH
<ul style="list-style-type: none"> Definicija: Neuspjeh snižavanja vrijednosti <i>viral loada</i> za ≥ 1 log u 1–2. sedmici, na <400 kopija/mL u 24. sedmici, na <50 kopija/mL u 48. sedmici ili bilo koji potvrđen <i>viral load</i> >50 kopija/mL nakon 48. sedmice Procjena: Adherencije, netolerantnosti, farmakokinetičkih pitanja i rezistencije Rezistencija: Bustirani PI (LPV/r, ATV/r, SQV/r, FPV/r, DRV/r), svi imaju visoku genetičku barijeru za rezistenciju. Sve ostale klase imaju nižu barijeru (osim nekih NRTI). Dakle, većina pacijenata s neuspješnim VL na HAART-u koji je zasnovan na PI/r će imati senzitivne sojeve HIV-a, osim ako se ti lijekovi prolongiraju za izvjestan period. Ostali ARV obično razviju rezistenciju mnogo rapidnije prilikom virusološkog neuspjeha. Pravilo dvojnosti: Uvijek moraju biti prisutna dva lijeka koja su aktivna <i>in vitro</i>, a poželjno je da budu tri. 3TC: Rezistencija (184V) se razvija u ranoj fazi režima koji doživljava neuspjeh. Ovaj lijek (ili FTC) pravi virus "manje robusnim" uz 184V mutaciju i ne dovodi do rizika od daljnjih NRTI mutacija, tako da se najčešće zadrži u režimu, iako se na njega ne može računati kao na aktivnan lijek Imunološki neuspjeh: Definisan kao neuspjeh da se povećaju vrijednosti CD4 na $>350\text{--}500$ cel./μL tokom 4–7 godina uprkos dobroj virusnoj supresiji. Uzrok je najčešće nepoznat, kao i eventualna intervencija.
TESTOVI REZISTENCIJE
<ul style="list-style-type: none"> Najčešće genotipski test, naročito kod ranog sekvensnog neuspjeha. Testiranje treba uraditi za vrijeme trajanja terapije ili unutar 4 sedmice. Ako je moguće, isključiti režim koji doživljava neuspjeh. <i>Viral load</i> $>500\text{--}1.000$ kopija/mL je obično potreban za izvođenje trenutno dostupnih vrsta testova rezistencije. <p style="text-align: center;">Virusološki neuspjeh preporučenih režima prve linije je općenito uzrokovana prenesenom rezistencijom ili lošom adherencijom.</p>
INTERPRETACIJA REZULTATA TESTIRANJA REZISTENCIJE
<ul style="list-style-type: none"> Interpretacija rezultata testiranja rezistencije je kompleksna i ponekad ju je najbolje povjeriti ekspertu. Interpretacija treba uključivati istoriju prethodnih ARV tretmana i rezultate prethodnih testiranja rezistencije. Prethodne rezistentne mutacije, čak i ako nisu detektovane na najnovijem testiranju, i nadalje imaju svoju važnu ulogu. Neuspjeh da se detektuju rezistentne mutacije prilikom neuspjeha tretmana obično ukazuju na lošu adherenciju. Testiranje rezistencije je najbolje za identifikovanje lijekova koji neće biti efikasni, a rjeđe će pokazati lijekove koji će biti efikasni.
BLIPOVI
Blipovi su definisani kao pojedinačno mjerjenje VL od 50–200 kopija/mL. Testiranje treba ponoviti, ali interpretirano kao laboratorijska greška i terapijski nedosljedno ako nije potvrđena vrijednost VL >50 kopija/mL. Blipovi također mogu ukazivati na propuste u adherenciji. Trajno povišeni rezultati se trebaju smatrati virusološkim neuspjehom.
SEKVENCE
Očekivanja variraju u zavisnosti od broja režima kod određenog virusološkog neuspjeha. Najbolji rezultati su uz prvi i drugi režim; naredni režimi su manje efikasni ako je adherencija neupitna.

2.16.4. Pojednostavljenje režima

Pojednostavljeni režim se može primijeniti kad pacijent prima tretmane koji nisu preporučeni u preferiranim ili alternativnim režimima za inicijalnu terapiju ili ukoliko je uključen režim prije nego što su bile dostupne nove opcije koje se lakše administriraju.

Glavni razlozi za pojednostavljenje režima su poboljšanje pacijentovog kvaliteta života, održavanje dugoročne adherencije, izbjegavanje toksičnosti koja se može razviti uz prolongiranu upotrebu ARV lijekova i reduciranje rizika sa virusološki neuspjeh.

Kandidati za pojednostavljenje režima su oni pacijenti koji su na tretmanu bez istorije neuspješnog tretmana.

Vrši se zamjena lijeka unutar klase: zamjena novim lijekom ili koformulacijom ili istim ARV lijekom uz manju učestalost uzimanja doza ili prelazak npr. s PI na NNRTI ili na neki lijek iz neke druge klase.

Zamjena NRTI: zamjena ZDV i d4T s TDF ili ABC

Zamjena NNRTI: zamjena NVP s EFV

Zamjena PI: jedan PI za drugi PI uz manju učestalost doziranja

Nakon pojednostavljenja režima, radi se laboratorijski i klinički monitoring (CD4 i VL) od 2 do 6 sedmica.

2.16.5. Koje ART režime zamijeniti kojima

Promjene **ART režima** se zasnivaju na nalazu testa rezistencije.

Inicijalni režim	Druga linija
(NVP ili EFV) + jedan od 3 NRTI kombinacija dole navedenih	PI/r uključujući LPV/r, ATV/r, FPV/r, IDV/r, SQV/r (NFV može biti razmotren iako je manje moćan)
(ZDV ili d4T) + 3TC	TDF + (3TC ili FTC) + ATV/r ili LPV/r
TDF + (3TC ili FTC)	ZDV + (3TC ili FTC) + ATV/r ili LPV/r

ARV režimi koji se ne preporučuju za inicijalnu terapiju

Razlozi zbog kojih se ne preporučuje	Lijekovi
Visoka stopa ranog virusološkog neuspjeha	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ddI + TDF
Inferiorna virusološka efikasnost	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ABC + 3TC + ZDV kao trojni NRTI režim ▪ ddI + (3TC ili FTC) ▪ DLV ▪ NFV ▪ SQV kao jedini PI (nebustiran) ▪ TPV
Visoka incidenca toksičnosti	<ul style="list-style-type: none"> ▪ d4T + 3TC ▪ ddI + TDF ▪ IDV/r ▪ RTV kao jedini PI
Opterećenje velikim brojem pilula	<ul style="list-style-type: none"> ▪ IDV (nebustirani) ▪ NFV + SQV
Nedovoljno podataka za upotrebu u inicijalnom tretmanu	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ABC + TDF ▪ ABC + ddI ▪ DRV ▪ ENF (T 20) ▪ ETR
Nemaju prednosti u odnosu na standardne režime	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Režimi iz 3 klase ▪ 3 NRTI + NNRTI

2.16.6. Režimi koje nikada ne treba preporučiti

- ARV režimi koji se ne preporučuju:

- Monoterapija s NRTI
- Monoterapija s PI/r
- Dvojna NRTI terapija
- Režim s 3 NRTI (osim ABC + 3TC + ZDV ili eventualno TDF + 3TC + ZDV, kada drugi režimi nisu poželjni ili prikladni)

- ARV komponente koje se ne preporučuju:

- ddI + d4T
- ddI + TDF
- FTC + 3TC
- d4T + ZDV
- DRV, SQV ili TPV kao jedini PI (nebustiran)
- EFV tokom trudnoće i kod žena koje imaju namjeru da zatrudne
- NVP ne uključivati kod žena s CD4 >250 cel./µL ili muškaraca s CD4 >400 cel./µL
- 2 NNRTI u kombinaciji

2.17. ARV lijekovi dostupni u BiH

Tabela u nastavku sadrži lijekove koji se mogu izdavati na teret sredstava fondova zdravstvenog osiguranja u BiH.

	GENERIČKO IME	AKRONIM
1	Zidovudin	ZDV
2	Didanozin	ddI
3	Stavudin	D4T
4	Lamivudin	3TC
5	Abakavir	ABC
6	Zidovudin/Lamivudin	<i>Combivir</i>
7	Nevirapin	NVP
8	Efavirenz	EFV ili EFZ
9	Lopinavir/Ritonavir	LPV/r
10	Indinavir	IDV
11	Ritonavir	RTV
12	Nelfinavir	NFV
13	Saquinavir	SQV
14	Tenofovir	TDF
15	Tenofovir/Emtricitabin	TDF+FTC
16	Abakavir/Lamivudin	ABC/3TC

2.18. Sindrom inflamatorne imunske rekonstitucije (IRIS)

Kod većine pacijenata, uvođenje ART-a poboljšava imunski odgovor na široki spektar oportunističkih infekcija. Mali postotak pacijenata razvije inflamatorni odgovor na specifične OI (TBC, MAC, CMV, PCP, toksoplazmoza, HBV, VZV, kriptokokus) nekoliko sedmica ili mjeseci nakon uvođenja ART-a. Inflamatorni odgovor je nazvan inflamatorni sindrom imunske rekonstitucije (IRIS), koji se može manifestovati kao egzarcerbacija parcijalno ili u potpunosti tretirane oportunističke infekcije ili kao prethodno subklinički nedijagnosticirana OI.

IRIS se pretežno javlja unutar nekoliko mjeseci nakon uvođenja ART-a, i u kontekstu je brzog i značajnog povećanja vrijednosti CD4, koje su prije tretmana bile niske (često <50–100 cel./mL).

IRIS je uzrokovani povećanim imunskim odgovorom na antigene koji su specifični za neku bolest, što dovodi do proizvodnje inflamatornih medijatora. Ponekad ga je teško identifikovati u kliničkoj praksi, s obzirom da mu klinička prezentacija nije specifična. Mora se diferencirati od nove oportunističke infekcije, neuspjelog tretmana prethodno identifikovane oportunističke infekcije ili od toksičnosti lijekova. Tretman IRIS-a zahtijeva nastavak ART rezima ako je to moguće, tretiranje OI, te uključivanje antiinflamatorne terapije, ako je potrebno, radi supresije inflamatornog procesa. Rizik od IRIS-a je veći ako se ART započne ubrzo nakon što je iniciran tretman OI i ako vrijednosti CD4 naglo rastu u prvim sedmicama ili mjesecima ART-a. Optimalno vrijeme za započinjanje ART-a u smislu tretmana OI nije jasno definisano.

2.19. Profesionalna postekspozicijska profilaksa (PEP)

Medicinski radnici su pod rizikom od profesionalnoga izlaganja HIV infekciji. Centar za kontrolu bolesti (CDC) je predložio da se krv svake osobe smatra potencijalno infektivnom, budući da nije uvijek moguće znati ko je inficiran nekim od mikroorganizama koji se na taj način mogu prenijeti. Stoga, na radnom mjestu, medicinski radnici moraju koristiti sredstva zaštite (rukavice, maske, naočale, mantile, kecelje itd.), zavisno od stepena očekivane eksponicije tjelesnim tečnostima pacijenata, a u cilju preveniranja profesionalnog prenosa HIV-a u zdravstvenim ustanovama.

Postekspozicijska profilaksa (PEP) se definiše kao ARV terapija inicirana neposredno nakon eksponicije na HIV, i pokazala se efikasnom u prevenciji HIV infekcije kod eksponiranih medicinskih radnika. I drugi patogeni, naročito HBV i HCV, također mogu biti preneseni profesionalnom eksponicijom.

U radnim uslovima, HIV infekcija se može desiti preko perkutanih povreda: ubod na iglu, posjekotina prouzročena oštrim predmetom (incidenca je od 0,2% do 0,3%); ili preko mukokutane eksponicije: izloženost sluznice ili ozlijedeđenih dijelova kože inficiranoj krvi ili drugim tjelesnim tečnostima (incidenca se procjenjuje na 0,1%). Općenito, eksponicija koja je trajala duže, s većim volumenom krvi ili tjelesnih tečnosti, većim promjerom igle, kao i većim vrijednostima HIV RNA u krvi, nosi i veći rizik od transmisije.

Ukoliko se desi incident, neophodno je napraviti evaluaciju eksponicije (dubina penetracije, inokulacioni volumen, sredstvo inokulacije, promjer i vrsta igle, mehanizam ozljeđivanja, prolaz igle kroz rukavice, vrsta i vrijeme dekontaminacije). Ukoliko krv dođe u kontakt s neoštećenom kožom, treba je odmah oprati vodom i sapunom, a sluznicu isprati vodom. U slučaju ubodnog incidenta, ranu treba potaknuti da krvari. Potom se provodi evaluacija rizika za HBV, HCV i HIV infekcije osobe koja je izvor incidenta, te eksponirane osobe. Ukoliko je izvor incidenta HIV bolesnik, neophodno je imati podatke o kliničkom stanju HIV infekcije oboljelog, vrijednostima CD4, *viral loadu*, sadašnjoj i prethodnoj terapiji. Testiranje, kako izvora, tako i eksponirane osobe, mora biti dobrovoljno, uz prethodni informisani pristanak.

Prije nego se uključi PEP, kliničar mora procijeniti rizik od HIV infekcije u pojedinim slučajevima eksponicije. Efikasnost PEP-a ovisi o specifičnom PEP režimu, vremenu iniciranja PEP-a i adherenciji na PEP režim eksponiranog medicinskog radnika. PEP se mora inicirati unutar 72 sata nakon eksponicije, ali ima više šansi za efikasan učinak ako se uključi nekoliko sati (<4 sata) nakon izlaganja HIV-u. Ordinira se trojna ARV terapija: TDF/FTC (alternativa: ZDV/3TC) + LPV/r. Iako se ne zna koje je optimalno trajanje PEP režima, studije podržavaju tretman od 28 dana. Eksponirana osoba, nakon eksponicije, narednih šest mjeseci mora imati zaštićene seksualne odnose, ne smije biti donator krvi i organa, a majke ne smiju dojiti novorođenu djecu narednih šest mjeseci. U slučaju negativnog testa na HIV eksponirane osobe, testiranje treba ponoviti nakon 6 sedmica, 3 mjeseca, te 6 mjeseci poslije eksponicije. Ako je izvor incidenta seronegativna osoba, nije potrebno ponavljati testiranje. Neophodno je provesti profilaksu za HBV infekciju.

Procedura za zbrinjavanje zdravstvenih radnika nakon profesionalne ekspozicije na krv i patogene koji se prenose krvlju

Primarna profilaksa

- Nespecifična profilaksa (prevencija ekspozicije)
- Cijepljenje protiv HBV-a

Dekontaminacija mjesta ekspozicije

1. Mjesto ozljede oprati vodom i sapunom
2. Sluznice isprati čistom vodom
3. Oči isprati čistom vodom ili sterilnom otopinom za ispiranje

Evaluacija ekspozicije

1. Posjetiti savjetovalište
2. Procjena ekspozicijskog rizika:

- Evaluacija ekspozicijskog incidenta: vrsta ekspozicije, vrsta i količina krvi
- Evaluacija izvornog bolesnika: određivanje infektivnog statusa: HbsAg, anti-HCV, anti-HIV
- Evaluacija eksponiranog zdravstvenog radnika: podatak o HBV cijepljenju i odgovoru na cijepljenje; HBV, HCV i HIV serostatus

3. Savjetovanje

Brza trijaža i započinjanje PEP-a

1. Postekspozicijski postupak za HBV
 - Imunoprofilaksa (ako je indicirana)
2. Postekspozicijski postupak za HCV
 - Serološko praćenje
3. Postekspozicijski postupak za HIV
 - Hemoprofilaksa (HIV PEP)

Prijava ekspozicijskog incidenta

1. Vrijeme ekspozicije
2. Detalji o okolnostima ekspozicije
3. Podaci o načinu ekspozicije
4. Podaci o izvoru ekspozicije
5. Podaci o eksponiranoj osobi
6. Podaci o savjetovanju, postekspozicijskom postupku i praćenju

Kliničko praćenje

1. Sljedeća kontrola istog ili idućeg dana
2. Evidentiranje i testiranje u diskreciji
3. Savjetovanje
4. Preventivna edukacija

ARV opcije za PEP za HIV infekciju nakon profesionalne ekspozicije u BiH

Preporučena kombinacija ARV lijekova za postekspozicijsku profilaksu	
NRTI	PI
TDF + FTC (Truvada) ili ZDV + 3TC (Combivir)	Lopinavir/r (Kaletra)

ARV lijekovi u funkciji predekspozicijske profilakse (PrEP)

Na raspolaganju su brojne metode prevencije HIV-a: kondomi za muškarce i za žene, dobrovoljna medicinska cirkumcizija za muškarce, prevencija transmisije HIV-a s majke na dijete (PMTCT); strategija za smanjenje štetnosti, kao što su podjela sterilnog pribora za injektiranje i terapije opijatskim supstitutima za IDU. Sve nabrojano je doprinijelo ublažavanju porasta stopa novih infekcija u nekim zemljama.

Najnovije studije su ispitivale upotrebu ARV lijekova kod HIV neinficiranih osoba u prevenciji HIV infekcije putem seksualne ekspozicije. Jedna studija je utvrdila da predekspozicijska profilaksa (PrEP) s tabletama koje se uzimaju oralno jednom dnevno, TDF+FTC, reducira rizik od HIV-a kod veoma rizičnih MSM skupina; jedna druga studija je pokazala da TDF vaginalni gel, ako se koristi perikoitalno, reducira stopu HIV infekcije kod heteroseksualnih žena. S druge strane, preliminarni podaci jedne kliničke studije o dnevnoj oralnoj upotrebi TDF+FTC kod HIV neinficiranih heteroseksualnih žena nije imala dokaza o protektivnom učinku. U svakoj studiji, učesnicima su također dati ostali instrumenti za reduciranje rizika, kao što su savjetovanje, besplatni kondomi, kao i testiranje na SPI i tretman.

Kod serodiskordantnih parova (jedan partner je HIV pozitivan, a drugi nije), preporučuje se rano uključivanje ARV tretmana za inficiranog partnera, kako bi se smanjila mogućnost transmisije HIV-a, a PrEP za neinficiranog partnera (FTC+TDF).

Trenutno nije moguće izraditi definitivne smjernice kako uključivati dnevni oralni PrEP HIV neinficiranim partnerima (ženama ili muškarcima) kod serodiskordantnih parova.

Gledajući sveukupno, u nekim situacijama PrEP može uštedjeti resurse.

Oralni PrEP za heteroseksualne serodiskordantne parove, jedan je partner HIV pozitivan, a drugi nije, dokazao se kao izvodiv i primjenjiv u različitim studijskim situacijama i okruženjima. Ipak, adherencija na dnevne oralne lijekove može biti problematična u dužem vremenskom periodu.

Nema dostupnih podataka o dugoročnim zdravstvenim efektima TDF/FTC kod HIV neinficiranih osoba ili kod onih koji se inficiraju dok su na PrEP.

Studije u SAD su registrirale povećanu svijest o PrEP u MSM populaciji. Oralni PrEP za MSM se dokazao kao izvodiv i primjenjiv u različitim studijskim situacijama i okruženjima. Ipak, adherencija na dnevne oralne lijekove može biti upitna u dužem vremenskom periodu.

Efikasnost PrEP je u najužoj korelaciji s dnevnom adherencijom.

Osobama kojima je uključen PrEP je potreban olakšan pristup i neprekidna dostava ovih lijekova. Također, neophodno je uraditi periodične procjene pitanja sigurnosti, moguće pojave HIV infekcije, kao i adherencije, te kontinuiranog smanjenja rizika, uključujući i upotrebu kondoma.

PrEP može biti efikasan ako se upotrebljava kako je indicirano, ali i pored toga HIV infekcija se ipak može desiti. Važno je ponavljanje testiranja kako bi se što ranije detektirala novostečena infekcija. Mali je rizik za rezistenciju tokom upotrebe PrEP u akutnoj fazi HIV infekcije.

2.20. Terapija kao prevencija

Ranije administriranje ART-a je superiorna opcija od koje imaju koristi i HIV inficirane osobe i njihovi neinficirani partneri. ART smanjuje viremiju, tj. infektivnost HIV zaraženih osoba, te smanjuje rizik od virusne transmisije. HPTN 052 je prva randomizirana multinacionalna klinička studija provedena od strane HIV Prevention Trials Network (HPTN), koja je pokazala da tretman HIV inficiranih osoba s ART-om može smanjiti rizik od seksualne transmisije HIV-a na nezaražene partnere. U studiji HPTN 052, u koju je bilo uključeno 1.763 HIV diskordantna heteroseksualna para iz Afrike, Azije i Amerike, ART koji je iniciran pacijentima s vrijednostima CD4 između 350 i 550 $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ reducirao je HIV incidencu kod njihovih HIV-neinficiranih partnera za 96%, u poređenju s pacijentima kojima je uvođenje ART-a bilo odloženo do trenutka kada su vrijednosti CD4 bile ispod 250 $\mu\text{g}/\text{mm}^3$. Među 877 parova, koji su bili u grupi s odgođenim iniciranjem ART-a, bilo je 27 transmisija HIV-a, za razliku od druge grupe, u kojoj nije bio neophodan tretman zbog njihovog sopstvenog zdravlja, s hitnim uvođenjem ART-a javila se samo jedna transmisija HIV-a. HPTN 052 studija daje ubjedljive dokaze za nove pristupe u prevenciji i njezi HIV-a.

Plazma *viral load* je glavna determinanta u transmisiji HIV-a. Prospektivna *cohort* analiza među diskordantnim heteroseksualnim parovima u Africi je pokazale da je transmisija HIV-a bila rjeđa kod onih na ART-u. U ovoj studiji, većina transmisija HIV-a (70%) su se dogodile kada je viremija bila veća od 50 000 kopija/mL.

Uključivanje ART-a pacijentima koji su inficirani HIV-om može biti efikasna strategija u reducirajući transmisiju HIV-a. Imamo jake dokaze da ARV lijekovi sprečavaju infekciju virusom HIV-a. Različiti pristupi primjene tretmana u prevenciji još uvijek su predmet istraživanja. Nekoliko kliničkih studija koje procjenjuju efikasnost raznih strategija za HIV testiranje i uvođenje ART-a za prevenciju transmisije HIV-a su u toku. Povećan pristup HIV testiranju i savjetovanju, kao i ARV terapiji, su dali nove mogućnosti za integraciju prevencije i njege. Strategija "testiraj i tretiraj", u kojoj se svim osobama s pozitivnim testom odmah uključuje ART, bez obzira na vrijednosti CD4, može dovesti do suštinskog napretka u prevenciji.

LITERATURA

1. Aidsmap: <http://www.aidsmap.com>
2. Bartlett J. G.: A Pocket Guide to Adult HIV/AIDS Treatment 2010-2011. <http://www.hopkinsguides.com/hopkins/ub/learn#hiv>
3. Bartlett J. G. et al.: Medical Management of HIV Infection 2009-2010. Baltimore, MD:Johns Hopkins Medicine Health Publishing Business Group; 2010.
4. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretrovirus therapy 2012. *HIV Medicine* (2012), 13 (Suppl. 2), 1–85. http://www.bhiva.org/TreatmentofHIV1_2012.aspx
5. Donnell D. et al.: Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretrovirus therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet* 2010;375(9731):2092-8.
6. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV infected adults. Version 6.1 November 2012. <http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/Guidelines/index.htm>
7. Granich R. M. et al.: Universal voluntary HIV testing with immediate antiretrovirus therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet* 2009;373(9657):48-57.
8. Grant R. M. et al.: iPrEx Study Team. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N. Engl J Med* 2010;363(27):2587-99.
9. Guidelines for the Use of Antiretrovirus Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents, Aidsinfo, Clinical Guidelines Portal. Last update March 27, 2012. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv-guidelines/0>
10. HIV Prevention Trials Network. Press release: Initiation of Antiretrovirus Treatment Protects Uninfected Sexual Partners from HIV Infection (HPTN Study 052). http://www.hptn.org/web%20documents/PressReleases/HPTN052PressReleaseFINAL5_12_118am.pdf;2011.
11. Nettles R. E., Kieffer T. L., Kwon P. et al.: Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA* 2005, 293:817-29.
12. Thompson M. A. et al.: Antiretrovirus Treatment of Adult HIV Infection: 2012 Recommendations of the International Antiviral Society—USA Panel. *JAMA*. 2012;308(4):387-402. doi:10.1001/jama.2012.7961
13. World Health Organization. Guidance on oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for serodiscordant couples, men and transgender women who have sex with men at high risk of HIV. 2012. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75188/1/9789241503884_eng.pdf
14. World Health Organization. Antiretrovirus therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach. 2010.
15. Zolopa A. et al.: Early antiretrovirus therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PloS One* 2009;4(5):e5575.
16. The WHO's new recommendations "Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection" 2013

3. HIV INFEKCIJA KOD DJECE

Više od 95% djece je inficirano virusom putem perinatalne transmisije (vertikalna transmisija) u toku trudnoće, poroda i dojenja. U većini slučajeva (75–90%), HIV se prenosi u periodu oko i u toku poroda. Samo mali dio djece je inficiran intrauterino, i to u toku zadnjeg trimestra trudnoće (10–25%).

Infekcija najčešće nastaje u toku kontakta dječije kože i sluznica sa sekretima majke pri prolasku kroz porođajni kanal, pri ascendentnoj infekciji amnionske tekućine i pri transfuziji krvi majka–dijete u toku poroda.

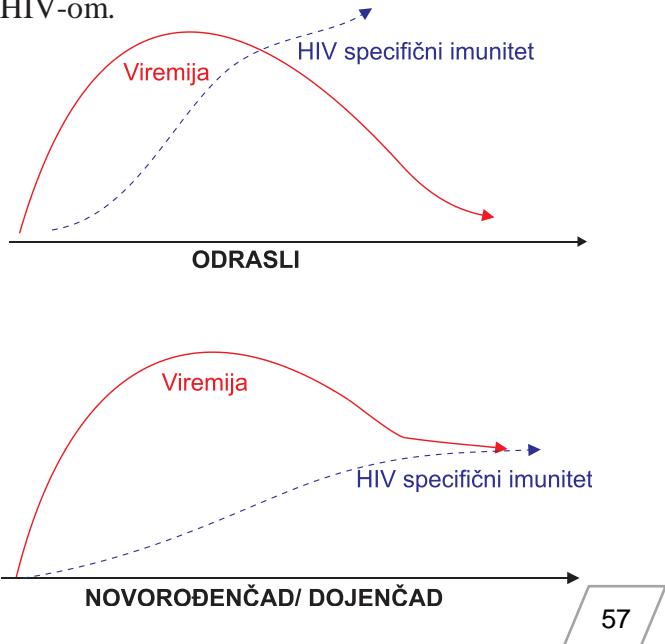
Transmisija dojenjem je dosta češća u siromašnijim zemljama, ali igra malu ulogu u razvijenim zemljama, gdje se dojenje od strane majke za koju se zna da je inficirana HIV-om ne praktikuje. Povećano znanje o tome kako se HIV vertikalno prenosi je dovelo do dosta djelotvornih intervencija za prevenciju transmisije i znatno smanjenje stepena transmisije na manje od 2%.

Infekcije kod HIV eksponirane djece su još moguće:

- ako je HIV status majke nepoznat,
- ako je prevencija transmisije nepotpuna,
- ako majka nema dostupnost profilaksi transmisije tokom trudnoće.

Bez ART-a, 10–25% djece inficirane vertikalnom transmisijom pokazuje brzu progresiju u AIDS i potencijalno smrtonosne komplikacije u prvoj godini života. U 75–90% od njih je puno sporiji tok bolesti, sa prosječnim trajanjem više od 8 godina do pojave AIDS definirajućih bolesti. Razvoj bolesti je uglavnom pod uticajem učinkovitog ART-a.

Pri rođenju, viremija je obično niska (<10.000 kopija/mL), a zatim raste brzo u prve dvije sedmice života na vrijednosti iznad 100.000 kopija/mL. Potom se polako smanjuje nakon dobi od 4–5 godina. Ove virusne dinamike znatno se razlikuju od naglog povećanja i smanjenja virusnih čestica kod neliječenih odraslih u roku od nekoliko mjeseci nakon akutne infekcije HIV-om.



Razlike u prirodnom toku HIV-a u prvim mjesecima nakon infekcije/transmisije viremije i razlike u HIV imunitetu između odraslih i novorođenčadi/dojenčadi

Kod djece je veća količina virusa povezana sa somatskim rastom limfnog sistema i nemogućnosti nezrelog imunološkog sistema da dovede do HIV specifičnog odgovora. Prilikom procjene imunološkog sistema kod dojenčadi i djece, vrlo je važno uporediti djetetovu količinu CD4 s vrijednostima koje odgovaraju dobi. Broj limfocita je vrlo visok kod dojenčadi i pada na vrijednosti kod odraslih nakon dobi od 6 godina.

Kod odraslih, tipične manifestacije akutne HIV serokonverzije bolesti su groznica, grlobolja, limfadenopatija i mononukleozi sliča bolest. HIV serokonverzijska bolest nije opisana kod perinatalno zaražene djece.

Simptomatska bolest predstavljena u djetinjstvu je klasifikovana prema težini simptoma.

Ako je ART kod djece djelotvoran, oportunističke infekcije su rijetke. Ali ako je HIV otkriven kod djeteta rođenog od majke čiji je HIV status bio nepoznat, i nije bilo profilakse transmisije, oportunističke bolesti će se javljati često.

Tabela 1: SZO HIV Pedijatrijski klasifikacioni sistem 2006: Imune kategorije bazirane na vrijednostima CD4 ovisnim o dobi

CD4 vrijednosti povezane sa dobi			
<11 mjeseci (%CD4)	12–35 mjeseci (%CD4)	36–59 mjeseci (%CD4)	>5 godina Apsolutni broj/ μ L ili %CD4
>35	>30	>25	>20 >500

Povećan broj HIV/AIDS-a slučajeva kod djece zahtijeva intenzivne mjere u unaprijeđenju preživljavanja i kvalitete života oboljele djece. Obezbeđenje ART-a i optimalno ordiniranje ART-a je ključna komponenta u liječenju HIV-om inficirane djece.

Ciljevi pedijatrijske ART su isti kao i kod odraslih i adolescenata, produženje života i poboljšanje kvalitete života.

ART u pedijatrijskim HIV/AIDS slučajevima treba biti zasnovan na sljedećim principima:

- ART treba biti dostupan kao dio ukupne HIV njegе.
- Treba sadržavati i protokol "Prevencija prenosa HIV-a od HIV-om inficiranih majki na novorođenčad (PMTCT)".
- Pedijatri trebaju biti uključeni u rutinske kontrole i da usko saraduju sa infektolozima u cilju praćenja progresije HIV-a i potrebe uvođenja ART.
- Treba se osigurati kontinuirana njega u toku djetinjstva, prelaska u adolescentni period i odraslu dob, te tako pratiti protokole za tretman adolescenata i odraslih.

3.1. Laboratorijska dijagnostika HIV-a

3.1.1. Dijagnoza kod djece mlađe od 18 mjeseci

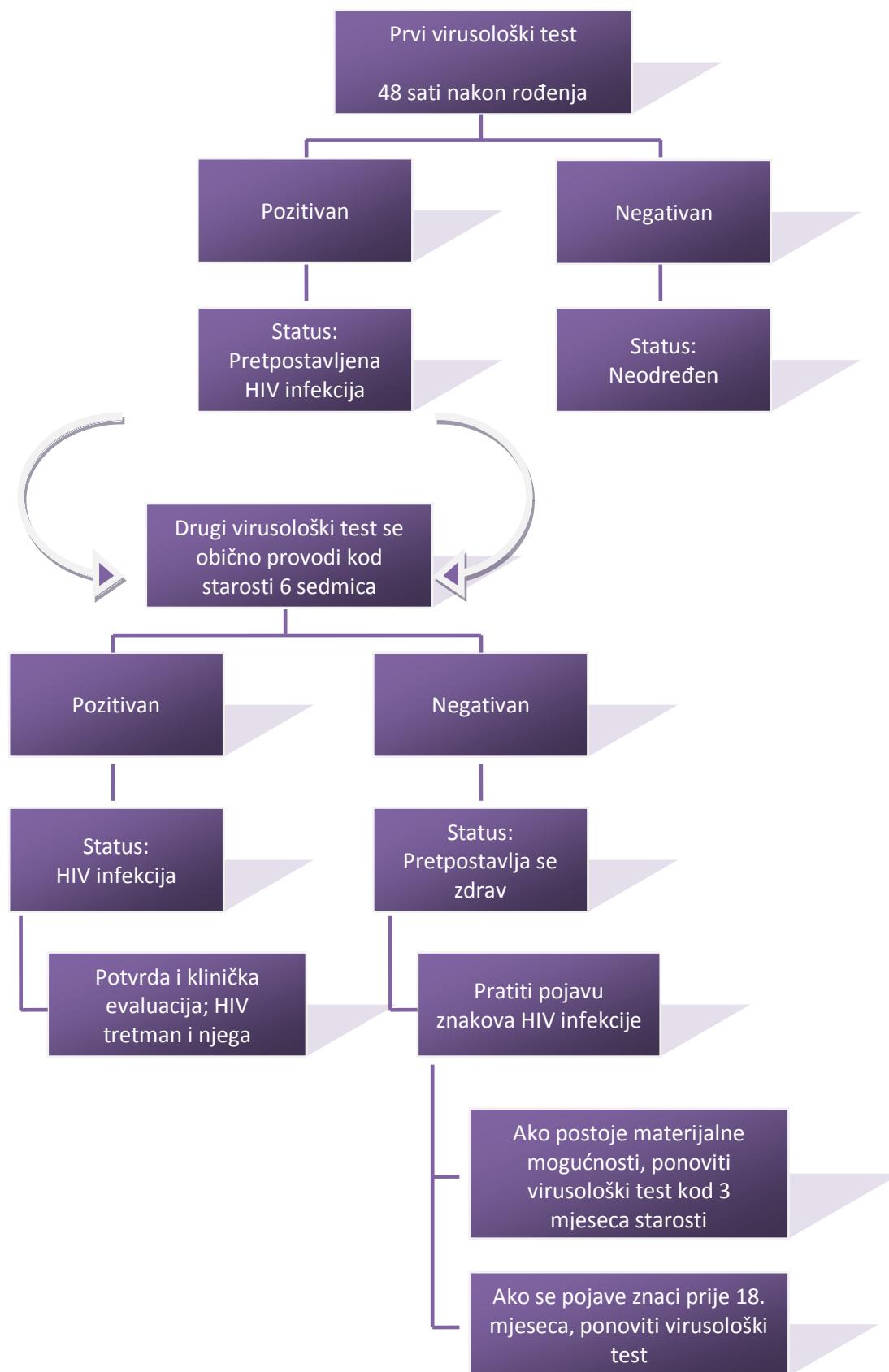
Kod djece <18 mjeseci preporučuje se virusološki test za detekciju plazmatske HIV DNA, plazmatske HIV RNA i imuni kompleks disociranog (ICD) p24 antiga. U novije vrijeme virusološki testovi su postali tehnički jednostavniji za izvođenje, jeftiniji i pouzdaniji.

3.1.2. Dijagnoza kod novorođenčadi koja ne doje

Vjerovatnoća dijagnoze HIV DNA testovima povećava se sa godinama; 38% inficirane djece imaju pozitivan DNA PCR test već u dobi od 48 sati. Do starosti od 28 dana DNA PCR ima 98% senzitivnost i 99% specifičnost u identifikaciji HIV proviralne DNA.

- Novorođenčad stara 48 sati sa pozitivnim virusološkim testovima mogu imati intrauterinu infekciju.
- Novorođenčad sa negativnim virusološkim testovima u prvoj sedmici života i naknadnim pozitivnim testom imaju intrapartalnu infekciju.
- HIV infekcija se može dijagnosticirati preko HIV DNA ili RNA kod većine novorođenčadi koja ne doje do 1 mjeseca starosti, i kod praktično sve inficirane novorođenčadi do 6 mjeseci starosti.
- Krvni uzorci iz umbilikalne vene ne mogu se koristiti za dijagnozu zbog potencijalne kontaminacije krvlju majke.
- Prvi virusološki testovi se trebaju uraditi kod novorođenčadi do oko 48 sati nakon poroda, prije otpusta majke i djeteta iz bolnice. Pozitivni virusološki test (obično DNA) znači da je novorođenče "privremeno inficirano HIV-om"; negativan rezultat u ovom stadiju upućuje na neodređen status.
- Drugi virusološki test se radi kod starosti oko 6 sedmica. Ovo je ključni test za novorođenčad čiji je prvi virusološki test bio negativan. Ako je test sada pozitivan, potrebno je prema algoritmu za testiranje tražiti potvrdu testa ponavljanjem sa drugim uzorkom.
- Drugi pozitivan virusološki test upućuje na to da je novorođenče inficirano HIV-om i da zahtijeva kliničku evaluaciju.
- Ako je drugi virusološki test negativan, smatra se da je novorođenče neinficirano, ipak, potrebno je redovno mjesečno praćenje za znake infekcije HIV-om i ukoliko postoje mogućnosti uraditi i treći virusološki test kada je dijete staro 3 mjeseca.

HIV VIRUSOLOŠKA DIJAGNOZA (HIV-1 DNA ILI HIV-1 RNA) KOD DJECE ROĐENIH OD HIV + MAJKI, A KOJA NE DOJE



3.1.3. Dijagnoza kod novorođenčadi koja doje

Dojenje se ne preporučuje kod novorođenčadi HIV inficiranih majki. Ukoliko ne postoji mogućnost alternativne prehrane, te dojenče i dalje doji, virusološki test se može uraditi bilo kad. Ukoliko je rezultat negativan, potrebno je ponoviti test najmanje 6 sedmica nakon prekida dojenja, kako bi se potvrdilo da novorođenče nije inficirano HIV-om.

3.1.4. Dijagnoza kod novorođenčadi koja su izložena ARV profilaksi

ARV profilaksa kako bi se spriječio prenos sa majke na dijete ne utiče na rezultate HIV DNA testa. HIV DNA ostaje detektibilna u mononukleranim ćelijama periferne krvi novorođenčadi inficirane HIV-om.

Senzitivnost HIV RNA može biti promijenjena ARV profilaksom. Iz tih razloga, ako je HIV RNA test bio negativan dok je novorođenče uzimalo profilaksu, test treba ponoviti najmanje dvije sedmice po završetku profilakse.

Novorođenčad majki koje uzimaju ART ili imaju nizak ili nedetektibilan nivo virusa na rođenju i koje ne doje imaju nizak rizik od infekcije.

Zbog relativno visokog nivoa ART-a kod dojenčadi koja doje, ART kojeg uzima majka za vrijeme dojenja utiče na otkrivanje HIV RNA kod djece.

DNA detekcija nije pod uticajem ART-a kojeg uzima majka.

3.1.5. Dijagnoza kod djece ≥ 18 mjeseci

Većina neinficirane djece koja su izložena HIV infekciji će do starosti od 12 mjeseci izgubiti majčina antitijela. Testiranje na HIV antitijela sa pozitivnim rezultatom u ovoj dobi obično upućuje na HIV infekciju (specifičnost 96%).

Definitivna dijagnoza kod djece starosti iznad 18 mjeseci (bez obzira da li je izloženost HIV infekciji poznata ili nepoznata) može se provoditi testovima otkrivanja antitijela (ELISA ili brzi test). Potvrda HIV statusa se vrši virusološkim testiranjem.

Neke bolesti su veoma rijetke u odsustvu HIV infekcije (*Pneumocystis pneumonia*, ezofagealna kandidijaza, limfocitni intersticijalni pneumonitis (LIP), Kapošijev sarkom, kriptokokozni meningitis). Dijagnoza ovih stanja i drugih stanja upućuju na HIV infekciju i indiciraju testiranje na HIV antitijela.

3.1.5. Klinička i laboratorijska evaluacija djece inficirane HIV-om

Klinička i laboratorijska evaluacija novorođenčadi i djece sa pozitivnim HIV statusom je usmjerena da bi se odredio klinički stadij HIV bolesti i imunodeficijencije, mogućnost primjene ART-a i postojanje drugih morbiditeta ili drugih stanja koja se moraju liječiti. Početna obrada će pružiti mogućnost da se procijeni stadij HIV infekcije kod djeteta, te može poslužiti kao prvo uspostavljanje veze u smislu daljeg savjetovanja i podrške inficiranoj djeci i njihovim roditeljima/starateljima.

Roditelji i njegovatelji djece inficirane HIV-om trebaju dobiti savjete o nekoliko stvari prije nego se započne sa ART.

Pridržavanje ART-a je ključ za uspješan tretman. Time se predviđa i utiče na virusološki i klinički odgovor na tretman.

Klinička i laboratorijska evaluacija djece sa HIV-om treba uključiti sljedeće:

Kliničke znake i simptome kako bi se odredio klinički stadij	Laboratorijski i biohemski monitoring
Izloženost i rizik za koinfekciju (tuberkuloza, hepatitis B, hepatitis C)	Testovi na TB, hepatitis B i C
Otkrivanje komorbiteta i lijekova kojima su liječeni	CD4 ćelije (apsolutni broj i procenat za djecu mlađu od 6 godina)
Anamnezu o prethodnoj izloženosti ARV, uključujući i lijekove koji su korišteni kako bi se spriječila transmisija sa majke na dijete	Test na trudnoću za adolescentne djevojčice

Dalja evaluacija se provodi za vrijeme kasnijih posjeta:

<ul style="list-style-type: none"> • Antropometrijska mjerena: tt, visina/dužina, obim glave • Uhranjenost: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vrsta konzumirane hrane i procjena količine ○ Apetit i dužina hranjenja ○ Problemi vezani sa uzimanjem hrane; ○ Upoznavanje sa starateljima/njegovateljima koji hrane dijete 	<ul style="list-style-type: none"> • Socijalna obrada: <ul style="list-style-type: none"> ○ Opšta higijena u domaćinstvu i dostupnost bezbjedne vode ○ Dostupnost sigurnog frižidera za pohranu lijekova ○ Sposobnost članova porodice i njegovatelja da prate adherenciju ○ Psihološki status i njegovatelja i djece i kognitivno testiranje djeteta
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Prehrambena podrška znači obezbijediti adekvatan unos hrane, te davati mikronutrijente u količini koja odgovara preporučenom dnevnom unosu.

- Unos energenata za asimptomatsku novorođenčad i djecu povećati do 10% preporučenog dnevnog unosa u odnosu na dob i spol.
- Za novorođenčad i djecu koja imaju simptome ili se oporavljaju od akutne infekcije energetski unos povećati za 20–30% preporučenog dnevnog unosa.
- Nije potrebno povećavati unos proteina iznad preporučenog kod normalno izbalansirane djece (12–15% ukupnog energetskog unosa).
- Suplementi vitamina A trebaju se davati prema preporukama SZO za prevenciju u visokim dozama kod djece sa visokim rizikom deficijencije.
- Klinička promatranja upućuju na to da novorođenčad sa HIV/AIDS-om često imaju privremenu intoleranciju laktoze i proteina kravljeg mlijeka, te se preporučuje da ukoliko se kod djeteta javi proljev, djetetu treba dati mlijeko bez laktoze i proteine kravljeg mlijeka ukoliko je dostupno.

3.2. ART kod novorođenčadi i djece

Tabela 2: Indikacije za tretman, zavisno od dobi i kliničkih, imunoloških i virusoloških kriterija (modificirani PENTA Guidelines, 2009)

Starost djeteta	Preporuka
0–11 mjeseci	Tretirati svu djeцу
12–35 mjeseci	Tretirati ako je CDC stadij B ili C/SZO stadij 3 ili 4 Tretirati ako je broj CD4 <20% ili 1.000 ćelija u μL Razmisliti o tretmanu ako je viremija >10.000 kopija/mL
36–59 mjeseci	Tretirati ako je CDC stadij B ili C/SZO stadij 3 ili 4 Tretirati ako je broj CD4 <20% ili 500 ćelija u μL Razmisliti o tretmanu ako je viremija >10.000 kopija/mL
>5 godina	Tretirati ako je CDC stadij B ili C/SZO stadij 3 ili 4 Tretirati ako je broj CD4 <20% ili 350 ćelija u μL Razmisliti o tretmanu ako je viremija >10.000 kopija/mL

Ključno pitanje u kliničkom tretmanu djece inficirane HIV-om je kada započeti sa doživotnom ART-om. Efektivnost HAART-a se sastoji u reduciraju morbiditeta i mortaliteta u vezi sa HIV-om kod novorođenčadi i djece, i on je komparabilan sa onim kod odraslih.

Kada započeti ART je ključni momenat u procjeni stanja HIV inficirane djece. Veoma je bitno utvrditi izloženost ZDV i NVP tokom trudnoće, kao i drugim ARV lijekovima, što može rezultirati rezistencijom. Imunološki marker CD4 se kod djece izražava u procentima.

Adherencija za duže vrijeme je kod djece otežana, kao i uzimanje lijekova u toku spavanja i boravka u školi, kao i odbijanje djece da uzinaju lijekove.

Djeca mogu početi uzimati terapiju kad dobiju znake i simptome bolesti koje definiraju AIDS ili teška imunološka oštećenja. Procenat CD4 i starost djeteta mogu biti faktori na osnovu kojih će se donijeti zaključak o početku ART.

Djeca u velikom riziku za kliničku progresiju, posebno za HIV encefalopatiju, mogu započeti ART sa visokim procentom CD4.

3.2.1. ARV tretman HIV-om novoinficirane djece od 1 godine ili starije

Broj CD4 za preporuku ART-a u djece dobi ≥ 5 godina s minimalnim ili bez kliničkih simptoma povećan je sa <350 ćelija/ mm^3 na <500 ćelija/ mm^3 .

Liječenje se također preporučuje za djecu s minimalnim ili bez kliničkih simptoma i normalnog imunološkog statusa (CD4 postotak $>25\%$, ako je dob od 1 do <5 godina, ili CD4 >500 ćelija/ μL , i ako je u dobi ≥ 5 godina) i ako je plazma HIV RNA ≥ 100.000 kopija/mL.

Liječenje se može preporučiti za djecu dobi ≥ 1 godina normalnog imunološkog statusa (CD4 $>25\%$ ako je dob od 1 do <5 godina, ili CD4 >500 ćelija/ μL ako je u dobi ≥ 5 godina) i plazma HIV RNA <100.000 kopija/mL.

Zbog sporijeg napredovanja bolesti među starijom djecom bez simptoma uznapredovale bolesti, važno je odvojiti vrijeme da se roditeljima i starateljima djece objasni potreba za pridržavanjem tretmana i za rješavanje potencijalnih problema terapije. To osobito vrijedi za djecu u dobi ≥ 5 godina.

Djeci treba uključiti ART kada imaju ili manifestnu AIDS bolest ili teško imunološko zatajenje. Odluka da se započne sa ART-om treba da se doneše na osnovu procenta CD4 limfocita i starosti. Sada je moguće utvrditi tačan rizik za progresiju u AIDS ili smrti u toku naredne kalendarske godine na osnovu ovih faktora (izračunavanje rizika je dostupno preko "Kolaborativne studije HIV pedijatrijskih prognostičkih markera"). Novorođenčad koja imaju visok rizik kliničke progresije, posebno HIV encefalopatije, trebaju započeti ART sa višim procentom CD4 nego starija djeca.

Započinjanje ART-a kod djece sa potvrđenom HIV dijagnozom treba biti zasnovano na preporukama SZO za određivanje kliničkog stadija pedijatrijske HIV/AIDS-a, imunološkim kriterijima i Vodičima pedijatrijske evropske mreže za tretman AIDS-a (PENTA – Pediatric European Network for Treatment of AIDS).

3.2.2. Imunološki kriteriji povezani sa starošću djeteta za započinjanje ART-a

- Imunološki markeri su nadomjestak za kliničku obradu i iz tih razloga treba ih koristiti u skladu sa kliničkim stadijem.
- Značaj nivoa CD4 u teškoj imunodeficijenciji, kao što je navedeno u tabeli 4, je izведен iz longitudinalnih podataka dobijenih od novorođenčadi inficirane HIV-om i djece, i upućuju na nivoe kod kojih je preporučljivo uvesti ART. Uopšteno, procenat CD4 je pouzdaniji marker kod djece starosti ispod 5 godina, a broj CD4 se više preporučuje za djecu stariju od 5 godina.
- Ukoliko nije moguće dobiti procenat CD4, može se koristiti absolutni broj CD4 ćelija.
- Za djecu stariju od 5 godina, gornja granica normalnih vrijednosti je ista kao i za odrasle ($200\text{--}350$ ćelija/ mm^3). Postoji značajan rizik od AIDS-a ukoliko postoji pad broja CD4 ispod 200, tako da to treba spriječiti.
- Pad ispod navedenih vrijednosti treba spriječiti, pošto se tada znatno povećava rizik od progresije bolesti i mortaliteta. ART treba započeti kod ovih graničnih vrijednosti, bez obzira na klinički stadij.
- Za djecu sa pulmonalnom tuberkulozom rezultat CD4 mjerena i klinički status trebaju biti vodići o odlučivanju o započinjanju ART-a, odnosno odgađanja uvođenja ART-a nakon ATL terapije, radi izbjegavanja IRIS-a.

Progresija HIV infekcije je brža kod djece nego kod odraslih. Prediktivna vrijednost specifičnog nivoa HIV RNA za progresiju bolesti je teška za interpretaciju, posebno kod novorođenčadi, te se određivanje količine virusa ne smatra neophodnim prije početka tretmana. Ipak, nivo virusa ostaje koristan parametar u praćenju odgovora na terapiju i treba se odrediti prije uvođenja ART-a i nakon jednog, te nakon 3 mjeseca terapije ukoliko je to moguće. Cilj tretmana je da se postigne nedetektibilna količina virusa u serumu (definisana kao <50 kopija HIV/mL plazme), što zaustavlja viralnu replikaciju i smanjuje šanse za nastanak rezistencije kod primjene kombinovanog ART-a.

Rizik od progresije u AIDS ili smrti u toku 12 mjeseci s obzirom na dob, procenat CD4 ili broj CD4 ili nivo virusa može biti koristan kao komplementarna informacija za kliničke i laboratorijske indikatore za donošenje odluke o započinjanju terapije.

Tabela 3: SZO klinički stadiji HIV/AIDS-a kod novorođenčadi i djece

Stadij 1	Stadij 2	Stadij 3	Stadij 4
Asimptomatski	Hepatosplenomegalija	Neobjašnjava malnutricija koja ne reaguje na terapiju	Teška pothranjenost ili malnutričijski sindrom
Persistentna generalizirana limfadenoptija PGL	Papularni osip	Neobjašnjivi proljev	Rekurentne teške bakterijske infekcije
	<i>Moluscum contagiosum</i>	Neobjašnjiva temperatura	Hronična <i>herpes simplex</i> infekcija duže od 1 mjeseca
	Gljivična infekcija noktiju	Oralna kandidijaza osim u prva 2 mjeseca života	
	Rekurentne oralne ulceracije	Oralna vlasasta leukoplakija	Extrapulmonalna TBC
	Angularni heilitis	Nekrotizirajući ulcerozni gingivitis ili stomatitis	Kapošijev sarkom
	Parotitis	Teške rekurirajuće pneumonije	Ezofagealna kandidijaza
	Herpes zoster	Hronična HIV-om asocirana plućna bolest	CNS toxoplasmosa
	Asimptom. limfocitni intersticijski pneumonitis-LIP	LIP	HIV encephalopathia
	Rekurentne ili hronične infekcije respiratornog sistema	Neobjašnjiva anemija i/ili neutropenija Manje od 500/mm ³	CMV infekcija
		Neobjašnjena trombocitopenija, traje duže od 1 mjesec	Ekstrapulmonalna kriptokokoza
			Druge diseminirane mikoze
			Cryptosporidioza
			Isosporiasis
			Diseminirana netuberkulozna mikobakterijalna inf.
			NHL
			Lejomiosarkom i drugi HIV povezani solidni tumori
			PML – progresivna multifokalna leukoencephalopathia
			Viscerale <i>herpes simplex</i> infekcije

CDC je kriterijima iz 1994. godine stadije bolesti obilježio sa N, A, B i C. Oni su slični kliničkim stadijima SZO.

Tabela 4: Kriteriji za početak ART-a kod novorodenčadi i djece

Preporučeni tretman specifičan za dob		
	<12 mjeseci ^a	>12 mjeseci
1	Liječiti sve	Broj CD4 ^b
2	Liječiti sve	Broj CD4 ^b
3	Liječiti sve	Broj CD4 ^b
4 ^c	Liječiti sve	

^a Preporuka je da treba liječiti svu djecu mlađu od 12 mjeseci

^b Pogledati tabelu 5

^c Prije ART-a stabilizovati OI

3.2.3. Imunološki kriteriji, dobno specifični za početak ART-a

Procenat CD4 je veoma siguran parametar kod djece starosti ispod 5 godina, a broj CD4 je bolji vodič kod djece iznad 5 godina starosti. Gdje procenat CD4 nije dostupan, može biti korišten apsolutni broj CD4. Kod djece starije od 5 godina vrijednosti za CD4 su iste kao kod starijih. Klinički status, plućna TB i CD4 mjera su vodilje za uključenje ili odlaganje ART-a.

Tabela 5: CD4 imunološki kriteriji za početak ART-a

Imunološki marker	Preporučeni nivoi za početak ART-a			
	<11 mjeseci	12–35 mjeseci	36–59 mjeseci	>60 mjeseci
CD4 % i/ili CD4 broj	<25% (<1.500 ćelija/ μL)	<20% (<750 ćelija/ μL)	<15% (<350 ćelija/ μL)	<15% (<200 ćelija/ μL)

3.2.4. Prva linija HAART-a

Izbor prve linije ARV tretmana za novorodenčad i djecu uključuje primjenu istih principa kao i kod odraslih, sa nekoliko dodatnih napomena:

- Dob pacijenta
- Prilagođenost određenih lijekova
- Profil nuspojava
- Mogućnost primjene određenih terapijskih opcija u budućnosti
- Saradnja pacijenta
- Uporedo postojeća stanja (koinfekcije, malnutricija, metaboličke abnormalnosti)
- Rizik od trudnoće kod adolescentica
- Potencijalne interakcije lijekova

U odsustvu rezistencije, djeca koja primaju ARV profilaksu trebaju se tretirati standardnom prvom linijom ART-a.

Tabela 6: Prva linija ART-a kod djece

Dob	ARV klasa lijekova	ART režim
Manje od 3 g i 10 kg	2 NRTI* + 1 PI ili 1 NNRTI	ABC + 3TC ili FTC + LPV/r
3 ili više god.	2 NRTI + 1 NNRTI***	ABC (ili ZDV) + 3TC + EFV

* ZDV, ddI, 3TC, d4T, ABC, FTC, TDF. Preferirana kombinacija: ABC + 3TC, koja ima superiornu dugoročnu djelotvornost naspram AZT + 3TC i može se davati jednom dnevno djeci starijoj od 3 godine, i mlađoj djeci kada se postigne virusna supresija (PENTA 13 i PENTA 15; <http://www.pentatrials.org/>)

** Preferirani PI: LPV/r. Za tinejdžere, ATV/r se preferira jer ima prednost zbog davanja jednom na dan. Nebustirani PI više se ne preporučuju. ATV/r, FPV/r, DRV/r i SQV/r imaju upoređujuću djelotvornost sa lopinavir/r kod odraslih. FPV/r je licenciran za djecu stariju od 6 godina u Evropi. ATV/r i DRV/r imaju pedijatrijsku licencu u SAD-u, i licencirani su za djecu u Evropi 2009. god.

*** Preferirani NNRTI: EFV za dob ≥ 3 godine, NVP u kombinaciji sa 2 NRTIs u dobi < 3 godine.

Izbor početnog liječenja bi trebao biti zasnovan na ispitivanju rezistencije u tretmanu *naive* bolesnika.

3.2.5. Inicijalni tretman

1. Započeti ART za svu HIV inficiranu novorođenčad, kod kojih je dijagnoza postavljena u prvoj godini života, bez obzira na broj CD4 i kliničkog stadija SZO.
2. Započeti ART za svu HIV inficiranu djecu starosti između 12 i 24 mjeseca bez obzira na broj CD4 i kliničkog stadija SZO.
3. Bez obzira na klinički stadij SZO, starosti između 24 i 59 mjeseci sa CD4+ brojem ≤ 750 ćelija/mm³ ili procentom CD4+ ≤ 25 bez obzira na klinički stadij SZO.
4. Započeti ART za svu HIV inficiranu djecu starosti > 5 godina sa CD4+brojem ≤ 350 ćelija/mm³ (kao kod odraslih), bez obzira na klinički stadij SZO.
5. Započeti ART za svu HIV inficiranu djecu sa kliničkim stadijima SZO 3 i 4, bez obzira na broj CD4+.

Željena početna terapija za svu novorođenčad i djecu u dobi od ≥ 14 dana do < 3 godine LPV/r plus dva NRTI. Kombinacija dva NRTI sa NVP je alternativna kombinacija za početno liječenje u toj dobroj skupini. Na temelju novih podataka o kardiotoksičnosti kod nedonoščadi, LPV/r ne treba davati novorođenčadi u dobi od 14 dana. Za inicijalnu terapiju za djecu dobi ≥ 6 godina, ATV s niskim dozama RTV je dodan kao drugi preferirani PI.

Pod posebnim okolnostima, trostruki NRTI režim može se razmotriti kao alternativna opcija koja pojednostavljuje inicijalni tretman. To se odnosi i za specifične situacije koje uključuju trudne adolescentice sa CD4 brojem > 250 ćel./mm³ za koje su kontraindicirani NVP i EFV, kao i za adolescente sa dokumentovanom lošom adherencijom, a tretman je dostupan kao fiksna kombinacija lijekova.

3.2.6. ART kod novorođenčadi izloženih ARV lijekovima

Postoji mogućnost da novorođenčad i djeca razviju rezistenciju na određene ARV lijekove *in utero*, intrapartalno ili postparatalno (za vrijeme dojenja).

Rezistentni virusi mogu se prenositi ako su majke bile inficirane rezistentnim virusom a nisu primale ART, ako su primale ART prije trudnoće ili ako su primale ART u toku trudnoće. Ne postoje jasni podaci o učestalosti takve transmisije, te kao posljedica toga preporučeni ART tretman ostaje kao i za djecu koja nisu izložena ARV lijekovima.

3.2.7. Izloženost preko PMTCT

Kad se NVP ili 3TC koriste kao profilaksa u PMTCT, pojedinačno ili u kombinaciji moguće su mutacije, tako da se ova činjenica ne treba zanemariti pri uvođenju doživotne ART. Do sada nije razjašnjeno da li trostruka NRTI terapija pruža dobiti u takvim situacijama.

Iako se neki od ARV (NVP, ZDV, 3TC) nalaze u majčinom mlijeku, koncentracija i količina koju tim putem uzima dojenče je manja od terapijske doze.

Ukoliko novorođenče koje doji zbog stepena bolesti zahtjeva ART, davanje ART-a u standardnim pedijatrijskim dozama mora se primijeniti bez obzira na to da li majka uzima ART.

Standard 2 NRTI + 1 NNRTI ili 1 PI je prva linija terapije prema preporukama u ovakvim situacijama.

Kod djece se doziranje lijekova mora stalno mijenjati u skladu sa promjenom njihove težine.

Svaka tri mjeseca treba se provjeriti doza ART-a i prilagoditi prema djetetovoj težini.

U suprotnom, postoji rizik od subdoziranja i razvoja rezistencije. Doze se računaju ili u miligramima po kilogramu tjelesne težine ili u miligramima po kvadratnom metru tjelesne površine. Veoma je važna standardizacija da bi i nemedicinsko osoblje moglo adekvatno ordinirati i/ili provjeriti datu terapiju. To je osjetljiva klinička praksa zaokruživanja doza u doze koje su prihvatljivije za roditelje. Bolje je predozirati za oko 10%, pošto dijete brzo raste, nego subdozirati. Za ART dozažu i ostale preporuke pogledati dio Vodilja pod naslovom "Pedijatrijske formulacije lijekova".

Pridržavanje preporuka je ključ za postizanje efektivnog kliničkog, imunološkog i virusološkog odgovora na ART. Za djecu treba odabrati jednostavne kombinacije, sa malo tableta i malo doziranja. Lijekove je davati najbolje u tečnom obliku do momenta kad mogu uzimati tablete. Treba voditi računa o uzimanju lijekova i hrane i obavezno preporučiti da se vodi računa o neželjenim dejstvima lijekova i šta uraditi u tim momentima.

Nepridržavanje terapijskog režima, neadekvatna doza ARV lijekova ili problemi sa aktivnošću i farmakokinetikom mogu voditi neuspjehu tretmana. Djeca trebaju uzimati prvu liniju ART-a najmanje 24 sedmice uz pridržavanje propisanih mjera prije nego se posumnja na neuspjeh tretmana. Klinički i imunološki kriteriji su parametri za neuspjeh tretmana.

3.2.8. Imunološko zatajenje

Kod zatajenja tretmana, djeca na ART-u ostaju na ili idu ispod godinama određenog nivoa CD4 pri uvođenju terapije (vidi tabelu 4). Zatajenje je okarakterisano početnim oporavkom imuniteta nakon uvođenja ART-a, nakon čega slijedi pad CD4 na ili ispod godinama određenog nivoa pri uvođenju terapije. Iz tih razloga, za praćenje uspješnosti tremana neophodne su CD4 vrijednosti prije početka terapije kako bi se definisao neuspjeh tretmana upotrebom imunoloških kriterija.

3.2.9. Virusološko zatajenje

Definicija virusološkog neuspjeha terapije je kompleksnija. Ukupan cilj tretmana se sastoji u tome da se smanji nivo virusa na nivo ispod donje granice detekcije, nemjerljivosti (<5 kopija/mL) i da se on održi koliko dugo je to moguće. Većina djece na tretmanu imaju detektibilan procenat virusa između 1.000 i 50.000 kopija/mL, ali imaju odličan klinički odgovor i održavaju visok nivo CD4% vrijednosti. Pošto se ne može definisati jasni nivo virusa za prelazak na ART druge linije, konačna odluka treba se donijeti na osnovu razmatranja kliničkog i imunološkog statusa djeteta.

3.2.10. Kliničko zatajenje

Kliničko zatajenje kod neuspjeha tretmana se manifestuje razvojem novih ili povratnih bolesti stadija 3 ili 4 najmanje 24 sedmice nakon početka terapije prve linije. Djeca koja su pokazivala dobar odgovor na terapiju, uprkos dobroj ishrani, slabo ili nikako ne rastu. Psihomotorni razvoj djeteta je u zaostajanju, sa znacima smanjenja kognitivnih funkcija i motornih disfunkcija. Javljuju se nove oportunističke bolesti i maligniteti, kao i reaktivacija starih infekcija, najčešće respiratorne infekcije i kandidijaza.

Progresija kliničke bolesti treba da se razlikuje od sindroma inflamatorne imune rekonstitucije (IRIS),

3.2.11. ART druge linije

Samo u slučaju imunološkog ili kliničkog zatajenja nakon 24 sedmice tretmana ART treba biti izmijenjen iz prve linije u drugu. Novi tretman treba uključiti najmanje tri nova lijeka, 2 NRTI i jedan iz nove klase, u cilju povećanja vjerovatnoće uspjeha tretmana i minimiziranja rizika unakrsne rezistencije. Liječenje, dakle, treba biti zasnovano na lijekovima koji zadržavaju aktivnost protiv HIV-a.

Prednosti PI zasnovanog tretmana uključuje dokazanu kliničku efikasnost i dobro opisanu toksičnost. Zbog smanjenog potencijala gotovo svih nukleozida druge linije, preporučuje se busterirani PI (PI/r).

3.2.12. Pedijatrijske formulacije lijekova

NRTI

Kombinacija dva NRTI kao dio ART-a je učinkovita i dobro podnošljiva. Teške nuspojave su rijetke, ali potencijalno opasne po život, kao što su mlijecna acidozna i masna jetra. Ostale nuspojave su neuromuskularna disfunkcija, kardiomiopatija, *pancytopenia*, pankreatitis i neuropatijska bolest. Svi ovi učinci vjerojatno se odnose na mitohondrijsku toksičnost uzrokovana NRTI. Zbog farmakološkog i antivirusnog antagonizma, kao i sinergijske neurotoksičnosti, sljedeće kombinacije se ne preporučuju: ZDV + d4T, ddI + TDF i FTC + 3TC. Učestalost lipoatrofije kod djece je nepoznata, jer dijagnostički kriteriji nisu utvrđeni. Kad god je moguće, d4T treba zamijeniti sa ABC ili TDF.

NRTI

Zidovudin (ZDV, AZT, Retrovir) je dostupan u obliku sirupa, kapsula, tableta i koncentrata za injekcije ili intravenzne infuzije. Doza je 180 mg/m^2 oralno na 12 h. Maksimalna doza je 300 mg na 12 h. Neželjeni efekat je anemija.

Lamivudin (3TC, Epivir) dostupan je u obliku oralne otopine i tableta. Doziranje je 4 mg/kg svakih 12 sati, ili 8 mg/kg svakih 24 sata; maksimalna doza je 150 mg svakih 12 sati ili 300 mg svakih 24 sata. Kod starije djece i adolescenata ($>35 \text{ kg}$ tjelesne težine) kombiniran sa ZDV (Combivir) ili abakavirom (Kivexa/Epzicom) se može koristiti, čime je dnevna velika količina tableta smanjena. Kod odraslih, 3TC ima antivirusno djelovanje protiv virusa hepatitisa B (HBV). Kod HIV negativne djece s hroničnim hepatitismom B rano započinjanje 3TC djeluje da bi se postigla visoka HBe i HBs stopa konverzije. Nema podataka kod HBV koinficirane djece, a postoji bojazan da korištenje 3TC kao jedinog lijeka aktivno protiv HBV kod dvojno zaražene djece može dovesti do 3TC rezistentnog HBV-a. U PENTA 15 studiji praćena je farmakokinetika, izvedivosti i prihvatljivost doziranja ABC ili ABC + 3TC kao jednom dnevno kod djece u dobi od 3 mjeseca do <36 mjeseci. AUC (koncentracija lijeka u vremenu) za doziranje jednom dnevno i ABC i 3TC bio je bioekvivalentan doziranju dva puta na dan.

Didanozin (ddI, VIDEX) dostupan je u obliku oralne otopine. Doziranje je 200 mg/m^2 jednom dnevno. Maksimalna doza je 400 mg (tjelesna težina $>60 \text{ kg}$) ili 250 mg (tjelesna težina $<60 \text{ kg}$). Ne preporučuje se ddI za korištenje u kombinaciji s TDF. Prašak za oralnu soluciju je rekonstituiran s vodom i Mylanta Extra Strength ili MaaloxPlus antacidnom suspenzijom. Uzima se na prazan želudac (2 sata poslije i 1 sat prije jela ili mlijeka). Kapsule mogu biti otvorene i posute preko hrane, primjerice, jogurta, ali tu postoji smanjenje u AUC. Ne preporučuje se ddI za prvu liniju terapije.

Abakavir (ABC, Ziagen) dostupan je u obliku oralne otopine. Doziranje je 8 mg/kg svakih 12 sati ili 16 mg/kg svakih 24 sata, maksimalna doza je 300 mg dvaput dnevno ili 600 mg jednom dnevno. Doziranje jednom dnevno u kombinaciji s 3TC se pokazao učinkovit kao i dva puta dnevno (vidi PENTA 15 istraživanje gore). U PENTA 5 istraživanju, NRTI, ABC + 3TC pokazao je bolju učinkovitost u pogledu supresije viremije nego ZDV + ABC i ZDV + 3TC. Postoji potencijalni rizik od reakcija preosjetljivosti (HSR). Ako se pojavi hipersenzitivnost na ABC i upotreba lijeka se prekine, nikada više ne bi trebala biti pokrenuta jer, iako rijetko, smrtni slučajevi su opisani u odraslih nakon ponovnog uključenja. HLA B*5701 je povezan sa hipersenzitivnošću, i treba biti ispitana prije propisivanja ABC. Alternativni NRTI se može koristiti kod HLA B*5701 pozitivne djece.

Emtricitabin (FTC, Emtriva) je dostupan u obliku kapsula i oralne otopine. Doziranje je 6 mg/kg jednom dnevno. Primjena kapsula pokazuje 20% veći nivo u plazmi. Maksimalna doza je 200 mg na dan, smanjenje doze je potrebno kod bolesnika s oštećenjem bubrega. Nema kontroliranih studija o učinkovitosti kod djece.

Tenofovir (TDF, Viread) je trenutno dostupan samo u obliku tableta (300 mg). Odobren je za primjenu samo kod djece starije od 2 godine. Doziranje kod djece je 8 mg/kg 1x dnevno. Treba ga uzeti s hranom. Nema kontrolisanih studija o učinkovitosti TDF-a kod djece. Pokazalo se da Tenofovir ima metaboličke bubrežne i koštane nuspojave koje mogu biti značajne za djecu i trebaju se pozorno pratiti. TDF je također učinkovit za liječenje protiv HBV. Kod HBV koinficirane djece koja zahtijevaju tretman za HIV, kombinaciju TDF+FTC (Truvada) treba uzeti u obzir, jer će biti učinkovita protiv oba virusa.

Stavudin (d4T, Zerit) dostupan je u obliku oralne otopine i kapsula. Doziranje je 1 mg/kg svakih 12 sati. Maksimalna doza je 40 mg svakih 12 sati. Treba se uzimati na prazan želudac. Ne preporučuje se za prvu liniju terapije jer ima visok rizik od neželenog djelovanja, lipoatrofije.

NNRTI

NNRTI imaju nisku genetsku barijeru na rezistenciju. Nedovoljno doziranje može dovesti do *cross*-klasa rezistentnih mutacija u roku od nekoliko sedmica, utičući na sve dostupne NNRTI.

NNRTI postoje u ukusnim sirupima, koje su lakše i bolje tolerantni za djecu od tekućih PI solucija. Mora se imati na umu da izloženost jednoj dozi nevirapina kao dijelu profilakse perinatalne transmisije može uticati na daljnji odgovor na liječenje, ako se NNRTI koriste u početnom režimu za dojenčad.

NNRTI

Efavirenz (EFV, Sustiva, Stokrin) dostupan je u obliku kapsula, tableta i oralne otopine. Doziranje za kapsule i tablete je 200 mg (tjelesne težine 10–15 kg), 250 mg (15–20 kg), 300 mg (20–25 kg), 350 mg (25–33 kg), 400 mg (33–40 kg), 600 mg (>40 kg) jednom dnevno. Maksimalna doza je 600 mg jednom dnevno. Treba se uzeti na prazan želudac. Treba izbjegavati jako masna jela. Kada koristite soluciju, potrebne su za 20% veće doze nego kada se koriste kapsula ili tableta. Simptomi od strane središnjeg živčanog sistema (pospanost, nesanica, abnormalni snovi, zbumjenost, abnormalno razmišljanje, nedostatak koncentracije, amnezija, uznemirenost, depersonalizacija, halucinacije, euforija) pojavljuju se češće u odraslih nego kod djece. Kožni osip se pojavljuje kod <10%. Obično su lakši i nestaju za nekoliko dana, unatoč nastavku korištenja efavirensa. Efavirenz može uzrokovati povišene lipide kod nekih bolesnika.

Nevirapin (NVP, Viramun) je dostupan u obliku tableta i suspenzije. Doziranje je 150 mg/m² jednom dnevno u toku 14 dana, nakon čega slijedi 150 mg/m² svakih 12 sati, ako je funkcija jetre normalna. U retrospektivnoj analizi, jednom dnevno aplikacija – 300 mg/m² nakon druge sedmice – bila je jednak učinkovita kao dva puta dnevno. Najčešća nuspojava NVP-a je osip po koži. To se događa u do 16% djece tijekom prvih sedmica liječenja, može biti vrlo težak (8%) i zahtijeva bolničko liječenje. Po život opasne komplikacije (Stevens–Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza) su rijetke. Hepatotoksičnost se također može pojaviti, i smrtni slučajevi su prijavljeni kod odraslih. Ova nuspojava je manje česta kod djece.

Etravirine (ETV, Intelence) dostupan je u obliku tableta u dozi od 100 mg i 25 mg. Tablete su rastvorljive u vodi. ETR se uzima sa hranom. AUC (ispod krivulje koncentracije u vremenu) je

smanjen za 50%, ako se uzme na prazan želudac. Doziranje je 5,2 mg/kg kod djece. Nuspojave su pruritis i osip. Osip obično prolazi iza 1–2 sedmice. Etravirin može biti učinkovit protiv HIV-a s nekim NNRTI rezistentnim mutacijama, ali se ne koristi široko zbog nedostatka pedijatrijske formulacije, nedostatka pedijatrijskih farmakokinetičkih podataka, nedostatka podataka o djelotvornosti ili sigurnosti kod djece, i nedostatka podataka kod *naive* bolesnika. Unutar jedne multicentrične retrospektivne studije kod 23 višestruko rezistentna pedijatrijska bolesnika (petero djece i 18 adolescenata) zabilježen je održiv antivirusni odgovor i poboljšani imunološki parametri kada se etravirin koristio kao dio "režima spasa".

PI

PI se mogu koristiti u kombinaciji s dva NRTI. Oni se razlikuju jedni od drugih u odnosu na njihovu podnošljivost i nuspojave. Trebaju biti bustirani sa ritonavirom, što povećava plazmatske koncentracije terapijskog PI. Kao i kod odraslih, dislipidemija je povezana s njihovim korištenjem. To uključuje povišen ukupni holesterol, trigliceride (TG) i lipoproteine niske gustoće holesterola (LDL-C), tzv loše masnoće, a smanjuje lipoproteine visoke gustoće holesterola (HDL-C), tzv. dobre masnoće. Tačna prevalencija lipodistrofije kod djece je nepoznata, a nema jasnih dijagnostičkih kriterijih. Lipodistrofija i dislipidemija koegzistiraju, a njihova povezanost je nejasna. Ostale klase poput NRTI (npr. d4T) i NNRTI (efavirenz, nevirapin) također mogu igrati ulogu u patogenezi lipodistrofije. Inzulinska rezistencija je još jedna nuspojava koja se može javiti sa ili bez gladovanja hiperglikemijom, s pojavom novog dijabetes melitusa i egzacerbacijom postojećeg dijabetesa. PI mogu uticati na metabolizam i mineralnu gustoću kostiju. Dugoročne posljedice ART-a koje u sebi sadrže PI na rast i razvoj djeteta trenutno nisu poznate.

Lopinavir/r (LPV/r, Kaletra) je koformulacija LPV i RTV, u kojoj RTV djeluje kao farmakokinetički pojačivač (booster). Dostupan kao 200 mg LPV/50 mg RTV tablete ili 100 mg LPV/25 mg RTV tablete ili 133,3 mg LPV/33,3 mg RTV kapsule u nekim zemljama. Tu je i tekući preparat neugodnog okusa (5 mL = 400 mg LPV/100 mg RTV), koji se čuva u frižideru. Kod terapijski *naive* i terapijski iskusne djece, kombinacija LPV/r i NRTI ili NNRTI pokazuje visoku učinkovitost. Doza za novorođenčad/dojenčad (14 dana – 6 mjeseci) je 300 mg/m² dva puta na dan; kod starije djece 230–300 mg/m² (većina centara koristi veću dozu) ili 13 mg/kg LPV /3,25 mg/kg RTV dva puta dnevno (tjelesna težina 7 – <15 kg), 11 mg/2,75 mg (15–50 kg), 533 mg/33 mg (>50 kg). Intenzivno farmakokinetsko uzorkovanje do 252 sedmice je provedeno prospektivno kod 31 novorođenčeta u dobi od dvije sedmice do šest mjeseci, a LPV/r-based ART u dozi od 300/75 mg/m² LPV/r dvaput dnevno. Autori zaključuju da je zbog niske početne LPV izloženosti kod dojenčadi <6 sedmica poželjna česta prilagodba doze zbog dobijanja na težini i treba razmotriti da se ispita veća doza za vrlo malu dojenčad. Preliminarni podaci pokazuju da je jednom dnevno doziranje izvedivo kod djece i adolescenata. PENTA 18 studija će se odnositi na ovaj problem. LPV/r treba uzeti uz jelo. Doza LPV/r mora biti povećana za 30% kada je u kombinaciji s NNRTI. Terapijsko praćenje lijeka je korisno u ovoj situaciji. Savjetuje se oprezna upotreba kod bolesnika s jetrenom insuficijencijom.

Fosamprenavir (FPV, Telzir) dostupan je u obliku tableta u dozi od 700 mg i suspenzija od 50mg/mL. Tekućina se daje uz ili nakon jela da se poboljša okus. Tablete se uzimaju bez hrane. Doziranje kod djece je 30 mg/kg dva puta na dan (2–5 godina); >6 godina (25–32 kg) FPV/r, 18mg/3mg/kg dva puta na dan, tjelesna težina (tt) 33–38 kg, FPV/r 18 mg/100 mg na kg dva puta na dan, sa hranom; >39 kg: FPV/r 700 mg/100 mg/kg dva puta na dan. Maksimalna dnevna doza je 700 mg dva puta na dan. Preliminarni dugoročni rezultati studije (>180 sedmica) pokazuju dobro smanjenje viremije.

Ritonavir (RTV, Norvir) dostupan je u obliku kapsula i oralne otopine. Većina djece ne podnosi okus oralne otopine. Doza je $350\text{--}400 \text{ mg/m}^2$ svakih 12 sati, maksimalno doziranje je 600 mg svakih 12 sati koju je potrebno uzeti sa hranom. RTV se koristi isključivo kao booster za druge PI. Doza toga ovisi o tome hoće li koadministrirani PI biti dat jednom ili dva puta dnevno. Nova tabletna formulacija RTV nedavno je odobrena od strane FDA (Meltrex), trebala bi biti bolje tolerisana od kapsule i ne zahtijeva čuvanje u frižideru.

Sakvinavir (SQV, Invirase) je dostupan u obliku tableta. Doziranje kod djece je nepoznato. Vrlo je ograničeno iskustvo s 50 mg/kg svakih 12 sati. Treba se uzimati s hranom.

Atazanavir (ATV, Reyataz) je dostupan u obliku kapsula. Koristi se busteriran sa RTV zbog bolje bioraspoloživosti. Treba se uzimati s hranom. Omeprazol i svi ostali inhibitori protonskе pumpe (IPP) su kontraindiciran u primjeni sa ATV. Izbjegavati lijekove za slabu probavu. ATV je zanimljiv kod djece zbog svoje jednom dnevne primjene i niže učestalosti pojave dislipidemije. Doziranje ATV/r za djecu je (15–25 kg) 150 mg/80 mg jednom na dan; (25–32 kg) 200 mg/100 mg jednom na dan; (32–39 kg) 250 mg/100 mg jednom na dan; ($>39 \text{ kg}$) 300 mg/100 mg jednom na dan. Neki pacijenti dobiju žuticu.

Tipranavir (TPV, Aptivus) dostupan je u obliku mekih gel kapsula u dozi od 250 mg, koje se daju uz ili nakon jela. Doziranje TPV/r, od 2 godine je 14 mg/kg/6mg/kg dva puta na dan ili 375 mg/m^2 dva puta na dan sa RTV 150 mg/m^2 dva puta na dan. Kod već tretirane djece i adolescenata smanjenje viremije od 35% ispod 50 kopija/mL postignuto je nakon 12 mjeseci). Povezana je sa značajnom hepatotoksičnosti u odraslih. Postoje složene interakcije s ABC i ZDV koje vode ka smanjenju koncentracije TPV-a.

Darunavir (DRV, TMC114, Prezista) dostupan je u obliku tableta u dozi od 75 mg, 300 mg, 400 mg i 600 mg, daje se uz ili nakon jela. Tekuća formulacija je u istraživanju. Doziranje je DRV/r kod djeteta >6 godina (20–30 kg) je 375 mg/50 mg dva puta na dan, u djece 30–40 kg doza je 450 mg/60 mg dva puta na dan; $>40 \text{ kg}$ to je 600 mg/100 mg dva puta na dan. Kod već tretirane djece i adolescenata DRV /r postiže smanjenje viremije za 48% ispod 50 kopija/mL nakon 12 mjeseci).

Integraza inhibitori i inhibitori ulaska

Enfuvirtide (T-20, Fuzeon) se može koristiti kod djece starije od 6 godina. Lijek se ubrizgava supkutano u dozi od 2 mg/kg svakih 12 sati. Studija s 14 djece nije pokazala ozbiljne nuspojave, ali nakon dvije godine trajanja liječenja samo 6 od 14 djece ostalo je na ovoj terapiji (Razlozi za prekid terapije su nesklonost injekcijama, lokalne reakcije na mjestu injiciranja, neučinkovita supresija viremije, trombocitopenija i edem.) Nema kontrolnih studija o korištenju T-20 kod djece.

Maraviroc (MVC, Celsentri) dostupan je u obliku tableta u dozi od 150 i 300 mg. Kod odraslih pacijenata, učinkovitost i sigurnost su dokazani. Potrebno je uraditi jedan test za tropizam prije upotrebe CCR5 antagonista. Nema podataka o upotrebi maraviroca kod djece.

Raltegravir (RAL, Isentress) dostupan je kao tablete od 400 mg. Preliminarni podaci studije sa tabletama za žvakanje u dozi 2x6 mg/kg/dan pokazuju da je RAL bio dobro podnošljiv i siguran). Dugoročni podaci o sigurnosti, farmakokinetika i učinkovitost nisu dostupni; kliničko ispitivanje je u toku.

3.2.14. Potporno liječenje i profilaksa

Oportunističke infekcije postale su rijetke kod perinatalno zaražene djece koja doživljavaju imunološku rekonstrukciju ART-om. Kod većine te djece respiratorne i druge infekcije nisu puno češći nego kod zdrave djece. Incidencija invazivne pneumokokne bolesti među perinatalno HIV zaraženom djecom smanjio se od uvođenja HAART-a. HIV-om zaražena djeca koja su tretirana ART-om i koja su klinički stabilna čak mogu primiti živu *varicella* virus vakcinu i pokazati određenu reakciju, što je impresivan znak uspješne imunološke rekonstitucije. Kod velike većine stabilne tretirane djece liječenje iv imunoglobulinima i PCP profilaksa više nisu potrebne. Međutim, još uvijek postoji po život opasne infekcije i smrti od HIV-a, ako je perinatalna HIV infekcija neprepoznata ili ART nije doveo do imunološke rekonstitucije.

Imunizacija

Tabela 7: Cjepiva koja se preporučuju djeci inficiranoj HIV-om

Cjepivo	Asimptomatska HIV infekcija	Simptomatska HIV infekcija
BCG	ne	Ne
Hepatitis B	da	Da
Hib	da	Da
OPV	ne	Ne
IPV	da	Da
Hepatitis A	da	Da
Pneumokokna vakcina	da	Da
MRP	da	Da
Varicela-zoster	Dolazi u obzir	Dolazi u obzir

ZAKLJUČCI

U mnogim aspektima HIV infekcija kod djece je drugačija od infekcije HIV-om kod odraslih. Rast i razvoj djece, njihova virusna dinamika i nezrelost imunološkog sistema rezultiraju drugačijim odgovorom na HIV u odnosu na odrasle. To ima važne posljedice za dijagnostiku i liječenje HIV-a kod djece. Cilj terapije je postići maksimalnu učinkovitost, a izbjegavanje dugoročnih nuspojava. Kontinuirani uspjeh u liječenju djece s HIV infekcijom ovisi o:

- multidisciplinarnom pristupu,
- standardizovanim protokolima liječenja,
- učešću u multicentričnim studijama,
- razvoju novih lijekova, odgovarajućim formulacijama i strategijama tretmana za djecu.

U razvijenim zemljama klinička slika HIV infekcije kod djece sada je promijenjena iz jedne često fatalne u hroničnu infekciju koja se može liječiti, a time i produžiti život djeteta. Ova slika je posve drugačija u zemljama u razvoju, gdje većina djece nema pristup ART-u. SZO procjenjuje da manje od 30% od 1,2 miliona djece zaražene HIV-om <15 godina prima ART (SZO, 2010).

LITERATURA

1. Department of Health and Human Services (DHH). Guidelines for the Use of Antiretroviruss in Pediatric HIV Infection, 2010. <http://AIDSinfo.nih.gov>
2. European: <http://www.pentatrials.org/guidelines.htm>
3. <http://www.womenchildrenhiv.org>
4. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5811a1.htm>
5. Kniewald Tihana, Tešović Goran: Zaraza virusom humane imunodeficijencije u djece: U: Infektologija, Begovac J i sur. (2006), Poglavlje 64, 338–348.
6. Paediatric HIV/AIDS Treatment and Care Clinical Protocol for the WHO European Region Guidelines for the Use of Antiretrovirus Agents in Pediatric HIV Infection
7. Rozenbaum W. (1997). Le suivi biologique. U: Guide SIDA, GROUPE Impact Medicin, Paris, 2000; 83–100.
8. US: <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines>
9. WHO: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/art/en/index.html>

4. SPREČAVANJE TRANSMISIJE HIV-A SA MAJKE NA DIJETE (PMTCT)

Sprečavanje transmisije HIV-a sa majke na dijete (PMTCT) je važan dio vezan za HIV-om inficirane trudnice. Infekcija djeteta se može desiti u bilo kojem periodu trudnoće, poroda i postpartalno u toku dojenja.

Oko 75% slučajeva HIV transmisija se dešava u toku zadnjih sedmica pred rođenje djeteta. Oko 10% vertikalne infekcije će se desiti prije 3. trimestra i 10–15% će biti uzrokovano dojenjem. HIV transmisija sa majke na dijete će korelirati sa brojem virusnih čestica u krvi. Prijevremeni porod i ruptura vodenjaka će povećati rizik HIV-a za dijete.

Povećanje broja trudnih žena koje žive s HIV-om nosi visok rizik transmisije HIV-a na njihovu djecu *in utero*, tokom poroda ili preko dojenja. U odsustvu terapije i drugih medicinskih intervencija, rizik transmisije HIV-a sa majke na dijete (MTCT) je 15–30%. Dojenje povećava rizik na 20–45%.

Učinkovite intervencije za sprečavanje MTCT HIV infekcije su: ARV profilaksa tijekom trudnoće, poroda i prvih sedmica života, opstetricijske intervencije, koje uključuju carski rez (HIV RNA >1.000 kopija/mL) i izbjegavanje dojenja. Kad se primjenjuju, rizik MTCT-a je <1–2%.

4.1. Inicijalna evaluacija trudnica u pretporodajnom periodu

Savjetovanje i testiranje trudnica na HIV prije poroda je učinkovita medicinska intervencija koja doprinosi smanjenju MTCT-a. Utvrđivanje HIV statusa diktira primjenu adekvatnih mjera, tretman i njegu HIV pozitivnih žena i njihove djece.

Cilj je otkriti svaku HIV inficiranu trudnu ženu što je ranije moguće, minimizirajući rizik transmisije HIV-a na dijete u toku trudnoće, poroda i poslije.

HIV testiranje bi trebalo biti dobrovoljno, i ne prisilno, forsirano. Žene bi trebale dati informisani pristanak za testiranje, kao i imati mogućnost da ga odbiju. Uz testiranje bi trebalo obavezno primijeniti i savjetovanje.

Početna procjena za utvrđivanje HIV statusa bi trebala uključiti:

1. Predtest savjetovanje,
2. Serološko testiranje na HIV antitijela (brzi testovi, ELISA-Combo Ag/At 2x), nakon čega slijedi Western blot potvrđni test ako je prvi pozitivan, i
3. Posttest savjetovanje, uključujući informaciju o smanjenju rizičnog ponašanja, bez obzira na rezultat.

Partneru HIV pozitivne žene treba ponuditi testiranje.

Za žene inficirane HIV-om je potrebna dalja evaluacija infektologa, HIV specijaliste, da bi se odredio klinički stadij. Broj CD4 ćelija i HIV RNA VL (ako je dostupan) su esencijalne komponente bazične evaluacije svih trudnica i vodič strategije, da bi se spriječila MTCT.

Evaluacija trudnica je ista kao kod ostalih HIV inficiranih osoba, dakle mora se uraditi klinička, imunološka i virusološka evaluacija.

U toku početne procjene, trudnice zaražene HIV-om trebaju biti savjetovane o veoma bitnim stvarima za njihovo i zdravlje djeteta:

- Upotreba kondoma za prevenciju spolnog prenosa HIV-a i drugih spolno prenosivih bolesti
- Rizik od prenosa HIV-a na fetus / novorođenče i kako ga spriječiti
- Rizici i koristi od ARV profilakse kao dijela PMTCT strategije
- Rizici od hepatitis B i C virus (HBV i HCV) perinatalnog prenosa i kako se mogu smanjiti
- Rizici perinatalnog prenosa sifilisa i potreba za liječenje sifilisa
- Uticaj droge na fetalni razvoj
- Upućivanje na liječenje ovisnosti ako je potrebno

4.2. Imunološke osobnosti u trudnoći

Imuni sistem trudnice je prilagođen potrebama održavanja ploda kao svojevrsnog alotransplantata. U cilju održavanja trudnoće odigravaju se intenzivne interakcije između imunog sistema majke i placente, koja formira međusklop između majke i fetusa.

Dakle, imuni sistem majke se modulira, u smislu manje citotoksičnosti NK i CD8 što vodi ka sklonosti ka banalnim infekcijama u trudnoći; infekcije su 2–3 puta češće nego kod žena koje nisu trudne.

4.3. Osobnosti imunog aparata fetusa

Godinama se smatralo da je fetus, pa i novorođenče, prvi mjeseci života bez sopstvene imunološke zaštite. Danas se zna da imuni sistem fetusa iako počinje rano, sazrijeva tek poslije 18 sedmica od začeća, a i kasnije zbog određenih specifičnosti, ne obezbjeđuje kompletну zaštitu u odnosu na patogene činioce.

Iako je fetus sposoban da stvara specifična antitijela protiv TI (T independent) antigena preko B1 limfocita, a od 19 sedmice, kada se iz krvi majke prelivaju blokirajuća antitijela u krvotok fetusa, sopstvena proizvodnja antitijela praktično i prestaje. To je razlog što novorođenče u svojoj krvi ima dominantno IgG antitijela/imunoglobuline od majke, a ostali su zanemarljivo malo zastupljeni.

Ovo je bitno pri utvrđivanju HIV statusa novorođenčeta.

Normalni nivo IgM imunoglobulina dijete ostvaruje tek poslije 12 mjeseci, IgG sa 6 godina, a IgA tek oko puberteta, što objašnjava veliki deficit specifičnog humoralnog imuniteta u prvim godinama života.

4.4. Prevencija transmisije HIV-a sa majke na dijete u preporodajnom periodu

Randomizirani kontrolisani eksperimenti i studije su pružile dokaz djelotvornosti ARV profilakse i carskog reza u PMTCT.

Odluka o tome da li početi tretman u prvom tromjesečju ili kasnije nakon 12. sedmice trudnoće ovisiće o broju CD4 T-limfocita (CD4 ćelija), broju HIV RNA, te stanju trudnice (mučnina i povraćanje). Ranije započinjanje ARV tretmana može biti učinkovitije u smanjenju prenosa, ali se mora misliti na mogućnost teratogenog djelovanja lijeka na fetus u prvom trimestru. U prvoj liniji ART ne treba uključivati EFV.

Kombinacija ARV tretmana treba uključiti dva NRTI s visokim nivoima transplacentarnog prolaza (ZDV, 3TC, FTC, TDF ili ABC), i jedan NNRTI ili PI. NVP ne bi trebalo dati trudnici koja ima >250 CD4 T limfocita. U slučaju neophodnosti može se dati i NVP kada se procijeni da je dobit veća od rizika. ZDV dat rano u trudnoći, tokom poroda i postpartum majci i malom djetetu smanjio je vertikalnu transmisiju od 25,5% prema 8,3% kod roditelja koje nisu dojile.

Ako je majka primala trojnu kombinaciju ART-a, uključujući PI, transmisija sa majke na dijete se može smanjiti na 0,9–1,3%.

Primjećen je veoma niski nivo transmisije kod žena na terapiji s nemjerljivim virusnim kopijama koje su odlučile roditi vaginalno.

Test rezistencije treba provesti prije početka ARV tretmana, ako je HIV RNA iznad praga za testiranje rezistencije (>500 – 1000 kopija/mL). Ako je HIV dijagnosticiran u drugoj polovici trudnoće, ART treba uključiti odmah, bez čekanja na rezultate testiranja rezistencije.

U obradi HIV pozitivne trudnice veoma je bitno sljedeće:

- a) Utvrditi gestacijsku starost
- b) Utvrditi potrebu za ART-om
- c) Ako se doneše odluka da se porod uradi carskim rezom, trebalo bi ga uraditi u 38. sedmici trudnoće
- d) Utvrditi prethodni ARV tretman
- e) Utvrditi prisustvo popratnih bolesti ili stanja
- f) Dostupnost terapije

Mjere koje se preuzimaju radi prevencije transmisije HIV-a sa majke na dijete su iste za sve trudnice.

Početak ART-a kod trudnica inficiranih HIV-om bi se trebao zasnivati na kliničkom stadiju i imunološkim kriterijima.

Prekid ART-a tijekom trudnoće može biti indiciran u nekim situacijama. To su: toksičnost lijekova, trudnoćom inducirana mučnina i povraćanje, akutne bolesti ili planiranje operacija koje sprečavaju oralni unos lijekova, nedostatak dostupnih lijekova, ili na zahtjev pacijenta. Trudnicama koje imaju prekid ART-a tokom trudnoće, npr. zbog mučnine i povraćanja, treba ponovo uključiti ART kada se očekuje dobra tolerancija lijeka. U ovom slučaju, kao i u svim drugim, pravilo je da se isključe svi lijekovi (NRTI i PI) istodobno i ponovno uključe istovremeno. Izuzetak su NNRTI zbog svog dugog poluživota. NNRTI treba isključiti do tri sedmice prije nego NRTI, kako bi se spriječio razvoj rezistencije. Alternativno, NNRTI se

mogu zamijeniti unaprijed sa PI. U drugim slučajevima – pogotovo ako se HIV u trudnoći dijagnosticira vrlo rano, strah od mogućih posljedica embriotoksičnosti također može dovesti do prekida ART-a do kraja prvog tromjesečja. Oštećenje CNS zbog uzimanja EFV se može pojaviti u prvih 6 sedmica trudnoće. Međutim, postoje izvještaji da je nakon prekida ART-a u trudnoći virusna supresija kasnije mnogo teža, a rizik od prenosa HIV-a na dijete je veći.

ART se preporučuje trudnicama radi njihovog zdravlja, a i za prevenciju perinatalnog prenosa na dijete. Sa prednostima i potencijalnim neželjenim djelovanjima ART-a koji bi se mogli desiti tokom trudnoće, poroda i postpartalno treba upoznati svaku trudnicu.

Za praćenje liječenja, broj CD4 i viremiju treba pratiti jednom mjesечно. Također treba pratiti koncentraciju hemoglobina (isključiti u slučaju ZDV povezane anemije), transaminaze za potencijalnu toksičnost jetre, i koncentracije laktata, radi ranog otkrivanja mlječne acidoze. Ako je dat PI od osobite važnosti je praćenje glukoze u krvi). Test rezistencije se određuje na početku obrade, i ako je moguće, u trenutku neuspjeha liječenja.

Terapija se primjenjuje prema vodičima za odrasle.

ART kombinacija koja se koristi u trudnoći općenito treba se sastojati od dva NRTI plus NNRTI ili PI, u skladu s principima liječenja za žene koje nisu trudne, ali uzimajući u obzir ono što je poznato o korištenju lijekova u trudnoći i rizika od embriotoksičnosti.

Tretman započet tokom trudnoće može se promijeniti poslije poroda uključenjem drugih lijekova koji nisu bili korišteni u trudnoći jer nije bilo dovoljno podataka o sigurnosti ili lijekovi mogu biti prekinut u žena koje se ne osjećaju spremne za nastavak cjeloživotnog liječenja u tom trenutku. Odlukuo ARV terapiji nakon trudnoće treba donijeti žena u konsultaciji sa svojim partnerom, uzimajući u obzir trenutne preporuke i životne okolnosti.

Velika većina HIV pozitivnih trudnica se uklapa u jednu od sljedećih kategorija (preporuke SZO):

1. Koje ne trebaju ART (vidi tabelu 1)
2. Koje trebaju ili bi mogle trebati ART (vidi tabelu 2)
3. Koje su započele ART prije trudnoće (vidi tabelu 3)
4. Kojima je HIV status utvrđen oko poroda (vidi tabelu 4)

4.5. Preporuke EACS-a za liječenje trudnica

Liječenje trudnica

Trudnice treba pratiti svakog mjeseca i što je bliže moguće predviđenom danu poroda.

Kriteriji za započinjanje ART kod trudnica (videti različite scenarije)	Isti kao kod žena koje nisu u drugom stanju
Cilj liječenja kod trudnice	Puna supresija HIV RNA u plazmi do trećeg trimestra i posebno u trenutku poroda
Testovi rezistencije	Isti kao kod žena koje nisu trudne, tj. prije započinjanja ART-a i u slučaju virusološkog neuspjeha
Scenariji: <ol style="list-style-type: none"> Žena koja zatrudni dok je na ART Žena zatrudni, nikada nije primala ART i ispunjava kriterije (CD4) za započinjanje ART-a Žena zatrudni, nikada nije primala ART i ne ispunjava kriterijume (CD4) za započinjanje ART-a Trudna žena čije praćenje započne poslije 28. sedmice trudnoće 	<ol style="list-style-type: none"> Održavati ART ali zamijeniti lijekove koji su potencijalno teratogeni Započinjanje ART-a na početku drugog trimestra je optimalno Započnite ART na početku 28. sedmice trudnoće (najkasnije 12 sedmica prije poroda); započnite ranije ukoliko postoji visoki broj virusa u plazmi ili rizik od prijevremenog poroda Započeti ART odmah
ART režim u trudnoći	Isto kao kod žena koje nisu trudne: <ul style="list-style-type: none"> Osim što treba izbjegići primjenu EFV Ne treba započeti primjenu NVP, međutim, primjenu je moguće nastaviti ukoliko je upotreba započeta prije trudnoće Među PI/r, dajte prednost LPV/r ili SQV/r ili ATV/r RAL, DRV/r: dostupno je malo podataka za trudnice ZDV treba biti dio režima ukoliko je to moguće
Lijekovi koji su kontraindikovani u trudnoći	EFV, ddI + d4T, trostrukе kombinacije NRTI
IV zidovudin tokom porođaja	Korist je nesigurna ukoliko je broj kopija HIV RNK u plazmi <50 kopija/mL
Nevirapin u pojedinačnoj dozi tokom porođaja	Ne preporučuje se
Carski rez (CS)	Korist je nesigurna ukoliko je broj kopija HIV RNK u plazmi <50 kopija/mL u vremenskom periodu od 34 do 36. sedmice. U ovom slučaju, imajte u vidu isključivo vaginalni porođaj.

*BHIVA je promijenio ovu preporuku, jer su istraživanja pokazala da pri primjeni EFV nema evidentno više malformacija nego kod trudnica koje nisu inficirane HIV-om.

4.6. Preporuke Vodiča SZO za Evropu

Trudnice koje još ne trebaju ART (Današnje su preporuke većinom protiv monoterapije ZDV i kombinacija s kratkim davanjem NVP-a)

Tabela 1: Trudne HIV+ žene kojima još ne treba ART

Gestacijska starost i broj CD4	ARV za vrijeme trudnoće	ARV za vrijeme poroda	POSTPARTALNA ARV	Način poroda
Ako je VL dostupan i manji od 10.000/mL i ako pacijentica nije primala ZDV				
Za 24–28 sedmica CD4>350 ml/mm ³	ZDV + 3TC + LPV/r 2x dnevno p.o. Praćenje nivoa hemoglobina	Ako je CS, nastaviti ZDV sam Ako je spontani porod prije CS: ZDV 300 mg svaka 3 h do poroda + 3TC 150 mg + Singl doza NVP 200 mg U početku poroda.	Sa NVP za vrijeme poroda Bez NVP za vrijeme poroda	Majka: ZDV 300 mg + 3TC 150 mg Dnevno 7 dana poslije poroda. Novorođenče: ZDV sirup 4 mg/kg tt + 3TC 2mg/kg tt dnevno 7 dana + singl doza NVP 2 mg/kg tt poslije rođenja. Majka: STOP ZDV Novorođenče: ZDV sirup 4 mg/kg tt dnevno BID 4–6 sedmica. Početi u prvih 6–8 h.
Ako je VL nedostupan ili preko 10.000 kopija ili ako je primala ZDV				
	ZDV 300 mg + 3TC 150 mg + LPV/r Dnevno 2x p.o.	Nastaviti sa istim režimom do rođenja	Majka Stop sva 3 lijeka poslije rođenja djeteta Novorođenče: ZDV sirup 4 mg/kg na 6 h 4–6 sedmica. Početi lijek u prvih 6–8 h	Ako je VL manji od 1.000 kopija/mL u 36–38. sedmici čekati spontani porod, ako je iznad-CS

1. Ako je intravenozan (IV) ZDV dostupan, početi kontinuiranu iv infuziju četiri sata prije CS (2 mg/kg za prvi sat i 1 mg/kg/sat do kraja poroda).
2. ZDV + 3TC tokom poroda i 7 dana postpartum je da bi se smanjio rizik od NVP rezistencije kod majke i novorođenčeta. Ako majka nije primala NVP, prekid ART-a nakon CS.
3. Ako je majka primila ARV profilaksu manje od četiri sedmice tokom trudnoće, malo dijete bi trebalo primati ZDV 4 sedmice.
4. Kod nedonoščadi bi doze ZDV trebale biti 1,5 mg/kg IV ili 2,0 mg/kg p.o.
5. Žena bi trebala donijeti konačnu odluku o načinu poroda nakon objašnjenja rizika i prednosti. Pri vaginalnom porodu, izbjegavati agresivne opstetricijske postupke, na primjer vakuum ekstrakciju ili epiziotomiju.
6. Ako je majka uzimala ART ili je u riziku da ima rezistentan virus, koristiti dostupne vodiče.
7. Adherencija bi mogla biti problematična zbog trudnoće povezane sa komplikacijama.
8. Izbjeći agresivne opstetricijske postupke, na primjer vakuum ekstrakciju i epiziotomiju.
9. Epiziotomija se ne mora uraditi rutinski, ali je primjeniti za slučajeve gdje postoji jasna opstetrička indikacija za postupak.

Trudnice kojima treba ART

Trudnicama kojima treba ART za liječenje ali još ga nisu primale treba dati prvu liniju HAART režima.

ARV režim koji sadrži ZDV, 3TC i PI je predložen kao prva linija tretmanske opcije i za prevenciju MTCT-a.

ART treba biti nastavljen kod svake žene poslije poroda u korist njihovog zdravlja.

Tabela 2: HIV+ trudne žene kojima treba ili može trebatи ART

Gestacijska starost i broj CD4	ARV tokom trudnoće i poroda	Postporodična ART	Način poroda
Bilo koji stadij trudnoće CD4 ispod 200 ćelija/mm ³	ZDV 300 mg ^a + 3TC 150 mg + LPV/r BID ili 3TC150 mg + ABC + LPV/r BID	Majka: Nastaviti istu terapiju Novorođenče: ZDV sirup (4 mg/kg tt PO, BID 4–6 sedmica) Početi u prvih 6–8 h.	Ako je VL ispod 1.000 kopija/ml ³ u 36–38. sedmici, razumno je sačekati spontani porod ^d Ako je VL iznad 1.000 kopija/ml ³ u 36–38. sedmici, opcija za CS je 38 sedmica.
Bilo koji stadij trudnoće CD4 200–350 ćelija/mm ³	ZDV 300 mg ^a + 3TC 150 mg + PI BID	Majka: Odluka o nastavku tretmana će se bazirati na kliničkim i imunološkim indikatorima. Normalne fiziološke promjene, povećanje cirkulirajućeg plazma volumena smanjuje broj CD4 koji se poslije poroda obnove. Novorođenče: ZDV sirup (4 mg/kg tt PO, BID 4–6 sedmica ^c). Početi u prvih 6–8 h.	Ako je VL nedostupan, i adherencija HAART-a je manja od 95%, opcija je CS u 38. sedmici. Ako je VL nedostupan, i adherencija HAART-a je veća od 95%, opcija je vaginalni porod.

^a Praćenje hemoglobina je obavezno. ZDV može biti zamijenjen TDF-om ili ABC-om kod malokrvnih simptomatskih žena.

^b Ako je majka primala ARV profilaksu manje od četiri sedmice tokom trudnoće, novorođenče bi trebalo primati ZDV 4 sedmice. Za djecu rođenu prije vremena doza ZDV bi trebala biti 1,5 mg/kg iv ili 2 mg/kg p.o.

^c Rizici i koristi trebati biti raspravljeni sa ženom, koja će donijeti konačnu odluku. U slučaju vaginalnog poroda, izbjegavati agresivne opstetricijske postupke kao na primjer vakum ekstrakcija i epiziotomija.

^d LPV/r (400/100 mg BID) ili NFV (1.250 mg BID, PO). Ako su PI nedostupni, EFV može biti dat, ali ne ranije od drugog i trećeg trimestra, zbog embriotoksičnosti pri upotrebi u prvom trimestru.

Trudnice koje su započele ART prije trudnoće

Većina trudnica, smatra se više od 50%, primale su terapiju prije trudnoće. Kod njih treba primjeniti terapiju sa ZDV, ukoliko nema anemije ili ZDV rezistencije. Tada iz NRTI koristiti kombinacije 3TC ili FTC, ddi, ABC (poslije testa HLAB*5701) ili TDF/r.

Tabela 3: Trudne HIV+ žene koje su započele ART prije trudnoće

Gestacijska starost	ARV za vrijeme trudnoće i poroda	ARV poslije poroda	Način poroda
Bilo koja dob	<p>Nastaviti ART ukoliko ne sadrži EFV</p> <p>Ako je žena na režimu koji sadrži EFV* i u prvom je trimestru trudnoće, zamijeniti ga sa LPV/r 800/100 mg^b ili ABC, a gdje su CD4 ispod 250/µL može se koristiti NVP^c.</p> <p>Koristi od druge linije ART režima su manje od rizika. Zadržati postojeći ART režim za vrijeme trudnoće, poroda i poslije.</p>	<p>Majka:</p> <p>Nastaviti istim ARV tretmanom poslije poroda</p> <p>Novorođenče:</p> <p>ZDV sirup (4 mg/kg tt PO, BID 4–6 sedmica. Početi u prvih 6–8 h.</p> <p>Kod prijevremeno rođene djece ZDV doza je 1,5 mg/kg iv ili 2 mg/kg p.o.</p>	<p>Ako je VL ispod 1.000 kopija/mL u 36–38. sedmici, razumno je sačekati spontani porod^d.</p> <p>Ako je VL iznad 1.000 kopija/ml³ u 36–38. sedmici, opcija za CS je 38 sedmica.</p> <p>Ako je VL nedostupna i adherencija HAART-a je manja od 95%, opcija je CS u 38. sedmici.</p> <p>Ako je VL nedostupna i adherencija HAART-a je veća od 95%, opcija je vaginalni porod^d.</p>

*BHIVA je promijenio ovu preporuku, jer su istraživanja pokazala da pri primjeni EFV nema evidentno više malformacija nego kod trudnica koje nisu inficirane HIV-om.

Trudnice sa prvim simptomima HIV infekcije oko poroda

Žene koje dolaze na porod bez prethodnih kontrola u toku trudnoće često su iz ranjive populacije, kao na primjer IDU ili SW. Veoma je važno procijeniti njihov HIV status, kako bi

se odredio rizik za plod. Treba ponuditi brzi test, i ARV profilaksu za PMTCT ako je nađeno da je trudnica HIV pozitivna, nakon potvrde Western blot testom.

Novootkrivene trudne HIV pozitivne žene u toku poroda (nikakav ARV tretman tokom trudnoće).

Tabela 4: Trudnice prvi put HIV+ tokom poroda (nisu koristile ARV tokom trudnoće)

Vrijeme prijema u bolnicu	ARV za vrijeme trudova i poroda	ARV poslije poroda	Način rađanja
Za vrijeme trudova i poroda	ZDV 300 mg svaka 3 h do poroda + 3TC 150 mg jednom dnevno + NVP 200 mg x1 + eventualno RAL Brzo prolazi placentu i rapidno smanjuje VL.	Majka ZDV 300 mg + 3TC 150 mg BID 7 dana poslije poroda ^a novorođenče ^b ZDV ^c 4 mg/kg tt BID 4 sedmice + 3TC 2 mg/kg tt BID 4 sedmice + NVP 2 mg prva doza u 2–48 h a druga 48–72h ako majka nije primila NVP. Ako jeste, jedna doza u dobi od 72 h ^d .	Spontani vaginalni porod ^e Izbjegavati invazivne porođajne procedure kao što su vakuum ekstrakcija i epiziotomija

^a Dalja strategija za ART u slučaju da je HIV infekcija trudnice otkrivena u toku poroda bi se trebala zasnovati na broju CD4, VL i kliničkoj ispitivanju što je prije moguće nakon poroda.

^b ZDV i 3TC za novorođenče treba dati između 8 i 12 sati nakon rođenja, ako je majka primala ZDV i 3TC profilaksu tokom poroda i što je prije moguće nakon rođenja ako majka nije primila ARV profilaksu tokom poroda.

^c Kod prijevremeno rodene djece, doza ZDV-a bi trebala biti 1,5 mg/kg IV ili 2,0 mg/kg p.o.

^d Ako majka preskoči dozu NVP ili uzme NVP manje od dva sati prije poroda, tada novorođenčetu dozu NVP treba dati odmah po rođenju, a sljedeću u starosti djeteta od 72 h.

^e Za žene gdje nije započeo porod i sa intaktnom fetalnom membranom, CS može biti predložen.

4.7. PMTCT kod HIV inficiranih trudnica s aktivnom tuberkulozom

Zbog potrebe odlaganja ART u koinfekciji HIV/TB, potrebno je pridržavati se preporuka. Za trudnice s aktivnom tuberkulozom (TB), prioritet bi trebao biti liječenje TB.

- PRVA LINIJA anti-TB lijekova je sigurna za upotrebu tokom trudnoće izuzev streptomicina, koji je ototoksičan za fetus.
- Ako dužina TB tretmana ugrozi ARV profilaksu PMTCT, ARV profilaksa mora biti propisan zajedno sa TB tretmanom.
- ARV režim koji sadrž NVP ili nebusterirani PI ne bi trebao biti korišten zajedno s rifampicinom zbog interakcija.
- Preporučeni ARV tretman za PMTCT kod HIV inficiranih trudnih žena koje primaju Rifampicin je ZDV + 3TC + SQV/r. Monitoring jetrenih enzima je obavezan. U odsustvu SQV/r, ABC može također biti uključen.
- ZDV/3TC/ABC su dostupni u fiksnoj kombinaciji (tri lijeka u jednoj tabletci). Međutim oni će biti manje potentni od NNRTI ili buster PI režimi.
- Doza Rifabutina se može povećati ako se da zajedno sa LPV/r; konsekventno, doza Rifabutina može biti reducirana.

4.8. Imunizacija novorođenčeta

U zemljama s incidencijom većom od 20 TB slučajeva na 100.000 ljudi, sva HIV eksponirana asimptomatska djeca bi trebala biti imunizirana BCG vakcinom u porodiljskom odjelu prema istom rasporedu kao dojenčad koja nisu bila izložena HIV-u.

U zemljama s niskom incidencijom TB, BCG cijepivo ne treba dati djeci inficiranoj HIV-om, bez obzira na njihovu klinički stadij ili immunodeficijentni status.

Ako je majka HBS antigen pozitivna, djetetu dati pasivnu imunoprofilaksu.

Druga cijepljenja bi trebala biti razmotrena, uzimajući u obzir program cijepljenja unutar države.

LITERATURA

1. [www.AIDSinfo.nih.gov.](http://www.AIDSinfo.nih.gov)
2. Antiretrovirus Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretrovirus Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2011. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2011.
<http://www.apregistry.com>
Pristupljeno u aprilu 2012.
3. Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretrovirus Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services. Str. 1–239.
<http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
Pristupljeno u aprilu 2012.
4. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012, Version April 2012.
5. Mechtild Vocks-Hanck, HIV and Pregnancy, Therapy for mothers and prevention for neonates in HIV 2011, Hoffman/Rockstroh, Poglavlje 18, str. 483–495.
6. Panel for Use of Antiretrovirus Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Recommendations for Use of Antiretrovirus Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. 2010. Department of Health and Human Services.
<http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/0/>
Pristupljeno u aprilu 2012.
7. Panel on Antiretrovirus Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretrovirus Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services.
<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>.
Pristupljeno 7. juna 2012.
8. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretrovirus Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Department of Health and Human Services. 2011, str. 1–207.
<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>
Pristupljeno u aprilu 2012.
9. World Health Organization. Guidelines on HIV and infant feeding 2010: principles and recommendations for infant feeding in the context of HIV and a summary of evidence. 2010.
http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241599535/en/
Pristupljeno u aprilu 2012.

5. HIV/AIDS TRETMAN I NJEGA OSOBA KOJE UBRIZGAVAJU DROGE (IDU)

U svijetu ima oko 16 miliona ljudi koji su IDU, a tri miliona njih živi sa HIV-om! Svaki deseti novoinficirani HIV-om je IDU, u nekim zemljama Istočne Evrope i Centralne Azije više od 80% slučajeva HIV infekcije povezano je sa ovisnošću o narkoticima!

Stoga SZO snažno podupire programe redukcije štete kao na dokazima zasnovan pristup HIV prevenciji, te tretman i njegu IDU, a što uključuje sljedećih devet intervencija:

1. Programi razmjene šprica i igala
2. Supsticaciona terapija opijatima i drugi načini liječenja bolesti ovisnosti
3. HIV testiranje i savjetovanje
4. ART
5. Prevencija i tretman seksualno prenosivih bolesti (SPI)
6. Dijeljenje kondoma IDU i njihovim seksualnim partnerima
7. Edukacija i informiranost ovisnika i njihovih seksualnih partnera
8. Vakcinacija, rana dijagnoza i liječenje virusnih hepatitisa
9. Prevencija, dijagnoza i liječenje tuberkuloze

Studije konstantno potvrđuju da programi razmjene šprica i igala rezultiraju smanjenjem prenosa HIV-a, i do čak za 33–42% u nekim slučajevima, supsticaciona terapija opijatima (sa metadonom i buprenorfinom) je visoko efikasna u redukciji injektiranja, koje ovisnike dovodi u rizik sticanja HIV infekcije, a poboljšava pristup i adherenciju za liječenje ART, te smanjuje mortalitet. HIV testiranje i savjetovanje je osobito važan put ka HIV tretmanu i njezi oboljelih, koja uključuje i primjenu ART-a. Uopšte, IDU imaju lošiju dostupnost ART u poređenju s ostalima, usprkos činjenice da primjena ART kod IDU droga donosi korist široj zajednici, kao i dokazima da se IDU mogu uspješno podrugnuti ovom tretmanu i imati koristi od njega.

Eksplozivni rast je jedna od karakteristika HIV epidemije bazirane na ubrizgavanju droga. HIV prevalenca unutar ove populacije porasla je sa 12% na 60–70% u samo nekoliko godina.

IDU uobičajeno stiču HIV infekciju dok su još mladi, češće muškarci, seksualno aktivni, koji onda infekciju prenose na svoje seksualne partnere, muškarce ili žene, koje infekciju prenose na svoju djecu (transmisija majka-dijete). SW, koji nude seksualne usluge za droge ili za podršku uzimanju droga, mogu se predstaviti kao transmisivni most između korisnika droga i populacije koja ih ne koristi!

Eksplozija HIV epidemije među IDU može biti posljedica nedostatka prevencije i tretmana u kombinaciji sa transmisijom virusa krvlju tokom međusobnog dijeljenja upotrijebljenih šprica i igala, te drugog pribora za ubrizgavanje droga. Bitna je i visoka viremija karakteristična za prve sedmice i mjesece nakon serokonverzije.

5.1. Zdravstvene i socijalne posljedice ubrizgavanja droga

- **Zdravstveni problemi IDU:**

- Infekcije krvlju prenosivim virusima – virusima hepatitisa B, C i D, sa posljedičnom bolesti jetre
- Bakterijske infekcije: tuberkuloza, bakterijska pneumonija, endokarditis i sepsa
- Predoziranje (eng. overdose)
- Alkoholizam i alkoholna bolest jetre
- Psihijatrijski problemi, uključujući depresiju
- Ostali često prisutni zdravstveni problemi IDU: duboka venska tromboza i plućna embolija, infekcije mekih tkiva i krvnih sudova (apscesi kože, tromboflebitisi), te povećan rizik hroničnih bolesti povezanih sa pušenjem duhana!

- **Socijalni problemi:**

- Stigmatizacija, diskriminacija i socijalna marginalizacija
- Siromaštvo
- Beskućništvo
- Nezaposlenost
- Porodična i socijalna disfunkcionalnost
- Kriminalno ponašanje i boravci u zatvoru

5.2. Supstitucionna terapija opijatima

Ukupni broj opijatskih ovisnika koji primaju propisani metadon je veći od pola miliona i povećava se praktično u svim regijama. U Evropi 76% supstitucionih programa liječenja IDU koristi metadon, no povećava se broj onih koji uzimaju propisani buprenorphine.

5.3. Organizacija i menadžment HIV tretmana kod IDU

U tretmanu ovisnika koji žive sa HIV/AIDS-om esencijalna su 4 servisa, međusobno uvezana i tjesno povezana:

1. Opšta medicinska njega i/ili odjel za infektivne bolesti
2. Program smanjenja štete (eng. harm reduction)
3. Liječenje ovisnosti o drogama
4. Psihosocijalna podrška

1. Opšta medicinska njega podrazumijeva:

- Dostupnost
- Besplatnost
- Prijateljski pristup pacijentu
- Prilagodenost potrebama pojedinca
- Kontinuiranu brigu o pacijentu kroz zdravstveni servis, zajednicu, porodicu...

Da bi se navedeno obezbijedilo, neophodan je multidisciplinarni pristup, kojeg i favorizira SZO, što znači da tim koji brine o ovim pacijentima moraju sačinjavati:

- Kliničar, infektolog ili neki drugi specijalista
- Medicinska sestra
- Socijalni radnik
- Savjetnik
- Psihijatar ili psiholog

Medicinska njega mora biti sveobuhvatna i obezbjediti:

- Tretman HIV/AIDS-a
- Liječenje ovisnosti, uključujući i supstitionu terapiju opijatima
- Dijagnostiku i liječenje drugih pratećih i s ubrizgavanjem droga povezanih bolesti
- Profilaksu/supresiju OI specifičnih za HIV
- Vakcinaciju protiv hepatitisa B
- Njegu i liječenje pacijenata sa uznapredovalom bolesti

No, izuzetno je važno obezbjediti i:

- Saradnju pacijenta
- Smanjenje korištenja droga i seksualno rizičnog ponašanja
- Obrazovanje o tehnikama korištenja injekcija, u svrhu smanjivanja broja infekcija
- Podršku seksualnim partnerima
- Socijalnu podršku
- Smanjenje stigmatizacije i diskriminacije, uz garantovanu povjerljivost podataka

2. Program smanjenja štete

Ključne komponente ovog dijela su:

- Terenski rad u zajednici, sa naglaskom na grupe vršnjačke podrške
- Proces promjene ponašanja različitim sredstvima komunikacije
- Razmjena šprica i igala
- Liječenje ovisnosti, osobito primjenom supstitione terapije opijatima
- HIV testiranje i savjetovanje
- Distribucija kondoma, prevencija seksualno prenosivih bolesti i njovo liječenje
- Primarna zdravstvena njega, uključujući vakcinaciju protiv hepatitisa B, liječenje infekcija vezanih za ubrizgavanje droga, liječenje predoziranosti,
- Podrška u zakonskoj regulativi

3. Liječenje ovisnosti

Ono također podrazumijeva multidisciplinarni pristup. Tim čine ljekari, sestre, savjetnici, socijalni radnici i magistri farmacije. Organi vlasti, udruženja građana i zajednica trebaju biti uključeni u djelovanje ovih timova.

Liječenje ovisnosti, uključujući i supstitucionu terapiju opijatima, osobito je korisno u prevenciji i liječenju HIV/AIDS-a:

- Poboljšanjem pristupa tretmanu HIV-a i opštoj zdravstvenoj njegi
- Zadržavanjem aktivnih IDU u liječenju
- Smanjenjem prenosa HIV-a, virusnih hepatitisa i bakterijskih infekcija
- Smanjenjem potreba za hospitalizaciju
- Poboljšanjem i podsticanjem pristajanja na liječenje HAART-om

Također utiče na:

- Smanjenje nezakonite upotrebe droga
- Smanjenje kriminalnih aktivnosti
- Smanjenu smrtnost od predoziranja
- Smanjene visokorizičnog ponašanja za transmisiju HIV-a
- Poboljšanu socijalnu integraciju

Koristi supstitucione terapije mogu biti maksimalne ako se:

- Propisuju više doze metadona ili buprenorphina
- Program usmjerava ka održavanju, a ne apstinenciji
- Ponudi procjena i tretman pratećih psihijatrijskih i socijalnih problema
- Osigura lak pristup servisu, pravilnim odabirom njegove lokacije, radnim vremenom i pristupačnom cijenom
- Obezbijedi prijateljsko okruženje i atmosferu.

Kada je supstituciona terapija dostupna, treba ponuditi medicinsku njegu HIV/AIDS-a i obezbijediti HAART, na istom mjestu na kojem je osigurana supstituciona terapija. Takav pristup može:

- Polučiti maksimalan nivo supervizije tretmana
- Poboljšati efikasnost
- Smanjiti rizik razvoja ARV rezistencije
- Poboljšati nadzor nad interakcijama između metadona i HIV/AIDS lijekova

4. Psihosocijalna podrška

Podrazumijeva postojanje:

- Servisa podrške za pravilno uzimanje propisane ARV terapije
- Psihološke podrške, kao što je grupna terapija za IDU i članove njihovih porodica
- Grupa vršnjačke podrške
- Programa edukacije
- Psihijatrijsko/psiholoških servisa za dijagnostiku i liječenje narušenog mentalnog zdravlja
- Socijalne službe koja će rješavati probleme koji se odnose na zapošljavanje, finansije, legislativu, diskriminaciju...

5. Modeli sveobuhvatne HIV/AIDS skrbi IDU:

- Na jednom mjestu medicinska njega HIV/AIDS-a i liječenje od ovisnosti
- Razdvojeni medicinska njega HIV/AIDS-a i liječenje ovisnosti, sa dobrom koordinacijom i povezanošću
- Primarna njega za bolest ovisnosti i HIV/AIDS preko specijaliste porodične medicine

6. Zatvori

Sveobuhvatni programi medicinske njegе zatvorenika uključuju:

- Informacije, edukaciju i razgovore o HIV/AIDS-u
- Dobrovoljno savjetovano testiranje
- Distribuciju kondoma
- Program razmjene šprica i igala
- Dostupnost dezinficijena
- Supstituciona terapija

5.4. Klinički menadžment HIV inficiranih IDU

Briga o HIV pozitivnom IDU mora biti usmjerena ka:

- supstanci o kojoj je osoba ovisna,
- psihičkim i socijalnom posljedicama ovisnosti,
- medicinskim komplikacijama povezanim sa ubrizgavanjem droga i HIV/AIDS-om.

5.4.1. Utvrđivanje ovisnosti

Pacijent, ovisnik, mora biti prvo pregledan. Fizikalni pregled može uputiti na ovisnost o određenoj supstanci ili na komplikacije vezane sa uzimanjem droga. Precizno se mora definisati ovisnost, tj. moraju se doznati:

- Koje supstance se koriste, uključujući i alkohol i kombinacije droga
- Životna dob, u kojoj je prvi put uzeta droga
- Načini unošenja droga
- Koliko se dugo droge uzimaju
- Promjene u efektima droga vremenom
- Anamneza o toleranciji, predoziranju i sindromu ustezanja
- Periodi apstinencije i pokušaji da se prekine
- Komplikacije korištenja droga (hepatitis, apscesi..)
- Tekući problemi, uključujući i težinu ovisnosti
- Tipovi i ishodi ranijih tretmana ovisnosti

5.4.2. Utvrđivanje HIV/AIDS statusa

U zdravstvenoj njezi IDU mora se ponuditi dobrovoljno, savjetovano i informisano testiranje na HIV. Pacijent ima pravo odbiti test. Ako pristane na njega, obavezno je:

- Savjetovanje prije testiranja i informisanje o HIV infekciji
- Uraditi serološki HIV test (uobičajeno ELISA i/ili brzi test), sa sljedstvenim Western blot potvrdnim testom
- Savjetovanje poslije testiranja, uključujući informacije o redukciji rizičnog ponašanja, bez obzira da je rezultat testa pozitivan ili negativan

5.4.3. Dalja klinička evaluacija

Cilj je formulisanje strategije kliničkog menadžmenta IDU koji živi sa HIV-om, a što uključuje:

- Anamnezu
- Fizikalni pregled
- Procjenu mentalnog zdravlja i socijalnog statusa
- Procjenu spremnosti za liječenje
- Rutinske laboratorijske pretrage
- Određivanje CD4 limfocita i procjena težine imunodeficijencije
- Određivanje PCR HIV RNA kvantitativno
- Anamneza o uzimanju kontracepcije i test trudnoće, ukoliko je indiciran
- Testove na B i C hepatitis
- Pregled na TB
- Testiranje na SPI
- Procjenu psihijatrijskog poremećaja
- Tjelesnu težinu
- Druga testiranja, koje određuje pacijentovo trenutno zdravstveno stanje

Većina IDU dolazi na liječenje u uznapredovalom stadiju HIV infekcije, te je neophodno evaluirati i aktivne OI. Anamnezom i fizikalnim pregledom uobičajeno se utvrđuju:

- Oralna kandidijaza i teškoće u gutanju, koje upućuju i na ezofagealnu kandidijazu
- Nezacjeljenje genitalne ili analne ulceracije, koje upućuje na *herpes simplex*
- Povišena tjelesna temperatura sa kašljem, kratkim dahom, što upućuje na bakterijsku pneumoniju, TB pluća ili PCP

5.4.4. Psihosocijalna procjena

Istraživanja upućuje da 25 do 50% IDU ima narušeno mentalno zdravlje! Stoga inicijalna evaluacija treba biti fokusirana na:

- Bilo koji izvor nestabilnosti, koji može negativno uticati na prijemčivost za tretman
- Depresiju
- Druge psihijatrijske probleme

Socijalni faktori, bitni za procjenu, uključuju:

- Socijalnu stabilnost, podršku porodice i zajednice
- Beskućništvo
- Finansijsku sigurnost
- Ishranjenost

5.4.5. Menadžment ovisnosti o opijatima

Menadžment ovisnosti je od ključne važnosti u njezi IDU koji žive sa HIV-om; HIV infekcija i ovisnost iste osobe nisu izolovani problemi, svaki od njih utiče na progresiju drugog.

Liječenje ovisnosti kreće se u rasponu od potpune apstinencije do obezbjeđivanja sigurnog injektabilnog heroina.

5.4.5.1. Supstitucionna terapija opijatima

Dva su glavna modaliteta u tretmanu opijatske ovisnosti: farmakoterapijski i psihološki. Farmakoterapijski uključuje:

- Terapiju održavanja agonistom, sa metadonom ili levo-alfa-acetil-metadolom (LAAM)
- Terapiju održavanja sa parcijalnim agonistom, sa sublingvalnim buprenorphinom ili kombinacijom buprenorphina i nalaxona
- Terapiju održavanja sa antagonistom, oralnim naltrexonom
- Programe detoksifikacije

U EVROPI SU NAJČEŠĆE DOSTUPNE DVije SUPSTITUCIONE TERAPIJE OPIJATIMA: metadonom i buprenorphinom. Visoke doze metadona (>60 mg) i buprenorphina bolje reduciraju razinu nedopuštenog uzimanja opijata u poređenju sa niskom dozom metadona (<60 mg).

Važno je imati na umu da:

- Stabilizacija ovisnosti o opijatima kroz supstitucionu terapiju opijatima je ključna komponenta uspješnog HIV/AIDS tretmana, uključujući i HAART.
- Supstitucionna terapija opijatima nije svima dostupna, te većina HIV pozitivnih IDU koji se javljaju na liječenje ART-om još uvijek uzima heroin ili druge droge.
- Nedostupnost supstitucione terapije opijatima ne treba spriječiti IDU da se liječe ART-om.
- Aktivno ubrizgavanje droga ne treba isključivati HAART.

Metadon

Najefektivniji i najčešće korišteni farmakološki opijat supstitucione terapije (OST). Klinička ispitivanja su pokazala upješnost metadonskog održavanja u liječenju ovisnosti o opijatima i u prevenciji HIV infekcije.

Doziranje metadona je različito i kreće se od 20 mg do 120 mg po danu, a ponekad je i veće. Preporučuju se doze između 60 i 80 mg dnevno.

Upotreba metadona povezana sa smanjenjem upotrebe heroina smanjuje dijeljenje šprica i igala i poboljšava kvalitet života. Zbog njegovog učinka na pražnjenje želuca i metabolizam citohroma P (CYP)450 izoenzima 2B6, 3A4 i 2D6 često se javljaju interakcije sa ARV, što može umanjiti učinkovitost obje ove terapije, uzrokovati sindrom ustezanja od opijata ili predoziranje, povećati toksičnost metadona i/ili smanjiti efikasnost ART. Pacijenti moraju biti informisani o mogućnosti nastanka ovakve interakcije. EFV, NVP i LPV/r mogu značajno sniziti nivo metadona. Klinički učinak će se vidjeti nakon 7 dana koadministracije i može se riješiti povećanjem doze metadona, uobičajeno 5–10 mg dnevno, dok se ne postigne željeni efekat.

Buprenorphin

Koristi od primjene buprenorphina su slične onim navedenim za metadon, te se stoga povećava broj IDU HIV inficiranih na buprenorphinu, koji se uspješno liječe ART-om. Odnedavno, buprenorphine, parcijalni opijatski agonist, koristi se uspješno i za detoksifikaciju i terapiju održavanja. Doza održavanja je između 12 mg i 34 mg, prosječno 16 mg.

Buprenorphin se ordinira sublingvalno i često je koformulisan sa naloxonom. U poređenju sa metadonom, buprenorphin ima niži rizik respiratorne depresije i predoziranja. Malo je trenutno dostupnih informacija o interakcijama između buprenorphina i ART. Nalazi dostupnih studija pokazuju da je, ako je riječ o interakcijama lijekova, prednost na strani buprenorphina u odnosu na metadon.

Naltrexone

Naltrexone se ordinira jednom mjesечно intramuskularno i odnedavno je odobren u prevenciji relapsa u pacijenata koji su prošli program detoksifikacije. Također je indiciran u tretmanu alkoholne ovisnosti. Ne metabolizira se preko CYP450 enzimskog sistema i stoga se ne očekuje interakcija sa inhibitorima proteaza ili nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze.

5.4.5.2. Programi detoksifikacije

Programi detoksifikacije su inicijalna komponenta nekih programa liječenja, no nikada ih ne treba smatrati dovoljnim u liječenju ovisnosti o opijatima. Njihovom primjenom obezbjeđuje se sigurno i manje nekomforno prestajanje uzimanja droga, no većina pacijenata će imati ubrzo relaps uzimanja opijata. Procenat onih sa relapsom može biti smanjen ako se ponudi terapija antagonistima, kao što je naltrexone.

5.4.5.3. Druge mogućnosti liječenja

- Terapijske zajednice/komune
- Grupe samopomoći

5.5. Menadžment zavisnosti od neopijata (uključujući kokain i stimulanse tipa amfetamina-ATS)

Simptomi i medikacija:

- Agitacija i akutna depresija često prate nagli prekid uzimanja kokaina i ATS, a liječe se blagim trankvilizerima, kao što je diazepam kroz kraće vrijeme.

- Psihotični simptomi, kao što je paranoja, zahtijevaju antipsihotične lijekove.
- Palpitacije se liječe propranololom, koji smanjuje i upotrebu kokaina među onima koji su imali teške simptome abstinencije.
- Lijekovi koji stimulišu dopaminski sistem u mozgu mogu pomoći u liječenju depresivnog sindroma kod teških ovisnika o kokainu.

5.6. Menadžment HAART-a kod IDU sa HIV/AIDS-om

Ubrizgavanje droga je u SAD drugi najčešći put transmisije HIV infekcije. Osobe koje ne ubrizgavaju droge znatno učestvuju u seksualnoj transmisiji HIV-a. Injekcionala i neinjekcionala nedozvoljena opojna sredstva uključuju: heroin, kokain, marihuanu i klupske droge (eng. club drugs: methamphetamine, ketamine, gammahydroxybutyrate, amyl nitrate), čija upotreba postepeno raste u posljednjih nekoliko godina među osobama koje žive sa HIV-om ili koje su u riziku sticanja HIV infekcije. MSM, a skloni su visokorizičnom seksualnom ponašanju, najčešće uzimaju methamphetamine i amyl nitrate.

Uzimanje nedozvoljenih opojnih sredstava povezano je sa depresijom i tjeskobom, što je osobito bitno u tretmanu HIV-a, jer depresija je najjači prediktor loše adherencije za liječenje i lošeg terapijskog odgovora. Liječenje HIV-a kod ovisnika može biti uspješno, no ono podrazumijeva osobiti pristup ovakvim pacijentima, koji uključuje:

- Uvid u medicinske komorbiditete i mentalno stanje pacijenta
- Lošiju adherenciju za terapiju
- Nuspojave lijekova i njihovu toksičnost
- Neophodnost liječenja bolesti ovisnosti
- Interakcije lijekova, koje komplikuju HIV tretman

Kao posljedica ranijih ekspozicija nesterilnim špricama, iglama i priboru za ubrizgavanje droga ovisnici boluju od hepatitisa C ili B, TB, kožnih infekcija i infekcija mekih tkiva, rekurirajućih bakterijskih pneumonija i endokarditisa. Prisutne su i druge bolesti kao što su neurološke i bubrežne. Ovi komorbiditeti su povezani sa višim rizikom predoziranja kod ovisnika koji imaju HIV, a što je posljedica lezije jetre, te respiratornih i neuroloških oštećenja povezanih sa samom bolesti od HIV-a. IDU imaju otežan pristup HIV tretmanu, u čemu učestvuju sljedeći faktori: još uvijek aktivno uzimanje droga, ženski spol, nedostupnost rehabilitacionih programa i medicinskih radnika obučenih za HIV tretman ovakvih bolesnika. Nestabilan i kaotičan život većine ovisnika, snažna podrška koju im pružaju opojne supstance, uz nedostatak objektivnog rasuđivanja o opasnosti njihovog uzimanja, poništavaju koristi HIV tretmana i rezultiraju u lošoj adherenciji.

Prvi korak je u obezjeđivanju njege i tretmana ovih bolesnika je prepoznavanje postojanja problema ovisnosti.

Rezultati dostupnih studija pokazuju da je efikasnost liječenja bivših IDU ART-om slična onima u drugim populacijama. Nužna je tjesna saradnja sa programima liječenja bolesti ovisnosti i odgovarajuća podrška i pažnja usmjerena ka ovoj populaciji, što podrazumijeva multidisciplinarni pristup, koji će onda rezultirati uspješnim HIV tretmanom.

IDU u poređenju sa osobama koje koriste droge na drugi način imaju neželjene nuspojave ART-a, što je naravno posljedica često zastupljenih bolesti jetre, bubrega, gastrointestinalnog trakta i centralnog nervnog sistema u ovoj populaciji. Stoga se o ovim komorbiditetima mora

razmišljati kada se ovisnicima ordinira ART, kao i o činjenici da već uzimaju u većini slučajeva supstitutionu terapiju opijatima: metadon, buprenorphine/naloxone i produženo-otpuštajući naltrexone.

Zaključak:

- Uključivanje ART-a je rijetko hitno.
- Pacijenti moraju biti dobro informisani i motivisani za liječenje, a potencijalne zapreke prijemčivosti za liječenje otklonjene.
- Zdravstveni radnici moraju pružiti pisane informacije o ART-u pacijentu i članovima porodice, prije uključivanja lijekova.

Priprema za uključivanje ART uključuje:

- Liječenje ovisnosti
- Stabilizaciju uslova življenja
- Tretman psihijatrijskih poremećaja
- Stabilizaciju ozbiljnih medicinskih poremećaja

Uključivanja ARV lijekova HIV inficiranim IDU mora pratiti sljedeće preporuke:

Tabela 1: Preporuke za uključivanje ART osobama koje žive sa HIV-om

SZO klinički stadij	CD4 limfociti	Preporuka
1	<200/mm ³	Liječiti
	200–350 /mm ³	Uključiti ART
2	<200/mm ³	Liječiti
	200–350 /mm ³	Uključiti ART
3	<350 /mm ³	Liječiti
4	Neovisno o nalazu CD4 limfocita	Liječiti

Pri izboru HAART režima kod IDU mora se imati na umu da:

- Aktivni hepatitis može se pogoršati češće NVP-om nego drugim lijekovima.
- Hepatotoksičnost može biti posljedica direktnе hepatotoksičnosti lijeka ili imunog rekonstitucionog sindroma u pacijenata sa hepatotropnim virusima.
- Ako pacijent boluje od hepatitis B, 3TC, FTC i TDF su aktivni protiv obje infekcije.
- Kod alkoholičara, mogućnost pankreatitisa se povećava sa ordiniranjem ddI.
- Kod alkoholičara, mogućnost periferne neuropatije povećava se ordiniranjem d4T.
- Ako pacijent boluje od TB, preferira se EFV (opcija je ABC).
- Rifampicin se ne ordinira u terapiji TB pacijentima koji se liječe PI, može se upotrijebiti rifabutin!
- Intolerancija NNRTI kao posljedica bolesti jetre (HBV, HCV) ili psihijatrijskih bolesti može zahtijevati upotrebu PI ili ABC u režimu prve linije.

Tabela 2: HAART režim koji se preporučuje IDU u različitim kliničkim situacijama

Klinička situacija	Prva linija preporuka	Prva linija, alternativa	Druga linija preporuka	Druga linija alternativa
IDU kojima treba samo ART	ZDV + 3TC + (ili FTC) + EFV Metadon može signifikantno povećati koncentraciju ZDV. EFV može signifikantno da smanji koncentraciju metadona (60%). Značajno povećanje doze metadona (npr. 50%) je neophodno!	TDF ili d4T mogu zamijeniti ZDV. ABC ili NVP ili TDF mogu zamijeniti EFV.	ABC + 3TC + LPV/r (ili SQV/r) LPV/r može zahtijevati povećanje doze metadona!	NFV može zamijeniti LPV/r ili SQV/r. ZDV ili d4T može zamijeniti ABC, ako se nijedan ne koristi u prvoj liniji. EFV ili NVP mogu zamijeniti ABC ako nijedan od ovih nije upotrijebljen u prvoj liniji!
IDU sa HBV/HIV koinfekcijom i sa indikacijom za liječenje hepatitisa B i upotrebu ART-a	ZDV + 3TC (ili FTC) + EFV	TDF ili d4T mogu zamijeniti ZDV. ABC, NVP ili TDF mogu zamijeniti EFV! NVP može u ovoj situaciji zamijeniti EFV, ako nisu moguće druge opcije, no mora se pažljivo pratiti.	ABC + 3TC + LPV/r (ili SQV/r) i održavanje 3TC i/ili TDF	NFV može zamijeniti LPV/r ili SQV/r. ZDV ili d4T može zamijeniti ABC, ako se nijedan ne koristi u prvoj liniji. EFV ili NVP mogu zamijeniti ABC ako nijedan od ovih nije upotrijebljen u prvoj liniji!
IDU sa TB/HIV koji koriste rifampicin i treba im ART	ZDV + 3TC (ili FTC) + EFV	TDF ili d4T mogu zamijeniti ZDV. TDF može zamijeniti EFV.	ABC + 3TC + LPV/r + RTV (ili SQV + RTV) LPV/r sa extra dozom RTV	Nastaviti proteaza inhibitore i zamijeniti rifampicin sa rifabutinom, sa prilagodbama u ARV dozama, ako su potrebne.
IDU sa HCV/HIV koinfekcijom koji koriste anti-HCV terapiju i ART	ZDV + 3TC (ili FTC) + ABC ABC može blago sniziti nivo metadona.	TDF ili d4T mogu zamijeniti ZDV. TDF može zamijeniti ABC.	Konsultovati specijalistu sa iskustvom liječenja obiju bolesti!	

Mora se voditi računa o interakciji ARV lijekova i lijekova ordiniranih kao supstitucija opijatima.

Tabela 3. Interakcija ARV lijekova i lijekova ordiniranih kao supstitucija opijatima

Supstitucija opijatima	ART	Farmakokinetičke interakcije Klinički komentari/Preporuke
Buprenorphine	EFV	buprenorphine AUC ↓ 50%; norbuprenorphine AUC ↓ 71% Nema izvještaja o sindromu ustezanja opijata. Ne preporučuje se prilagođavanje doze, no neophodan je monitoring simptoma ustezanja.
	ETR	buprenorphine AUC ↓ 25% Nije potrebno prilagođavanje doze.
	ATV	buprenorphine AUC ↑ 93%; norbuprenorphine AUC ↑ 76%; ↓ ATV nivoa, moguće Ne ordinirati buprenorphine bez povećanja doze ATV.
	ATV/r	buprenorphine AUC ↑ 66%; norbuprenorphine AUC ↑ 105% Nadzor sedacije. Redukcija doze buprenorphina može biti neophodna.
	DRV/r	buprenorphine: nema značajnog učinka; norbuprenorphine AUC ↑ 46% i C_{min} ↑ 71% Nije potrebno prilagođavanje doze.
	FPV/r	buprenorphine: nema značajnog učinka; norbuprenorphine AUC ↓ 15% Nije potrebno prilagođavanje doze.
	TPV/r	buprenorphine: nema značajnog učinka; norbuprenorphine AUC, C_{max} , i C_{min} ↓ 80%; TPV C_{min} ↓ 19%–40% Podrazumijeva se monitoring nivoa TPV!
	3TC, ddI, TDF, ZDV, NVP, LPV/r, NFV	Nema značajnog učinka. Nije potrebno prilagođavanje doze.
Metadon	ABC, d4T, FTC, ETR, IDV +/- RTV, SQV/r, RAL, MVC, T20	Nema podataka.
	ABC	metadon <i>clearance</i> ↑ 22% Nije potrebno prilagođavanje doze.
	d4T	d4T AUC ↓ 23% i C_{max} ↓ 44% Nije potrebno prilagođavanje doze.

Metadon, (nastavak)	ZDV	ZDV AUC ↑ 29%–43% Nadzor nad ZDV povezanim neželjenim efektima.
	EFV	metadon AUC ↓ 52% ; Sindrom ustezanja opijata; Neophodno povećanje doze metadona.
	NVP	metadon AUC ↓ 41% NVP: nema značajnog efekta Sindrom ustezanja opijata; Neophodno povećanje doze metadona.
	ATV/r, DRV/r, FPV/r, IDV/r, LPV/r, SQV/r, TPV/r	Sa ATV/r, DRV/r, FPV/r: R-metadon (b) AUC ↓ 16%–18%; Sa LPV/r: metadon AUC ↓ 26%–53%; Sa SQV/r 1000/100 mg BID: R-metadonAUC ↓ 19%; Sa TPV/r: R-metadon AUC ↓ 48% Sindrom ustezanja opijata malo vjerovatan, ali se javlja. Obično nije potrebno prilagođavanje doze metadon; međutim, potreban je monitoring simptoma sustezanja i povećanje doze metadona koje je klinički indicirano.
	FPV	Nema podataka sa FPV. Sa APV: R-metadon C_{min} ↓ 21%, nema značajnih promjena u i AUC Monitoring i titriranje metadona klinički indicirano. Interakcija sa FPV se pretpostavlja da je slična.
	NFV	metadon AUC ↓ 40% Sindrom ustezanja opijata javlja se rijetko. Monitoring i titriranje metadona klinički indicirano. Može biti neophodno povećanje doze metadona.
	ddI (EC kapsule), 3TC, TDF, ETR, RTV, ATV, IDV, RAL FTC, MVC, T20	Nema značajnog efekta. Nije potrebno prilagodavanje doze.
	FTC, MVC, T20	Nema podataka.

LITERATURA

1. Eramova I, Matić S, Munz M. HIV/AIDS Treatment and Care, Clinical protocols for European Region. WHO Europe. 2007;174-195.
2. Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence. WHO 2009;17-21.
3. HIV and Illicit Drug Users. Guidelines for the Use of Antiretrovirus Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Last updated March 27, 2012; last reviewed March 27, 2012).
<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
4. Policy Guidelines for Collaborative TB and HIV Services for Injecting and Other Drug Users. An Integrated Approach. WHO, UNODC, UNAIDS. 2008:19-26.
5. WHO, UNODC, UNAIDS Technical Guide for countries to set targets for universal access to HIV prevention, treatment and care for injecting drug users. 2009; 5-35.

6. INTERAKCIJE LIJEKOVA KOD ANTIRETROVIRUSNE TERAPIJE

Interakcije među lijekovima predstavljaju veliki izazov za ljekara tokom liječenja HIV infekcije. Bolesnici u terapiji najčešće uzimaju najmanje tri ARV lijeka, a pored toga koriste i druge lijekove za liječenje komorbiditeta.

Najznačajnija stvar u procesu prevencije interakcija, odnosno prevencije značajnog neželjenog efekta nastalog kao posljedica interakcije dva ili više lijekova jeste detaljno upoznavanje sa cjelokupnom terapijom koju bolesnik koristi, uključujući i preparate bez recepta (eng. OTC; over-the-counter). Poželjno je bolesnika na početku HAART-a upoznati sa lijekovima koji su kontraindicirani, odnosno čija upotreba se ne preporučuje tokom ART, kao i sa činjenicom da je prije upotrebe svakog novog lijeka u terapiji, bilo da je preporučen od strane drugog ljekara ili da se radi o OTC preparatu neophodno da o tome obavijesti svog ljekara.

6.1. Opšte preporuke

Prilikom svake posjete bolnici, ljekar bi trebao detaljno proučiti istoriju medikacije, kao i lijekove koje bolesnik trenutno koristi, uključujući i OTC preparate.

Ljekar bi trebao klasifikovati HAART lijekove prema njihovoj sposobnosti da indukuju ili inhibiraju određene enzime CYP 450 enzimskog sistema, te ukoliko su njihovi supstrati.

Ljekar bi trebao definisati eventualna ograničenja u ishrani bolesnika koji je na terapiji ARV lijekovima u zavisnosti od interakcija u koje lijekovi ulaze sa odgovarajućim namirnicama.

6.2. Klasifikacija interakcija

Interakcije među lijekovima mogu biti klasifikovane u dvije grupe: farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije. Farmakokinetičke interakcije su učestalije i teže za predviđanje zbog kompleksnog mehanizma metabolizma lijekova. Klinički značajne reakcije su one koje dovode do 30%-tne promjene farmakokinetičkih parametara, ali to može varirati.

U tabeli 1 prikazani su najčešći mehanizmi interakcija među lijekovima.

Tabela 1: Mehanizmi interakcija

Tip interakcije	Opis	Primjer
<i>Farmakokinetičke interakcije</i>		
Apsorpcija	Hrana ili konkomitantna terapija prouzrokuje povećanje ili smanjenje apsorpcije i time povećava ili smanjuje bioraspoloživost	Antacidi sa Mg i Al mogu značajno smanjiti apsorpciju atazanavira
Distribucija	Istovremena terapija istiskuje lijek iz veza sa transportnim proteinima plazme i na taj način mijenja aktivnost istog	Sulfametoksazol/trimetoprim istiskuje varfarin iz veze sa albuminima što prouzrokuje povišene vrijednosti INR-a
Metabolizam	Terapija indukuje ili inhibira CYP450 enzime, čime povećava ili smanjuje koncentracije lijeka	Rifampicin je induktor CYP3A4 čime značajno smanjuje koncentracije inhibitora proteaze u serumu
Izlučivanje	Konkomitantna terapija povećava ili smanjuje renalnu ekskreciju	Probenecid smanjuje renalnu ekskreciju penicilina
<i>Farmakodinamičke interakcije</i>		
Aditivni efekat	Istovremena terapija ima aditivni efekat	Aditivna supresija koštane srži istovremenom upotrebor ZDV i ganciklovira
Sinergistički efekat	Istovremena terapija prouzrokuje eksponencijalno pojačanje efekta	Istovremena primjena ZDV, 3TC i IDV dovodi do efekta koji je veći od sume efekata pojedinačno upotrebljenih lijekova
Antagonistički efekat	Istovremena terapija prouzrokuje smanjenje efekta oba lijeka	Istovremena upotreba ZDV i d4T dovodi do smanjenja antiretrovirusnog efekta

Farmakokinetičke reakcije

Farmakokinetičke reakcije između lijekova se mogu desiti u toku procesa apsorpcije, distribucije, metabolizma ili izlučivanja. Najčešće interakcije među ARV lijekovima odvijaju se na nivou metabolizma ili apsorpcije lijekova.

6.3. Metabolizam lijekova

Interakcije lijekova na nivou metabolizma su najčešće i najteže su za predviđanje. Lijekovi koji pripadaju HAART režimu, a naročito PI i NNRT, metabolišu se putem citohroma P450 (CYP450) enzimskog sistema. Specifični enzim iz navedenog enzimskog sistema odgovoran za metabolizam najvećeg broja lijekova je CYP3A4, zatim slijede CYP2C19, CYP2D6 i u nešto manjoj količini CYP1A2. Lijekovi ulaze u interakciju sa CYP450 enzimskim sistemom na jedan od tri načina: inhibiraju ga, ubrzavaju ga ili predstavljaju njegove supstrate. Pojedini lijekovi međusobno reaguju na više od jednog načina istovremeno (npr. mogu biti induktori i inhibitori enzima CYP450 sistema).

CYP450 enzimski sistem je prisutan u jetri i u enterocitima tankog crijeva. Lijekovi koji djeluju kao inhibitori enzima CYP450 enzimskog sistema uglavnom smanjuju metabolizam lijekova koji su supstrati određenog enzima, što prouzrokuje povećanje serumske koncentracije lijeka koja ima za posljedicu povećan rizik od toksičnosti. Iako je navedena inhibicija najčešće reverzibilna, može doći i do ireverzibilne inhibicije koja zahtijeva sintezu novih CYP450 enzima da bi se ta reakcija prevazišla. Inhibicija metabolizma lijeka nastaje relativno brzo (u zavisnosti od poluvremena eliminacije lijeka), sa maksimalnim efektom u trenutku postizanja maksimalne koncentracije lijeka.

Indukcija CYP450 enzimskog sistema prouzrokuje ubrzanu eliminaciju lijeka koji je supstrat određenog enzima. Kada se bolesniku aplicira lijek koji je induktor CYP450 enzimskog sistema, tijelo reaguje tako što povećava produkciju određenog enzima što dovodi do ubrzanog metabolizma i smanjene koncentracije lijeka koji je supstrat datog enzima.

Najznačajniji inhibitori, induktori i supstrati enzima CYP450 enzimskog sistema navedeni su u tabeli 2.

Tabela 2: Najznačajniji induktori, inhibitori i supstrati CYP450 sistema

	1A2	2C19	2D6	3A4
Induktori	Ritonavir, rifampin, fenitoin, omeprazol, fenobarbital, Nikotin	Rifampin, karbamazepin, ritonavir, efavirenz	Rifampin, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin	efavirenz, nevirapin, rifampin, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, glukokortikoidi, kantarion, ritonavir, etravirin
Inhibitori	Fluorohinoloni, cimetidin, tiklopidin, fluvoksamin, amiodaron, atazanavir	Cimetidin, ketokonazol, omeprazol, fluoksetin, lansoprazol, paroksetin, etravirin	Ritonavir, paroksetin, sertralin, fluoksetin, cimetidin, celekoksib amiodaron, kviniidine, metadon	ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, atazanavir, saquinavir, delavirdine, flukonazol, ketokonazol, itrakonazol,

Inhibitori				amiodaron, diltiazem, fluvoksamin, nefazodon, fluoksetin, klaritromicin, eritromicin, posakonazol, sok od grejfruta
Supstrati	Haloperidol, teofilin, Zileuton, amitriptilin, ciklobenzaprin, Olanzapin	Nelfinavir, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, Diazepam, fenitoin, vorikonazol etravirin	Metoprolol, Karvedilol, kodein dekstrometorfán, tramadol venlafaksin	klaritromicin, ciklosporin, eritromicin, alprazolam, midazolam, triazolam, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, nifedipin, nisoldipin, felodipin, PI, nevirapin, efavirenz (2B6>3A4), delavirdin, sertraline, bepridil, propafenone, amiodaron, flekainid, irinotekan, pimozid, ergotamin, etravirin, maraviroc

6.4. Apsorpcija lijekova

Interakcije lijekova koje se dešavaju na nivou apsorpcije lijekova dovode do smanjenja bioraspoloživosti drugog lijeka. Smanjena apsorpcija je uzrokovana jednim od četiri navedena mehanizma: 1) izmjena prouzrokovana prisustvom ili odsustvom hrane, 2) promjena pH uzrokovana antacidima, blokatorima H₂ receptora ili inhibitorima protonske pumpe, 3) helacija lijeka od strane kalcija, magnezija ili željeza, 4) inhibicija P-glikoproteina ili neke druge transportne pumpe. Poslednji mehanizam nije definitivno razjašnjen.

6.4.1. Farmakodinamske interakcije

Farmakodinamske interakcije nastaju kada jedan lijek prouzrokuje izmijenjen farmakološki odgovor (efekat lijeka) drugog lijeka bez promjene koncentracije lijeka ili njegovih farmakokinetičkih parametara. Kod ovog tipa interakcije, farmakološki odgovor drugog lijeka može biti antagonistički, aditivni ili sinergistički. Antagonistički efekat nastupa kada je farmakološki efekat jednog lijeka smanjen istovremeno primijenjenim drugim lijekom, kao npr. istovremena primjena zidovudina i stavudina. Aditivni efekat je prouzrokovani povećanim farmakološkim efektom lijekova koji se apliciraju istovremeno. Sinergistički efekat predstavlja povećani farmakološki efekat dva lijeka koji je veći od sume efekata svakog od lijekova ponaosob; znači, efekat je eksponencijalan a ne aditivan.

U tabeli 3 prikazan je glavni put eliminacije ARV lijekova, te njihov efekat na CYP450 enzimski sistem.

Tabela 3: Put eliminacije lijekova i efekat na CYP enzimski sistem

Lijek	Put eliminacije	Efekat na CYP450
<i>NRTI</i>		
Abakavir	Hepatički	Beznačajan
Didanozin	Renalni 50%	Ne
Emtricitabin	Renalni 86%	Ne
Lamivudin	Renalni 70%	Ne
Stavudin	Renalni 50%	Ne
Tenofovir	Renalni 70–80%	Ne
Zalcitabin	Renalni 70%	Ne
Zidovudin	Hepatički metabolizam, zatim renalna ekskrecija	Ne
<i>NNRTI</i>		
Delavirdin	Hepatički	CYP3A4 inhibitor
Efavirenz	Hepatički	CYP3A4 induktor (induktor <i>in vitro</i>)
Etravirin	Hepatički	CYP3A4 induktor, CYP2C9 i CYP2C19 inhibitor
Nevirapin	Hepatički	CYP3A4 induktor
<i>PI</i>		
Amprenavir, Fosamprenavir	Hepatički	CYP3A4 induktor/inhibitor
Atazanavir	Hepatički	CYP3A4 inhibitor, CYP1A2, CYP2C9 inhibitor
Darunavir	Hepatički	CYP3A4 inhibitor
Indinavir	Hepatički	CYP3A4 inhibitor
Lopinavir/ritonavir	Hepatički	CYP3A4 inhibitor, CYP2D6 inhibitor (3A4 inhibicija >2D6) 3A4 i CYP1A2 induktor
Nelfinavir	Hepatički	CYP3A4 inhibitor/induktor
Ritonavir	Hepatički	CYP3A4 inhibitor, CYP2D6 inhibitor (3A4 inhibicija >2D6) 3A4 i CYP1A2 induktor
Sakvinavir	Hepatički	Slabi CYP3A4 inhibitor
Tipranavir/ritonavir	Hepatički	CYP3A4 inhibitor, Potentni P-gp induktor
<i>Inhibitori fuzije</i>		
Enfuvirtid (T-20)	Hepatički	Ne
<i>CCR5 antagonisti</i>		
Maraviroc	Hepatički (3A4 supstrat)	Ne
<i>Inhibitori integraze</i>		
Raltegravir	Hepatički (faza 2)	Ne

6.5. Interakcije lijekova HAART režima

U ovom dijelu opisane su najčešće interakcije među lijekovima koji ulaze u HAART režim.

6.5.1 NRTI

Interakcije lijekova na nivou metabolizma su minimalne u ovoj grupi lijekova budući da se oni izlučuju putem bubrega i ne metabolišu se putem CYP450 enzimskog sistema. Dvije vrste interakcija se javljaju u ovoj grupi: farmakokinetičke interakcije uzrokujući promjene u apsorpciji ili eliminaciji i farmakodinamske koje podrazumijevaju antagonistički efekat.

6.5.1.1. Specifične interakcije

ZDV i d4T ne bi trebalo aplicirati istovremeno jer ispoljavaju antagonistički efekat. Lijek ddI se nalazi u formulaciji kapsule sa gastrorezistentnim filmom i puferovanog praška za oralnu soluciju. Upotreba bilo koje puferovane formulacije može dovesti do interakcije kada se aplicira istovremeno sa fluorohinolonima i tetraciklinima. Naime, pufer može smanjiti antimikrobnu aktivnost fluorohinolona formiranjem helata čime se smanjuje resorpcija. Puferovane tablete ddI značajno smanjuju apsorpciju ciprofloksacina prilikom istovremene upotrebe. trebalo bi aplicirati ddI najmanje dva sata prije ili šest sati poslije fluorohinolona kako bi se mogućnost interakcije svela na minimum. Budući da puferovana tableta ddI smanjuje apsorpciju ATV, bolesnika bi trebalo napomenuti da uzme ddI dva sata prije ili jedan sat poslije uzimanja ATV. Ove interakcije je moguće izbjegći primjenom kapsula sa gastrorezistentnim filmom koje ne sadrže pufer. Međutim, lijekove ni u tom slučaju ne treba uzimati istovremeno jer ddI kapsule sa gastrorezistentnim filmom treba uzeti na prazan stomak, a ATV u toku obroka.

Promjene u gastričnom pH kao posljedica primjene ddI ili antacidnih lijekova smanjuju apsorpciju azolnih antimikotika, kao što je ketokonazol i itrakonazol. Puferovani idanozin značajno smanjuje apsorpciju itrakonazola. Zbog toga, ketokonazol i itrakonazol treba uzeti najmanje dva sata prije ddI. Između ddI i flukonazola ne postoji klinički značajna interakcija.

Površina ispod krive vrijeme–koncentracija (AUC) ddI može biti značajno uvećana (čak do 4 puta) pri istovremenoj primjeni sa alopurinolom kod bolesnika koji imaju renalnu insuficijenciju. Zbog potencijalne toksičnosti ddI, istovremena upotreba sa alopurinolom se ne preporučuje. Didanozin puferovane tablete smanjuju redukciju AUC delavirdina i IDV, te ove lijekove treba aplicirati jedan sat prije ddI. Kada se ddI tableta sa gastrorezistentnim filmom aplicira istovremeno sa TDF, AUC ddI se povećava za 60%; kada se aplicira dva sata prije TDF, AUC didanozina se poveća za 44%. Shodno tome, dozu ddI tableta sa gastrorezistentnim filmom treba redukovati na 250 mg dnevno kod bolesnika sa $tt > 60$ kg ili na 200 mg dnevno kod bolesnika sa $tt < 60$ kg pri istovremenoj upotrebni sa TDF.

6.5.2. NNRTI

NNRTI se intenzivno metabolišu putem CYP50 enzimskog sistema: NVP je induktor CYP3A4, delavirdin je inhibitor CYP3A4, i EFV je *in vitro* mješoviti inhibitor/induktor CYP3A4 (u kliničkim studijama je pokazano da je EFV induktor). U ovoj grupi lijekova očekivane su interakcije sa lijekovima koji se metabolišu putem CYP3A4. *In vitro* etravirin je supstrat CYP3A4, 2C19 i 2C9, a također podlježe i glukuronidaciji. Pored toga, navedeni lijek inhibira 2C9 i 2C19 i blagi je induktor CYP3A4, 2B6 i glukuronidacije *in vitro*.

6.5.2.1. Specifične interakcije

Nevirapin je potentni induktor CYP3A4, sa maksimalnom indukcijom u periodu od 2–4 sedmice od početka terapije. Budući da induktori enzima generalno dovode do povećanog metabolizma istovremeno primijenjenih lijekova, očekuje se smanjenje koncentracije istih. Istovremena upotreba NVP i oralnih kontraceptiva može dovesti do nedovoljne zaštite, pa bi ljekar bi trebao preporučiti alternativne metode kontracepcije. Pojava apstinencijalnog sindroma kod upotrebe metadona je prijavljena kod bolesnika koji se istovremeno liječe NVP-om, pa bi ljekar trebao pratiti pojavu znakova i simptoma kod ovih bolesnika.

Rifabutin i rifampin, koji su potentni induktori CYP3A4, smanjuju minimalne koncentracije NVP u serumu za 16% i 37%. U bolesnika koji se liječe od infekcije *Mycobacterium avium* complex ili *Mycobacterium tuberculosis* preferira se rifabutin sa ciljem izbjegavanja redukcije serumskih koncentracija NVP.

Efavirenz primarno indukuje CYP3A4 *in vivo*, međutim *in vitro* podaci ukazuju da on može inhibirati CYP3A4, 2C9 i 2C19. Sve farmakokinetičke studije su pokazale da je EFV induktor CYP3A4 enzima, što može dovesti do smanjenja serumske koncentracije istovremeno primijenjenih lijekova. Zbog bojazni da inhibicijom CYP3A4 EFV prouzrokuje povećanu toksičnost, njegova upotreba zajedno sa midazolom, triazolom i derivatima ergotamina je kontraindikovana, iako ne postoje izvještaji koji potvrđuju ili negiraju validnost ovakvih interakcija.

Rifampin smanjuje AUC i C_{max} efavirensa; međutim, klinički značaj ove interakcije nije jasan. Vodići preporučuju razmatranje povećanja doze EFV na 800 mg/dan pri istovremenoj upotrebi sa rifampicinom s ciljem prevazilaženja ove interakcije. Pri istovremenoj upotrebni EFV sa rifabutinom, vodići preporučuju povećanje doze rifabutina na 450–600 mg/dan ili 600 mg tri puta sedmično. Tokom razmatranja odabira makrolidnog antibiotika kod bolesnika na terapiji EFV, treba uzeti u obzir da istovremena upotreba ovih lijekova dovodi do smanjenja AUC i C_{max} klaritromicina za 39%, odnosno 26%, dok se AUC i C_{max} aktivnih metabolita klaritromicina povećavaju za 34%, odnosno 49%. Klinička značajnost ove interakcije nije jasna; međutim, učestalost pojave osipa je bila 46% kod bolesnika koji su istovremeno uzimali navedene lijekove. Ukoliko je moguće, upotrebu klaritromicina bi trebalo izbjegavati kod bolesnika koji su na terapiji EFV-om, i razmotriti azitromicin kao moguću alternativu.

Delavirdin (DLV) je potentni inhibitor CYP3A4, prema tome može povećati serumske koncentracije, a samim time i toksičnost istovremeno apliciranih lijekova koji se metabolišu ovim putem. Lijekovi koji se metabolišu putem CYP3A4 uključuju ergot alkaloid, sildenafil, simvastatin, lovastatin, alprazolam, midazolam i triazolam. Navedene lijekove bi trebalo izbjegavati ili upotrebljavati sa maksimalnim oprezom kod bolesnika koji uzimaju DLV.

Drugi lijekovi koji indukuju CYP3A4 smanjuju AUC delavirdina. Na primjer, pokazano je da rifampin i rifabutin smanjuju AUC delavirdina za 96% odnosno 80%. Zbog rizika od suboptimalne ART, istovremena upotreba rifampina i rifabutina sa DLV je kontraindikovana. Minimalne serumske koncentracije DLV mogu biti uvećane za 50% pri istovremenoj upotrebi sa ketokonazolom ili fluoksetinom, prema tome trebalo bi izbjegavati istovremenu upotrebu ovih lijekova.

Antikonvulzantni lijekovi karbamazepin, fenobarbital i fenitoin indukuju CYP3A4 čime mogu značajno smanjiti serumske koncentracije delavirdina, EFV, NVP i ETR, te istovremenu

upotrebu ovih lijekova – ukoliko je moguće – treba izbjegavati. Kao alternativna terapija predlažu se valproinska kiselina i levetiracetam.

Etravirin je blagi induktor CYP3A4 i inhibitor CYP2C9 i CYP2C19. Istovremena administracija sa neintenziviranim režimom PI se ne preporučuje s obzirom na značajno smanjenje serumskih koncentracija PI ETR. Pored toga, ne preporučuje se istovremena administracija sa intenziviranim režimima TPV, FPV i ATV od strane proizvođača s obzirom na značajno povećanje serumskih koncentracija ETR. Klinički značaj ovih interakcija nije sasvim jasan.

AUC DRV se povećava za 15%, dok se AUC i C_{\min} ETR smanjuju za 37%, odnosno za 49% istovremenom upotrebom ovih lijekova. Unatoč značajnoj redukciji serumske koncentracije ETR, u kliničkim studijama je primijećen dobar virusološki odgovor pri upotrebi standardnih doza ETR.

Drugi nenukleozidni inhibitori ne bi se trebali upotrebljavati jer mogu smanjiti (npr EFV, NVP) ili povećati (npr DLV) serumsku koncentraciju ETR, uzrokujući tako smanjenu efikasnost ili povećanu toksičnost.

Istovremenom upotrebom sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze, dozu atorvastatina bi trebalo povećati, dok rosuvastatin i pravastatin ne ulaze u interakciju i preferiraju se u odnosu na lovastatin, simvastatin i fluvastatin.

Kod bolesnika na terapiji makrolidnim antibioticima, istovremena upotreba klaritromicina i etravirina dovodi do povećanja AUC ETR za 42% a smanjenja AUC klaritromicina za 39%. Kao alternativni antibiotik u ovom slučaju se preporučuje azitromicin.

Rifabutin smanjuje AUC i C_{\min} etravirina za 37%, odnosno za 35%. Iako se preporučuje upotreba standardne doze od 300 mg/dan, istovremenu upotrebu sa DRV/r i SQV/r bi trebalo izbjegavati zbog potencijalno aditivnog smanjenja serumske koncentracije ETR.

6.5.3. PI

Terapiju inhibitorima proteaze često komplikuje prisustvo interakcija među lijekovima s obziroma da su oni potentni inhibitori CYP3A4. Istovremenu upotrebu mnogih lijekova bi trebalo izbjegavati kod bolesnika koji se liječe PI, zbog mogućnosti za ispoljavanje toksičnosti, odnosno smanjenog efekta apliciranih lijekova.

Lopinavir/ritonavir

LPV se u potpunosti metaboliše od strane CYP3A. RTV inhibira metabolizam LPV, čime uzrokuje povećanje serumske koncentracije ovog lijeka koji je time odgovoran za antivirusni efekat.

Potreban je oprez prilikom istovremene upotrebe LPV sa lijekovima koji produžuju PR interval (npr. beta blokatori, blokatori kalcijumovih kanala, digoksin, ATV), naročito ukoliko se metabolišu putem CYP3A.

RTV je najpotentniji inhibitor CYP3A4 u grupi PI (sakvinavir je najmanje potentan). RTV također inhibira CYP2D6, doduše u manjem obimu u odnosu na CYP3A4, a može indukovati CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4. Uticaj RTV na veliki broj enzima CYP450

enzimskog sistema značajno komplikuje, povećava broj i ozbiljnost interakcija sa drugim lijekovima. Njegova sposobnost da inhibira metabolizam drugih PI lijekova može se upotrijebiti u svrhu povećanja farmakokinetičkih parametara istih. Pokazano je da RTV inhibira transport posredovan P-glikoproteinom u gastrointestinalnom traktu, što za posljedicu ima povećanje resorpcije lijeka na životinjskim modelima. I drugi PI imaju sposobnost da inhibiraju P-glikoprotein, ali je RTV najpotentniji.

6.5.4 Antagonisti koreceptora CCR5

Maraviroc(MVC) je supstrat CYP3A i P-glikoproteina. Rizik od interakcija sa NRTI i enfuvirtidom je minimalan. Preporučuje se redukcija doze na 150 mg, dva puta na dan, kada se MVC aplicira istovremeno sa inhibitorima CYP3A (sa ili bez induktora CYP3A). Ovo podrazumijeva PI (osim TPV/r), delavirdin, ketokonazol, itrakonazol, klaritromicin i druge snažne CYP3A inhibitore (npr. nefazodon, telitromicin). Redukcija doze se također preporučuje za konkomitantnu primjenu sa LPV/r plus EFV ili SQV/r plus EFV.

Povećanje doza na 600 mg, dva puta na dan se preporučuje kada se MVC kombinuje sa CYP3A induktorima (bez snažnog CYP3A inhibitora), kao npr. EFV, ETR, rifampin, karbamazepin, fenobarbital i fenitojn.

6.5.5 Inhibitori integraze HIV-1

Raltegravir(RAL) se metaboliše putem UGT-1A1 glukuronidacije. Nije supstrat, inhibitor ili induktor CYP enzimskog sistema. Kao potentan UGT1A1 induktor, rifampin smanjuje AUC i C_{\min} RAL za 40% odnosno 61%, te bi istovremenu upotrebu trebalo izbjegavati usljeđ nedostatka kliničkih podataka. Slično, istovremena upotreba sa fenobarbitalom i fenitoinom može značajno smanjiti serumsku koncentraciju RAL-a, te bi trebalo izbjegavati istovremenu upotrebu. Nasuprot tome, ATV (sa ili bez RTV) predstavlja snažan inhibitor UGT1A1. Iako je plazma koncentracija RAL-a uvećana istovremenom upotrebotom sa ATV, nije potrebna korekcija doze RAL-a.

6.5.6 Antikonvulzivi

PREPORUKA: Ljekar treba pratiti serumske koncentracije antikonvulziva kod bolesnika kojima se istovremeno aplicira HAART. Ukoliko je moguće, trebalo bi izbjjeći primjenu karbamazepina, fenobarbitala i fenitoina kod bolesnika na terapiji sa NNRTI ili PI. Kao alternativu treba razmotriti levetiracetam.

Podaci o interakcijama sa antikonvulzivima su ograničeni. S obzirom na sposobnost fenitoina, fenobarbitala i karbamazepina da indukuju metaboličke enzime, primjenu ovih lijekova bi trebalo izbjegavati kod bolesnika na terapiji sa NNRTI ili PI. Fenitojn i fenobarbital bi trebalo izbjegavati ili primjenjivati sa oprezom kod bolesnika na terapiji RAL-om zbog rizika od značajne redukcije serumske koncentracije RAL-a. Potrebno je razmotriti primjenu alternativnog antikonvulziva kao što je levetiracetam. Potreban je intenzivan monitoring serumskih koncentracija antikonvulziva, a ponekad, ukoliko je moguće, i ARV.

6.5.7. Antifungalni lijekovi

PREPORUKA: Vorikonazol ne bi trebalo propisivati bolesnicima koji se liječe sa RTV (400 mg svakih 12 h). Potreban je oprez prilikom istovremene primjene vorikonazola i NNRTI ili nepotenciranim PI.

Fungicidi se kod oboljelih od HIV infekcije upotrebljavaju za liječenje oralne kandidijaze i u terapiji održavanja u liječenju kriptokoknog meningitisa. Podaci o interakcijama između flukonazola i PI lijekova su pokazali da one imaju mali klinički značaj. Ketokonazol je potentan inhibitor CYP3A4 i pokazano je da povećava serumske koncentracije SQV, amprenavira i IDV. Pri istovremenoj upotrebi ketokonazola sa SQV i amprenavirom, primjenjuju se standardne doze oba lijeka dok proizvođač IDV-a preporučuje njegovo smanjenje doze na 600 mg tri puta na dan. Nasuprot tome, RTV i LPV/r povećavaju serumsku koncentraciju ketokonazola tri puta prilikom istovremene upotrebe, te se ovdje ne preporučuju doze ketokonazola >200 mg/dan.

Proizvođač vorikonazola navodi da nema klinički značajne interakcije istovremenom upotrebotom sa PI IDV. Kada se RTV u dozi od 400 mg, svakih 12 h ili 100 mg svakih 12 h aplicira istovremeno sa vorikonazolom, smanjuje se AUC vorikonazola za 82% odnosno za 39%, a koncentracija RTV se ne mijenja. RTV u navedenim dozama ne bi trebalo koristiti istovremeno sa vorikonazolom. Preporučuje se monitoring serumskih koncentracija vorikonazola pri istovremenoj upotrebi sa ritonavirom ili upotreba alternativnog lijeka.

EFV smanjuje AUC vorikonazola za 77%, a AUC EFV se povećava za 44%; međutim, nije bilo značajnih promjena u AUC vorikonazola i EFV kada je vorikonazol apliciran u dozi od 400 mg svakih 12 h plus efavirenz 300 mg. Prema tome, u slučaju istovremene primjene EFV i vorikonazola neophodna je korekcija doze. Potreban je oprez pri primjeni vorikonazola sa drugim NNRTI.

6.5.8. Antimikrobnii lijekovi

PREPORUKA: Rifampin ne bi trebalo primjenjivati istovremeno sa PI. Potrebno je razmotriti upotrebu rifabutina sa adekvatnim korekcijama doze.

Interakcije između HAART i antimikrobnih lijekova (rifampina, rifabutina i klaritromicina) su dobro dokumentovane. Najveća zabrinutost postoji kod primjene rifampicina sa PI zbog značajnog smanjenja serumske koncentracije ovih lijekova. Shodno tome, preporučuje se izbjegavanje istovremene primjene rifampina (rifampicina) sa PI. Prijavljene su izmjene u serumskim koncentracijama klaritromicina tokom istovremene terapije sa PI.

U tabeli 4 dati su podaci o mogućoj upotrebi rifampina i rifabutina sa ARV lijekovima.

Tabela 4: Dozvoljene kombinacije sa rifampicinom i rifabutinom

Uz adekvatne korekcije doze rifampicin se može upotrebljavati sa dole navedenim lijekovima	
NtRTI	Efavirenz sa NtRTI ili NRTI – nema kliničkih podataka, potreban je intenzivan monitoring
Enfuvirtid	
Maraviroc	
Uz adekvatne korekcije doze rifabutin se može upotrebljavati sa dole navedenim lijekovima	
NRTI	Lopinavir/r
NtRTI	Maraviroc
Atazanavir/r	Nelfinavir
Darunavir/r	Raltegravir (nema interakcije)
Enfuvirtid	Ritonavir
Etravirin	Efavirenz u kombinaciji sa 2 NRTI
Fosamprenavir/r	Nevirapin u kombinaciji sa 2 NRTI
Indinavir/r	Sakvinavir + ritonavir
	Tipranavir

U tabeli 5 su prikazane klinički značajne interakcije HAART lijekova i antimikrobakterijske terapije.

Tabela 5: Interakcije HAART-a i antimikrobakterijskih lijekova

HAART	Rifampin (RM)	Rifabutin (RB)	Klaritromicin (CL)
NNRTI			
Delavirdin (DLV)	↓ DLV AUC 96%, kontraindikовано	↓ DLV AUC 80% ↑ RB AUC 100% kontraindikовано	↑ CL 100%, Smanjiti CL dozu u renalnoj insuficijenciji
Efavirenz (EFV)	↓ EFV AUC 22% Razmotriti ↑ EFV doze na 800 mg p.o./dan. Nema promjene u koncentraciji RM	↓ RB AUC 35% u režimima bez PI: Razmotriti ↑ RB na 450–600 mg/dan ili 600 mg 3x sedmično	↓ CL AUC 39% Pratiti efikasnost terapije ili koristiti alternativni lijek
Nevirapin (NVP)	↓ NVP AUC 37–58%. Potreban je intenzivan klinički i virusološki monitoring. Upotrebljavati samo u slučaju da nema druge terapijske opcije.	↓ NVP AUC 16%. Nije potrebna modifikacija doze	↓ CL AUC 31%. Metabolit 14-OH-CL ↑ 42%. Pratiti efikasnost terapije ili koristiti alternativni lijek

PI			
Atazanavir (ATZ)	Ne preporučuje se	↑ RB AUC 250% ↓ RB na 150 mg na drugi dan ili 3x sedmično	↑ CL AUC 94% i može prouzrokovati produženje QTc intervala ↑ ATZ AUC 28%. Razmotriti alternativnu terapiju
Fosamprenavir (f-APV)	↓ APV AUC 82%. Ne preporučuje se	Sa APV ↓ RB na 150 mg/ dan ili 300 mg 2–3x sedmično	
Indinavir (IDV)	↓ IDV AUC 89%. Ne preporučuje se	↓ IDV AUC 32% ↑ RB AUC 204% ↑ IDV na 1000 mg svakih 8 h, i mRB na 150 mg/dan ili 300 mg 3x sedmično	↑ CL AUC 53%. Nije potrebna modifikacija doze
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	↓ LPV AUC 75% Ne preporučuje se	↑ RB AUC 3 puta ↓ RB na 150 mg svaki drugi dan	RTV ↑ CL AUC 77%. Farmakokinetički efekti kombinacije LPV i RTV na CL nisu ispitivani. Modifikovati dozu CL kod renalne insuficijencije
Nelfinavir (NFV)	↓ NFV AUC 82% ne preporučuje se	↓ NFV AUC 32% ↑ RB AUC 207% ↑ NFV na 1000 mg svakih 8 h, i ↓ RB na 150 mg/dan ili 300 mg 3x sedmično	Nema podataka
Ritonavir (RTV)	↓ RTV AUC 35%. Nema modifikacije doze. Moguća je hepatotoksičnost.	↑ RB AUC 430% Nema promjene u RTV koncentraciji. ↓ RB na 150 mg svaki drugi dan ili 150 mg 3x sedmično	↑ CL AUC 77% Modifikovati dozu CL kod renalne insuficijencije
Sakvinavir (SQV)	↓ SQV AUC 84%. Kontraindikovano	↓ SQV AUC 43% Kontraindikovano bez koadministracije RTV	↑ CL 45% ↑ SQV 177%. Nema modifikacije doze.

Lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije Sildenafil, vardenafil i tadalafil se ekstenzivno metabolišu putem CYP3A4. Kada se sildenafil primjeni istovremeno sa IDV, SQV ili RTV, povećava se AUC sildenafila za 2–11 puta. AUC vardenafila i tadalafila se povećava pri istovremenoj upotrebi sa RTV.

Na osnovu navedenih podataka pri istovremenoj upotrebi lijekova za liječenje erektilne disfunkcije i PI, preporučuje se sljedeće:

1. Sildenafil – primijeniti redukovaniu inicijalnu dozu od 25 mg svakih 48 h i pratiti eventualnu pojavu neželjenih efekata
2. Tadalafil – primijeniti redukovaniu inicijalnu dozu od 5 mg i ne prekoračiti 10 mg u jednoj dozi u 72 h
3. Vardenafil – primijeniti redukovaniu inicijalnu dozu od 2,5 mg i ne prekoračiti 2,5 mg u jednoj dozi u toku 72 h

6.5.7. Ergot alkaloidi

PREPORUKA: Ne bi trebalo primjenjivati ergot alkaloide istovremeno sa PI. Potrebno je razmotriti alternativnu terapiju.

Istovremena primjena derivata ergotamina sa PI je kontraindikovana zbog rizika od pojave ergotizma koji je uzrokovani povećanom koncentracijom lijeka uslijed inhibicije njegovog metabolizma. Iako je većina opisanih slučajeva uključivala RTV, drugi lijekovi povezani sa ovom interakcijom su IDV i NFV.

6.5.8. Biljni lijekovi

PREPORUKA: Upotreba bijelog luka i kantariona je kontraindikovana kod bolesnika koji se liječe sa PI ili NNRTI. Sve biljne lijekove je potrebno uzimati sa oprezom tokom HAART-a.

Istovremena primjena kantariona i nepotenciranog IDV rezultuje 57%-tним smanjenjem AUC-a IDV. Postoje podaci koji pokazuju da istovremena primjena kapsula bijelog luka smanjuje serumsku koncentraciju SQV za 51%. 10 dana nakon uzimanja posljednje tablete bijelog luka, AUC, minimalna koncentracija i C_{max} SQV su dostigli vrijednosti tek 60–70% od bazalnih, što potvrđuje dugotrajan efekat bijelog luka.

6.5.9. Inhibitori HMG-CoA reduktaze

PREPORUKA: Simvastatin ili lovastatin ne bi trebalo propisivati bolesnicima na terapiji PI.

Dislipidemija nastaje kod približno 70% bolesnika na terapiji sa PI, što dovodi do primjene inhibitora HMG-CoA reduktaze. Ispitivanjem istovremene upotrebe statina sa RTV /SQV, uočeno je da je AUC simvastatina povećan 32 puta, a atorvastatina 4.5 puta, dok je AUC pravastatina smanjen za pola. Klinički značajne reakcije uočene su i primjenom LPV/r sa simvastatinom ili atorvastatinom, gdje je AUC atorvastatina povećan 5.9 puta, a serumske koncentracije pravastatina smanjene za 0,3 puta. Slični podaci zabilježeni su istovremenom upotrebom NFV i atorvastatina ili simvastatina.

Lovastatin i simvastatin su kontraindikovani za istovremenu upotrebu sa svim PI i DLV.

1. Pravastatin je najbezbjedniji lijek za liječenje hiperlipidemije kod bolesnika koji se liječe sa PI.
2. Atorvastatin se može primjenjivati uz oprez u manjim dozama (5–10 mg).
3. Rosuvastatin se može primjenjivati u nižim dozama (5 mg).

6.5.10. Oralni kontraceptivi

PREPORUKA: Potreban je oprez kod upotrebe oralnih kontraceptiva u bolesnika na HAART režimu zbog varijacije u efektu na serumske koncentracije etinil estradiola. Potrebno je savjetovati bolesnice koje se liječe sa EFV, NVP, LPV/r, NFV, RTV, TPV/r, DRV/r ili SQV da primjenjuju alternativne ili dodatne metode kontracepcije.

Podaci za IDV i nepotencirani ATV su pokazali povećanje AUC-a etinil estradiola i noretindrona. Prema tome, pri istovremenoj primjeni sa nepotenciranim ATV, maksimalna doza etinil estradiola iznosi 30 µg. Međutim, kada se primjenjuje zajedno sa ATV/r, oralni kontraceptiv mora sadržavati najmanje 35 µg etinil estradiola.

Istovremenom upotrebom sa ETR AUC etinil estradiola se poveća za 22%, a AUC noretindrona se smanji za 5%. MVC ne mijenja serumsku koncentraciju Levonorgestrela. Interakcija između oralnih kontraceptiva i RAL je malo vjerovatna.

6.5.1.1 Sedativi/hipnotici

PREPORUKA: Midazolam ili triazolam ne bi trebalo propisivati bolesnicima na terapiji sa PI. Potrebno je razmotriti lorazepam ili oksazepam kao alternativu.

Pokazano je da RTV značajno ometa eliminaciju alprazolama i triazolama kod zdravih dobrovoljaca. Potencijal za povećanje koncentracije benzodiazepina može prouzrokovati povećanje efekta sedacije i respiratorne depresije. Iako su ispitivanja vršena uglavnom sa ritonavirom, istovremena upotreba sa svim lijekovima iz grupe PI je kontraindikovana. Kao alternativni lijekovi preporučuju se zolpidem, lorazepam ili temazepam.

6.6. Modifikacije doza lijekova u HAART režimu

Višestruke modifikacije doza lijekova su neophodne kod bolesnika koji se liječe sa PI i NNRTI.

6.6.1. Kombinacije PI i NNRTI

NNRTI, EFV i NVP indukuju CYP3A4, što prouzrokuje značajne redukcije u serumskim koncentracijama PI pri istovremenoj upotrebi ovih lijekova. Pri istovremenoj upotrebi EFV i NVP sa IDV, AUC indinavira je smanjen za 31%, odnosno za 28%. Slični efekti zabilježeni su prilikom istovremene primjene EFV ili NVP sa LPV/r. Shodno ovim podacima, dozu LPV/r treba povećati u toku primjene sa NVP ili EFV : dozu IDV treba povećati na 1000 mg svakih 8 h (ili razmotriti IDV 800/RTV 100–200 mg dva puta na dan); dozu LPV/r treba povećati na 600 mg/150 mg dva puta na dan.

DLV je potentan inhibitor enzima CYP3A4, i preliminarni rezultati pokazuju da pri istovremenoj upotrebi sa IDV, DLV značajno povećava AUC IDV. Usljed toga, proizvođač preporučuje redukciju doze IDV na 600 mg svakih 8 h tokom upotrebe sa DLV.

Konkomitantnom upotrebom ATV i EFV dolazi do smanjenja AUC-a ATV za 74%, te je dozu ATV potrebno smanjiti na 300 mg p.o. dnevno i dodati RTV 100 mg p.o. dnevno.

6.7. Modifikacije doza ARV lijekova u bubrežnoj i hepatičkoj insuficijenciji

Ukoliko je kod bolesnika na HAART režimu prisutna renalna ili hepatička insuficijencija, često je neophodna modifikacija doza ARV lijekova. Preporučene doze su prikazane u narednoj tabeli.

Tabela 6: Preporučene modifikacije doza lijekova u bubrežnoj i hepatičkoj insuficijenciji

Naziv lijeka	Bubrežna insuficijencija – preporučene dozne modifikacije	Hepatička insuficijencija - preporučene dozne modifikacije
Abakavir	Nije potrebna modifikacije doze. Ne dijalizira se.	Child-Pugh score 5-6: 200 mg dva puta na dan Child-Pugh score >6: proizvođač ne preporučuje upotrebu:
Atazanavir	Nije potrebna modifikacije doze. Ne dijalizira se.	Oprez! Bolesnici sa hepatitisom B ili C su u povećanom riziku od hepatičke dekompenzacije. Child-Pugh class B: redukcija doze na 300 mg Child-Pugh class C: ne preporučuje se upotreba.
Darunavir	Nije potrebna modifikacije doze. Ne dijalizira se.	Child-Pugh class C: ne preporučuje se upotreba.
Delavirdin	Nije potrebna modifikacije doze.	Nije potrebna modifikacije doze.
Didanozin	Klirens kreatinina 30-59 mL/min (<60 kg tt): 150 mg/dan podijeljeno u 1-2 doze Klirens kreatinina 30-59 mL/min (>60 kg tt): 200 mg/dan podijeljeno u 1-2 doze Klirens kreatinina 10-29 mL/min (<60 kg tt): 100 mg/dan Klirens kreatinina 10-29 mL/min (>60 kg tt): 150 mg/dan Klirens kreatinina <10 mL/min(<60 kg tt): 75 mg/dan Klirens kreatinina <10 mL/min(>60 kg tt): 100 mg/dan CAPD: ne dijalizira se, <60kg tt: 75 mg/dan, >60 kg tt: 100 mg/dan HD, HDF/High flux: dijalizira se, <60 kg tt: 75 mg/dan, >60kg tt: 100 mg/dan CAV/VVHD: dijalizira se, <60 kg tt: 100 mg/dan, >60 kg tt: 150 mg/dan	Nije potrebna modifikacija!

Efavirenz	Nije potrebna modifikacije doze. Ne dijalizira se.	Child-Pugh class B ili C: upotreba se ne preporučuje
Emtricitabin	Klirens kreatinina 30–50 mL/min: 200 mg svakih 48 h Klirens kreatinina 15–30 mL/min: 200 mg svakih 72 h Klirens kreatinina <15mL/min: 200 mg svakih 96 h CAPD, HD, HDF/High flux: dijalizira se, 200 mg svakih 96 h CAV/VVHD: dijalizira se, 200 mg svakih 72 h	Nije potrebna modifikacija!
Enfuvirtid	Nije potrebna modifikacije doze. Najvjerovaljnije se ne dijalizira.	Nije potrebna modifikacija!
Etravirin	Nije potrebna modifikacije doze. Najvjerovaljnije se ne dijalizira.	Nije potrebna modifikacija!
Fosamprenavir	Nije potrebna modifikacije doze. Najvjerovaljnije se ne dijalizira.	Child-Pugh score 5-6: 700 mg dva puta na dan Child-Pugh score 7-9: 700 mg dva puta na dan bez ritonavira ili 450 mg dva puta na dan sa ritonavirom Child-Pugh score 10-15: 300–350 mg dva puta na dan
Indinavir	Nije potrebna modifikacije doze. Najvjerovaljnije se ne dijalizira.	Blaga do umjerenog teška insuficijencija uzrokovana cirozom: 600mg svakih 8h
Lamivudin	Klirens kreatinina 30-50 mL/min: 150 mg/dan Klirens kreatinina 15-30 mL/min: 150 mg inicijalno, a zatim 100mg/dan Klirens kreatinina <15 mL/min: 150 mg inicijalno, a zatim 25–50mg/dan CAPD, HD, HDF/High flux, CAV/VVHD: ne dijalizira se, 150 mg inicijalno, a zatim 25–50 mg/dan	Nema podataka, oprez!
Lopinavir	Nije potrebna modifikacije doze. Najvjerovaljnije se ne dijalizira.	AUC lopinavira može biti povišen za 30%, oprez!
Nelfinavir	Nije potrebna modifikacije doze. Ne dijalizira se.	Child-Pugh class B ili C: upotreba se ne preporučuje
Nevirapin	Nije potrebna modifikacije doze. Ne dijalizira se.	Child-Pugh class B ili C: upotreba se ne preporučuje
Rilpivirin	Nije potrebna modifikacije doze. Ne dijalizira se.	Nije potrebna modifikacija!
Ritonavir	Nije potrebna modifikacije doze. Ne dijalizira se.	Nije potrebna modifikacija! Monitoring je potreban zbog mogućeg smanjena serumske koncentracije lijeka.
Raltegravir	Nije potrebna modifikacije doze. Ne dijalizira se	Nije potrebna modifikacija!
Sakvinavir	Nije potrebna modifikacije doze. Najvjerovaljnije se ne dijalizira.	Nema podataka. Oprez!

Stavudin	Klirens kreatinina 26–50 mL/min (<60 kg tt): 15 mg/dan, dva puta na dan Klirens kreatinina 26–50 mL/min (>60 kg tt): 20mg/dan, dva puta na dan Klirens kreatinina <25mL/min (<60 kg tt): 15 mg/dan Klirens kreatinina <25mL/min (>60 kg tt): 20 mg/dan CAPD, HD, HDF/High flux: dijalizira se, tt <60kg: 15 mg/dan, tt>60 kg 20 mg/dan CAV/VVHD: nije poznato da li se dijalizira, tt <60 kg: 15 mg, dva puta na dan, tt >60 kg 20 mg, dva puta na dan	Nema podataka.
Tenofovir	Klirens kreatinina 30–50 mL/min: 245 mg svakih 48 h Klirens kreatinina 10–30 mL/min: 245 mg svakih 72–96 h Klirens kreatinina <10 mL/min: 245 mg inicijalno svakih 7 dana CAPD, HD, HDF/High flux: dijalizira se, 245 mg inicijalno svakih 7 dana CAV/VVHD: dijalizira se, 245 mg svakih 72–96 h	
Tipranavir	Nije potrebna modifikacije doze. Ne dijalizira se	Child-Pugh class B ili C: upotreba se ne preporučuje
Zidovudin	Klirens kreatinina >10mL/min: 100% uobičajene doze svakih 8 h Klirens kreatinina <10mL/min: 50% uobičajene doze svakih 8 h CAPD, HD, HDF/High flux: ne dijalizira se, 50% uobičajene doze svakih 8 h poslije dijalize CAV/VVHD: ne dijalizira se, 100% uobičajene doze svakih 8 h	Nema podataka. Oprez!

Napomena : U tabelama (u Aneksu) prikazane su interakcije između ARV lijekova, kao i interakcije ARV lijekova sa drugim lijekovima. Tabele je uradila Farmakološka grupe za HIV Univerziteta u Liverpulu i u njima se daju preporuke za istovremenu upotrebu dva lijeka koje upozoravaju na postojanje ili odsustvo klinički značajne interakcije, te u skladu sa tim savjetuju izbjegavanje istovremene upotrebe datih lijekova. Istovremena upotreba je dozvoljena uz monitoring, promjenu doze, vremena aplikacije ili istovremena upotreba se preporučuje budući da ne postoje klinički značajne interakcije.

Za specifične preporuke o modifikaciji doze lijekova koji ulaze u klinički značajne interakcije potrebno je konsultovati drugu literaturu ili magistra farmacije.

LITERATURA:

1. Ashley Caroline, Currie Aileen. UK Renal pharmacy group. The Renal Drug Handbook. 3rd edition. Radcliffe publishing Oxford, New York. 2009.
2. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. 58th ed. UK: BMJ Publishing Group. 2009.
3. Drug interaction charts. The Liverpool HIV pharmacology group.
<http://www.hiv-druginteractions.org/InteractionCharts.aspx>
Pristupljeno 20.09.2012.
4. Hansten PD. Drug interactions. U: Koda-Kimble MA, et al, eds. Applied therapeutics: The clinical use of drugs. Vancouver: Applied Therapeutics, Inc., 1995:1-3.
5. HIVInSite. Comprehensive, up-to-date information on HIV/AIDS treatment, prevention and policy from the University of California, San Francisco.
<http://hivinsite.ucsf.edu/InSite>
Pristupljeno 15.09.2012.
6. Kakuda TN, Schöller-Gyüre M, Hoetelmans RM. Clinical perspective on antiretrovirus drug-drug interactions with the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor etravirine. Antivir Ther. 2010;15(6):817–29.
7. Lexi-Comp Online™, Adult Lexi-Drugs Online™, Hudson, Ohio: Lexi-Comp, Inc.; January 29, 2011.
<http://online.lexi.com/crlsql/servlet/crlonline>
8. Panel on Antiretrovirus Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretrovirus agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services.
<http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
Pristupljeno 15.9.2012.
9. Panel on Antiretrovirus Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretrovirus agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 29, 2008; 1-128.
<http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
Pristupljeno 7.9.2012.
10. Patel N, Abdelsayed S, Veve M, Miller CD. Predictors of clinically significant drug-drug interactions among patients treated with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-, protease inhibitor-, and raltegravir-based antiretrovirus regimens. Ann Pharmacother. 2011 Mar;45(3):317-24. Epub 2011 Mar 8.
11. Tseng A, Foisy M. Important Drug-Drug Interactions in HIV-Infected Persons on Antiretrovirus Therapy: An Update on New Interactions Between HIV and Non-HIV Drugs. Curr Infect Dis Rep. 2012 Feb;14(1):67-82.
12. WHO. HIV/AIDS treatment and care. Clinical protocols for the WHO European region. 2007.
http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/78106/E90840.pdf
Pristupljeno 15.09.2012.

7. LIJEČENJE OBOLJELIH SA KOINFEKCIJAMA

7.1. Hepatitis B virus i HIV

Hepatitis B i HIV imaju vrlo slične puteve prenošenja, ali se smatra da je hepatitis B virus oko 100 puta infektivniji od HIV-a. Iz ovih razloga, prema podacima SZO, blizu 70% osoba koje žive sa HIV-om će pokazati da imaju pozitivne markere hepatitisa, koji ukazuju na prošli ili sadašnji kontakt sa HBV-om. Sretna okolnost je da HBV ipak pokazuje manju učestalost u razvoju ciroze jetre nego hepatitis C. Naime smatra se da će 5–10% razviti hronični hepatitis, a 30% onih sa hroničnim aktivnim hepatitisom B u narednih 30 godina će preći u cirozu jetre. Kod otprilike jedne četvrtine oboljelih od ciroze doći će do dekompenzacije u toku narednih 5 godina, a nastanak karcinoma vidjeće se u 5–10%. Također, HIV može mijenjati i akutni tok HBV infekcije, sa manjom pojavom ikteričnog sindroma, i manjim procentom spontanog uklanjanja HBV iz organizma.

Postavlja se, naravno, pitanje međusobnog uticaja ova dva virusa, tj. da li i na koji način dovode do pogoršanja druge bolesti, odnosno infekcije? Dokazana je brža progresija hroničnog HBV hepatitisa prema cirozi i/ili hepatocelularnom karcinomu ukoliko se radi o HBV/HIV koinficiраним pacijentima nego ako se radi samo o HBV infekciji. U nekim kohortnim istraživanjima nađeno je da je smrtnost uslijed oštećenja jetre 2–3 puta veća kod HIV/HBV koinfekcije, nego onih sa monoinfekcijom HIV-om. Pojedinačni izvještaji navode i do 17 puta. Također, HIV može mijenjati i akutni tok HBV infekcije, sa manjom pojavom ikteričnog sindroma, i manjim procentom spontanog uklanjanja HBV iz organizma. Osobe sa koinfekcijom imaju više nivoa HBV DNA, niži procenat osobađanja od HbeAg, kao i niže serumske nivoe transaminaza.

Nasuprot tome, izgleda da prisustvo HBV ne utiče na progresiju toka HIV infekcije. Ipak su opisane i neke komplikacije jetre koje mogu dovesti do ponovnog razbuktavanja HBV infekcije. Prekid dvostruko aktivne ARV terapije ili toksičnost ARV medikamenata može uticati na liječenje HIV infekcije ako postoji koinfekcija sa HBV. To može izazvati sljedeće posljedice:

1. FTC, 3TC i TDF su lijekovi koji imaju dvostruku aktivnost i prema HIV-u i prema HBV-u. Prekid liječenja sa ovim lijekovima može dovesti do ozbiljnih hepatocelularnih oštećenja, što opet dovodi do reaktiviranja HBV-a.
2. Entekavir ima i dejstvo na HIV (mada znatno manje od TDF), ali njegova upotreba za liječenje HBV, bez ART-a kod osoba sa koinfekcijom sa HIV-om, može dovesti do selekcije mutacija M184V, koju dijeli sa FTC i 3TC. Zato se Entekavir smije koristiti samo uz puni ARV režim liječenja kod HIV/HBV koinfekcije.
3. 3TC rezistencija se razvija nakon 4 godine kod 90% osoba koje primaju 3TC kao jedini lijek za HBV infekciju.

Dijagnoza HBV/HIV koinfekcije

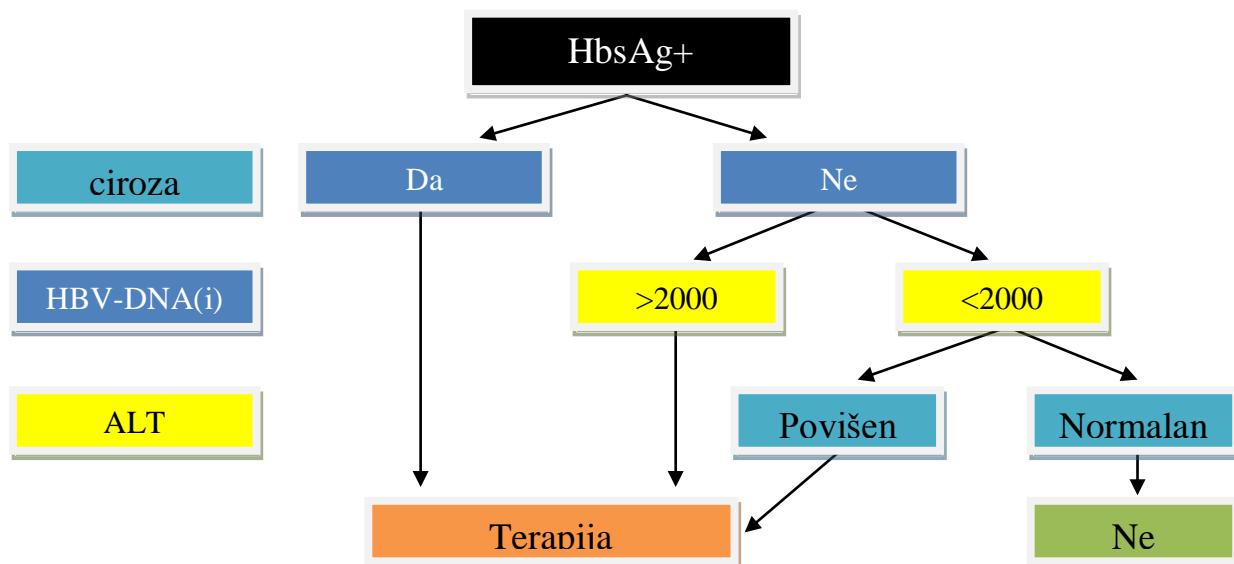
Pravilo je da se sve HIV pozitivne osobe testiraju na prisustvo HbsAg. Ako su HbsAg negativni, trebalo bi u sljedećem koraku testirati na prisustvo HbcAb i HbsAb da bismo mogli procijeniti kontrolu ranije infekcije ili vakcinaciju. S obzirom da HBV DNA može ostati neograničeno dugo u organizmu, ukoliko postoji prisustvo HbcAb, može doći do reaktivacije virusa, čak i pored prisustva HbsAb ukoliko se razvije ozbiljnija imunosupresija uslijed prisustva HIV-a. Šta može izazvati izolovana HBcAb, čak i u odsustvu HBsAg ili HbsAb:

1. Okultnu viremiju: HBV viremija može se dokazati kod 4–88% osoba koje su HbcAb pozitivne. Klinički značaj ove okultne viremije nije poznat, ali ipak moramo uzeti u obzir da čak i niska viremija može dovesti do oštećenja jetre i nastanka oboljenja jetre. Iz ovoga razloga neki eksperti smatraju da i ove pacijente treba tretirati kao pacijente sa hroničnom HBV infekcijom.
2. Slabi HbsAb odgovor: Gubitak antitijela može se javiti vremenom, a posebno ako pacijent ima oslabljeni imuni sistem. Međutim, ovi pacijenti mogu odgovoriti pozitivno na buster vakcinvu, mada u malom procentu (7–16%) što ukazuje na to da treba završiti kompletну vakcinaciju sa tri doze.
3. Lažno pozitivni HBcAb: Osobe koje ne odgovore na buster HB vakcinaciju mogu imati lažno pozitivan HbcAb test ili mogu imati oštećen imuni odgovor. Preporučuje se kompletna vakcinacija.

Preporučuje se također da se osobe testiraju na HCV i HAV te ako je indicirano, vakcinišu za hepatitis A virus.

Napomena: Sve tabele i slike u ovom poglavljiju preuzete su iz "EACS Guidelines", version 6.1, Novembar 2012)

Algoritam 1. Procjena terapijskih indikacija za HBV infekciju kod HIV pozitivnih osoba



ⁱ = IJ/ml

Napomena: Kod pacijenata sa značajnom hroničnom fibrozom jetre (F2 – F3), HBV liječenje se može razmatrati čak i kada je serumski HBV/ DNA ispod 2000 IJ/ml, a jetrini enzimi nisu povиšeni.

Liječenje HBV/HIV koinfekcije

Sve osobe sa HIV/HBV koinfekcijom treba savjetovati da provode higijensko-dijetetski režim, uz strogu zabranu alkohola. Kod osoba sa HIV/HBV koinfekcijom treba se primijeniti puni HAART, ali u liječenju se moraju primijeniti najmanje dva lijeka koja djeluju i na HBV.

Lijekovi koji imaju potencijal da djeluju na oba virusa su FTC 3TC i TDF. HIV pozitivne osobe sa HBV infekcijom koja zahtijeva liječenje morale bi otpočeti sa ART liječenjem koje sadrži HBV aktivne nukleozidne/nukleotidne analoge bez obzira na broj CD4 ćelija. To može biti ARV liječenje koje uključuje:

- TDF + 3TC + EFZ **ili**
- TDF + FTC + EFZ

Za osobe kod kojih se tenofovir ne može davati uslijed renalne insuficijencije ili neke druge netolerancije može se primijeniti Entekavir (kao druga linija režima) uz prilagođavanje doze renalnoj funkciji, mada je njegovo dejstvo na HIV slabije.

SZO kao drugu liniju preporučuje ZDV + TDF + 3TC (ili FTC) + ATV/r ili LPV/r.

Kod primjene ART-a često se primjećuje povećanje serumskih transaminaza, koje može biti rezultat hepatotoksičnog djelovanja lijekova, prirodnog toka hepatitis-a, ali i imunog rekonstitutivnog upalnog odgovora (IRUO, eng. IRIS). Kakav je praktični značaj ovog povećanja ne zna se sa sigurnošću jer i sa nastavljanjem terapije može doći do poboljšanja toka bolesti i smanjenja transaminaza.

Ipak, neki autori preporučuju da se prekine liječenje sa ovim ARV lijekovima ako se transaminaze povise (ALT) za 5–10 puta iznad najviših normalnih vrijednosti. Uz sve ranije navedeno, povišenje vrijednosti transaminaza može biti i znak serokonverzije HbeAg, te se prije prekidanja ovih lijekova treba neizostavno procijeniti stanje sa HbeAg.

Koinfekcija HBV/HIV može u zavisnosti od stanja ponuditi nekoliko različitih opcija za liječenje. U svakom slučaju, potrebno je svakom oboljelom savjetovati higijensko-dijetetski režim (nekorištenje alkohola, dijeta, mirovanje, pošteda od težih fizičkih napora), te pažljivo ispitati stanje sa obje infekcije (anamneza, klinički pregled, broj CD4 ćelija i *viral load*, hepatitis markere, te ukoliko je indicirano i biopsija jetre). Ukoliko ljekar zaključi da je potrebno liječiti oboljenje/a, mogu postojati različite mogućnosti.

HIV infekcija iziskuje liječenje, ali nije potrebno tretirati infekciju sa HBV.

Liječenje treba započeti TDF u kombinaciji sa FTC ili 3TC, kao osnovnim izborom NRTI (ukoliko TDF nije raspoloživ, treba se dati drugi lijek iz ove grupe sa sličnim dejstvom na HBV, da se ne bi pojavila rezistencija, u ovom slučaju upotreba 3TC je obavezna). U kombinaciji se mogu upotrijebiti sa EFV.

Potrebno je liječiti obje infekcije.

Liječenje je u biti isto kao gore navedeno; HBV infekcija iziskuje liječenje, a isto nije potrebno za HIV.

Ukoliko je kod oboljelog broj CD4 $>500/\text{mm}^3$ i nema znakova OI te liječimo samo HBV infekciju, upotrebljava se pegilirani alfa inetrferon. Ukoliko iz nekih razloga trebamo dodati u terapiji 3TC, može se upotrijebiti samo u sklopu kompletног ARV liječenja, kako je gore navedeno.

Sve HIV pozitivne osobe koje su HbsAg ili HbsAb negativne, ili nemaju okultnu viremiju trebale bi se obavezno vakcinisati.

Praćenje oboljelog

Česte kontrole su neophodne kod HBV/HIV koinfekcije. Za oboljele koje su na ARV režimu sa PI, ili NNRTI, a to su praktično svi, potrebno je pratiti nivoе serumskih aminotransferaza svaki mjesec prva tri mjeseca terapije, a potom svaka tri mjeseca da bi otkrili hepatotoksičnost vezanu za lijekove. Broj CD4 ћelija treba pratiti svakih 3–6 mjeseci, a nivo HIV DNA u plazmi svakih 6–12 mjeseci.

7.2. Hepatitis C virus i HIV

Prema podacima SZO, danas u svijetu živi oko 180 miliona osoba koje su hronični nosioci HCV-a. Ova infekcija spada – kao i HIV – u krvlju prenosiva oboljenja i smatra se da je to dominirajući način transmisije. S obzirom da se ovaj način prenošenja infekcije veže i za IDU, postaje jasno zašto je koinfekcija izazvana sa ova dva uzročnika tako česta. Ako posmatramo evropsku regiju, prevalenca HCV infekcije među osobama koje žive sa HIV-om je u prosjeku 40%, ali u urbanim sredinama doseže i 50–90%. U BiH, u populaciji IDU nažalost i dalje je u visokom procentu prisutna praksa dijeljenja pribora za injektiranje među IDU. Broj osoba kod kojih je identificiran ovaj put prenošenja HIV-a pokazuje tendenciju opadanja sa 14 na 8% u BiH, ali je i dalje prisutna visoka prevalenca HCV-a. Poslednja istraživanja rizičnih popnašanja među IDU, koje je proveo UNICEF, pokazuju prevalencu HCV infekcije unutar ove populacije u urbanim sredinama koja se kreće od 19% do 46%. Ovo je zabrinjavajući podatak ako uzmememo u obzir činjenicu da su studije dugotrajnog praćenja osoba sa hroničnim hepatitisom C pokazale da se kod 2–20% razvija ciroza jetre unutar 20 godina. Ovaj procenat se još uvećava ukoliko je udružen sa drugim faktorima rizika kao što su alkoholizam ili HIV infekcija ili ubrizgavanje droga, a uvećava se i sa starošeu osobe. U metaanalizama se pokazalo da se u slučaju koinfekcije sa HIV-om ovaj rizik razvijanja ciroze utrostručava, a dalje raste obrnuto proporcionalno broju CD4 ћelija. Uzimajući u obzir ranije pomenutu činjenicu da većina ARV ima i hepatotoksično dejstvo, to dodatno usložnjava liječenje HIV infekcije i doprinosi slabijim efektima ovih lijekova. Prognoza za ovu koinfekciju je znatno lošija u odnosu na sve druge i povezana je sa većom smrtnošću i rizikom napredovanja HCV oštećenja jetre kod osoba koje su HIV pozitivne. Slično kao i za HBV, osobe koje žive sa HIV-om imaju povećanu smrtnost i brži tok progresije HCV oboljenja jetre, ali kakav je uticaj HCV, i da li ga ima, na HIV infekciju još nije utvrđeno. Velika opservacijska kohortna studija o toksičnosti specifičnih ART režima nije pokazala znatne razlike, mada se uvjek mora voditi računa o interakcijama. Tako npr. ribavirin ima važne farmakološke interakcije sa ABC, AZT, ATV, d4t i ddI koji povećavaju toksičnost ako se koriste istovremeno. Mnoge druge studije su pokazale da je održivi virusološki odgovor na HCV terapiju znatno niži ako je osoba koinficirana virusom HIV, nego ako se radi o monoinfekciji HCV-om.

Procjena stanja

Svim osobama koje žive sa HIV-om treba napraviti test na prisustvo *HCV*-a. Ako je test negativan, treba ga ponavljati barem jednom godišnje. Osobama koje su seropozitivne na *HCV* treba obavezno uraditi *HCV RNA* kvalitativno i kvantitativno da bi se utvrdilo postojanje akutne infekcije.

Svakom oboljelom od *HCV/HIV* koinfekcije treba slično *HBV/HIV* koinfekciji savjetovati higijensko-dijetetski režim (nekorištenje alkohola, dijeta, mirovanje, procjena markera *HBV*, te po potrebi savjetovati i sprovesti imunizaciju na hepatitis A i B). Liječenje *HCV* infekcije, bez obzira da li se radi o samostalnom oboljenju ili koinfekciji sa HIV-om, prema strogo utvrđenim kriterijima je dostupno u BiH. Naravno, mora se provesti kompletna procjena stanja *HCV* infekcije. Pored kompletног pregleda i procjena svih laboratorijskih parametara, a naročito procjene PCR metodom *HCV RNA*, također treba uraditi i genotipizaciju. Ovo je važno ne samo radi terapije, nego i radi eventualnog liječenja. Često je neophodna biopsija jetre da bi se utvrdilo postojanje *bridging* nekroze ili portalne fiboze.

Liječenje *HCV/HIV* koinfekcije

Sve vodilje preporučuju za liječenje hepatitisa C kombinovano liječenje peginterferonom (pegilirani interferon alfa 2a ili alfa 2b) i ribavirinom. Kod pacijenata koji nisu inficirani HIV-om neke studije su pokazale da kod hepatitisa C genotipa 1, ako se ovoj terapiji doda *HCV NS3/4A* protease inhibitor boceprevir ili telaprevir oni signifikantno povećavaju procenat održivog virusoloшког odgovora (SVR). Međutim kakvo je dejstvo ovih PI u kombiniranoj terapiji koja uključuje ARV još se istražuje.

Tabela 1: Menadžment HIV/*HCV* genotip 1. koinficiраних osoba u odnosu na stepen fibroze i ishod prethodnog liječenja¹

Stepen fibroze/Ishod	Prethodno neliječeni	Pacijenti sa relapsom	Non-responderi
F0F1	Individualna odluka	Individualna odluka /trostruka terapija	odložiti
F2F3	trostruka terapija	trostruka terapija	odložiti ⁽ⁱⁱ⁾
F4	trostruka terapija	trostruka terapija	trostruka terapija

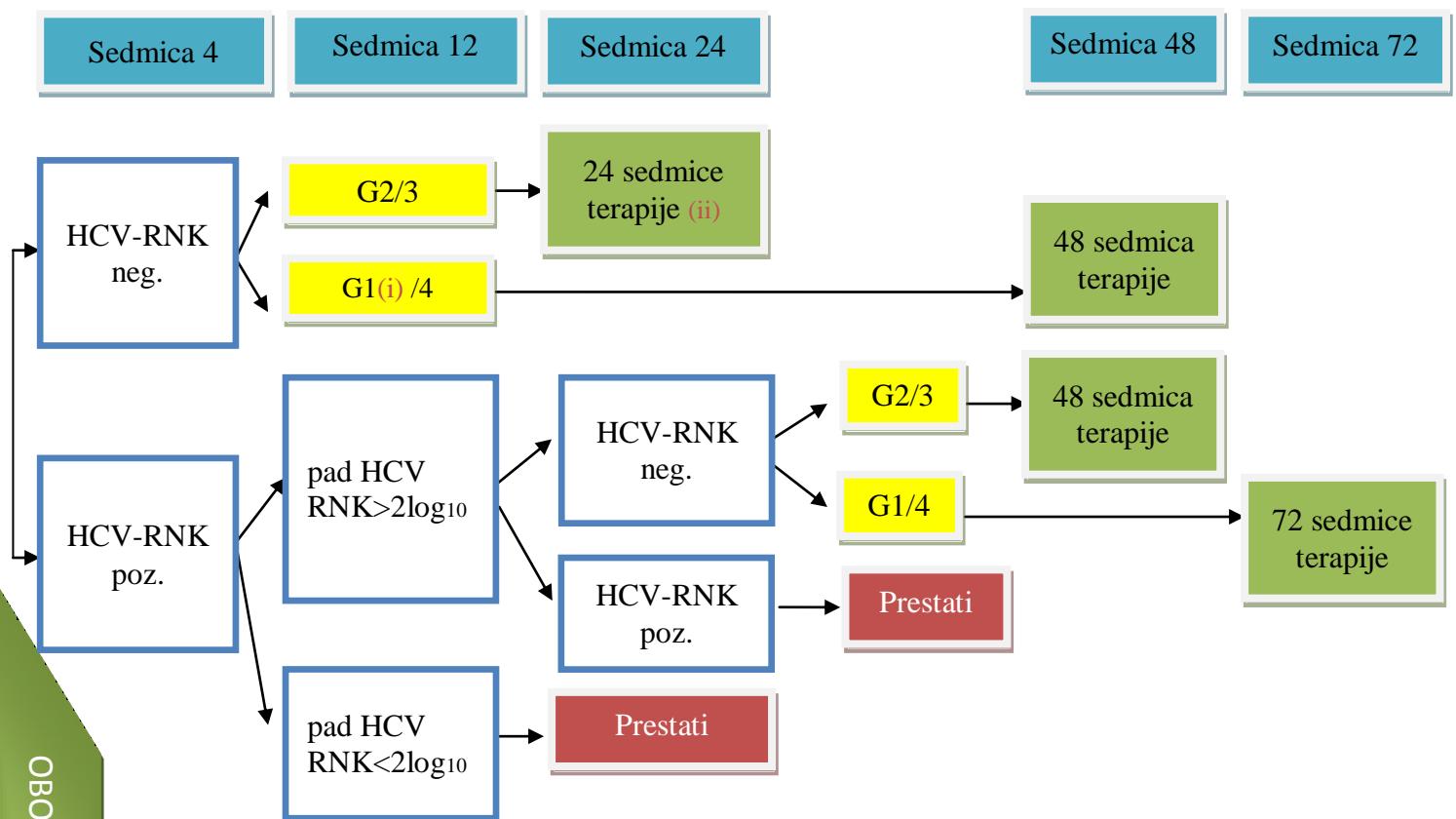
METAVIR fibrosis score : F0 = nema fibroze, F1= portalna fibroza bez septa (pregrada),

F2 = portalna fibroza, malo septa. F3 = *bridging* fibroza, F4 = ciroza

ⁱⁱ Pratiti stanje fibroze jednom godišnje, preporučuje se sa dvije verifikovane metode, te uvesti trostruku terapiju ako dođe do brze progresije

¹ Preuzeto iz "EACS Guidelines" version 6.1, November 2012, gdje je adaptirano iz Ingiliz, P., Rockstroh, J. J Liver International 2012;32(8):1194-9.

Algoritam 2. Predloženo optimalno trajanje dvostrukе terapije za HCV kod pacijenata sa koinfekcijom HIV/HCV koji nisu podesni za trostruku terapiju uključujući direktno djelovanje ARV na HCV



ⁱ = IJ/ml

(i) U slučaju kada DAA(direct acting antiviral combination therapy) terapija nije dostupna ili ne postoji velika šansa za izlečenje čak i sa dvostrukom terapijom (povoljni IL 28B virusni, niska viremija HCV i fibroza jetre koje ne napreduje)

(ii) Napomena: Kod pacijenata sa niskom inicijalnom virusnom replikacijom <600.000IJ/ml minimalnim stepenom fiboze jetre

Opća je preporuka za većinu oboljelih sa koinfekcijom liječenje HCV infekcije ako je neophodno, a ako je broj CD4 ćelija ispod $200/\text{mm}^3$ treba liječiti HIV, a odložiti liječenje HCV. Mogu se, istina, liječiti istovremeno oba oboljenja, ali se ne preporučuje zbog veće količine lijekova, te time slabije adherencije, povećane hepatotoksičnosti, te jače interakcije lijekova. Klinički eksperimenti kod oboljelih sa HCV/HIV koinfekcijom, u kojima se koristio pegilirani interferon alfa 2a ili alfa 2b skupa sa ribavirinom u toku 48 sedmica, pokazali su zadovoljavajući virusološki odgovor, koji je ovisio od genotipa virusa.

DHHS vodič iz 2012 preporučuje sljedeće:

- Sve osobe koje žive sa HIV-om trebalo bi ispitati i na prisustvo HCV, najbolje prije početka liječenja.

ART može usporiti progresiju oboljenja jetre zaštitom ili obnovom imune funkcije i smanjiti imunu aktivaciju i upalu povezanu sa HIV infekcijom. Za većinu HIV/HCV koinficiranih pacijenata, uključujući i one sa cirozom koristi ART-a prevazilaze zabrinutost zbog oštećenja jetre izazvanog lijekovima (DILI, drug-induced liver injury) te bi ART trebao biti razmotren kod svih HIV/HCV koinficiranih bez obzira na broj CD4 (**umjerena jačina preporuke na osnovu preporuke iz dobro dizajniranih nerandomiziranih eksperimenata ili opservacijskih kohortnih studija sa dugotrajnim kliničkim ishodima**).

Početna kombinacija ARV je ista kao i kod osoba koje žive sa HIV-om bez koinfekcije, ali se moraju uzeti u obzir interakcije lijekova i preklapanje toksičnosti, što treba voditi doktora u izboru ili modifikaciji liječenja.

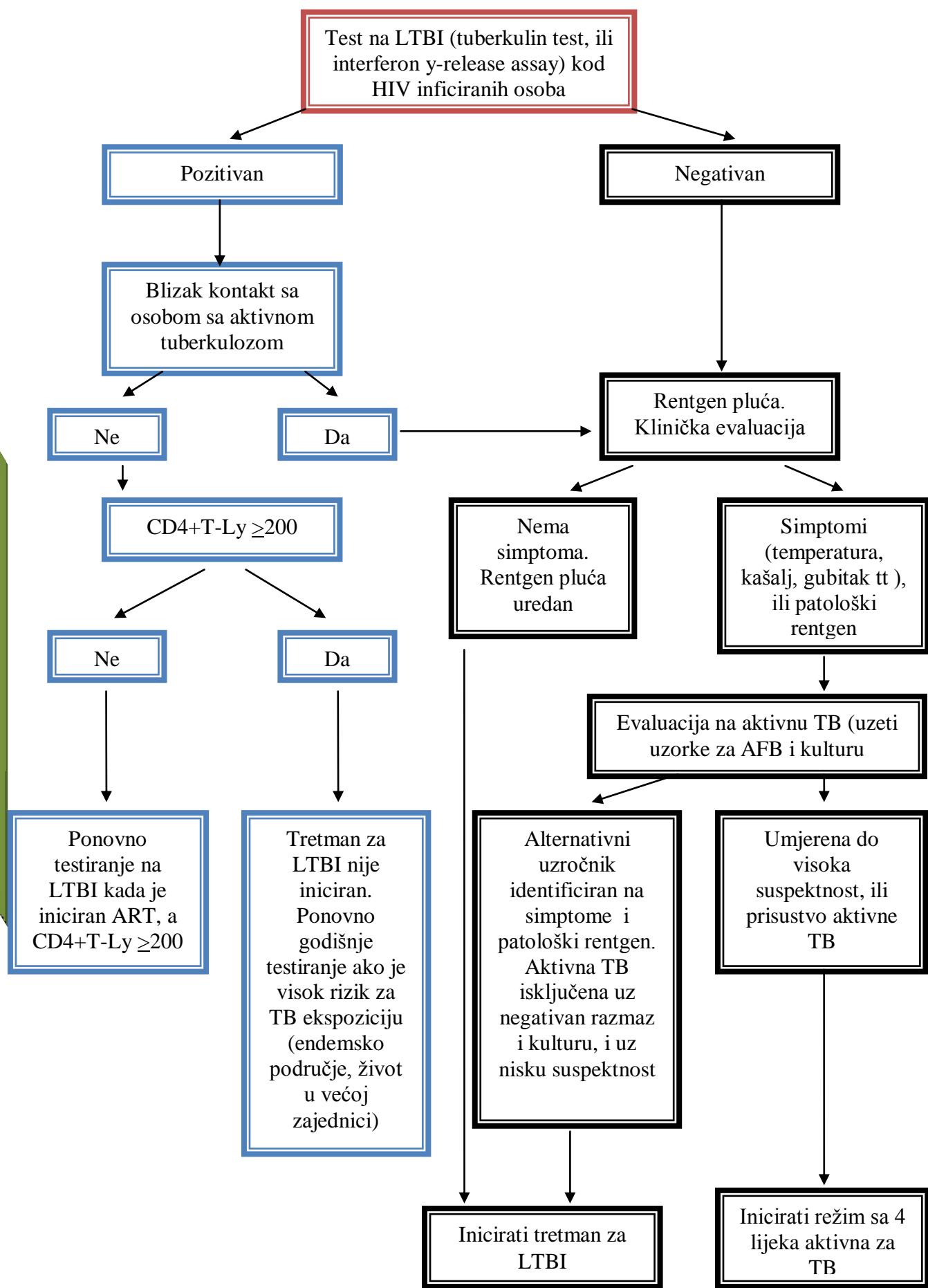
Kombinovano liječenje HIV-a i HCV-a može se komplikovati dodatno velikom količinom lijekova koje treba uzimati, interakcijom lijekova te povećanjem toksičnosti. Mada bi liječenje trebalo poduzeti kod većine HCV/HIV koinficiranih bez obzira na broj CD4 ćelija, kod *ART-naive* pacijenata sa brojem CD4 većim od $500/\text{mm}^3$, doktor može razmotriti odlaganje ART dok se ne završi liječenje HCV-a.

Kod pacijenata sa nižim brojem CD4 (npr. ispod $200/\text{mm}^3$) može biti prednost da se započne ART, a odloži liječenje HCV-a dok se ne poveća broj CD4 u toku ART-a.

7.3. Tuberkuloza i HIV

Tuberkuloza (TB) i HIV svaki za sebe, ali i skupa predstavljaju ozbiljne javnozdravstvene probleme. Sadašnja stopa incidence TB u BiH je 49/100.000 stanovnika i među višim je unutar evropskog regiona (TB Global Report 2012, za 2011). Također, kod HIV inficiranih na području BiH, TB predstavlja najčešću koinfekciju. HIV infekcija može znatno uticati na progresiju TB i dovesti također do prelaska iz latentnog u oblik aktivne TB. Poznata je, naime, činjenica da ako neka osoba ima latentni oblik TB (LTBI), onda je rizik da oboli od aktivnog oblika do kraja života između 5–10%. Slika je znatno izmijenjena ako se radi o koinfekciji sa HIV-om, jer u tom slučaju rizik da TB pređe iz latentnog u aktivni oblik u toku samo **jedne godine** je 10%. Naravno kako HIV utiče na progresiju TB, dešava se i obratno, da TB može dovesti do brže progresije HIVa, povećanje viral loada i dr.

ŠEMA ZA DIJAGNOSTICIRANJE TUBERKULOZE



SZO je proklamovala strategiju "Tri 'I' " za kontrolu TB:

1. IZONIAZID prevencija (IPT) gdje je indicirana,
2. Jačanje napora u cilju otkrivanja aktivne TB (eng. intensified case finding – ICF)
3. Kontrola TB infekcije (IC).

Tri "I" bi trebali biti dio HIV njege i liječenja u cilju jačanja ART-a.

Ono što je važno naglasiti odmah na početku je da se liječenje aktivne TB provodi na istim principima bez obzira da li se radi o koinfekciji sa HIV-om ili ne.

Druga nesporna činjenica je da se kod svih oboljelih od aktivne TB, a koji su uz to inficirani sa HIV-om, liječenje TB provodi obavezno po principima direktno kontrolisanog kratkotrajanog liječenja (DOTS). DOTS se preporučuje za cijelo vrijeme liječenja TB, a najmanje u početnoj fazi. Ključno pitanje koje je stalno prisutno u brojnim raspravama je kada je optimalno vrijeme za uključivanje ARV terapije kod oboljelih od TB sa HIV koinfekcijom. Nažalost, odgovor ostaje kao i ranije da to nije poznato.

Preporuke su da se liječenje HIV infekcije odloži ako je to ikako moguće za 2–8 sedmica od početka liječenja TB. Neki autori vrijeme odlaganja određuju u odnosu na broj CD4 ćelija/mm³. Odlaganje je poželjno jer u prvom redu smanjuje rizik nastanka IRIS-a, a sa druge strane olakšava liječenje i adherenciju oboljelog, izbjegava interakcije antiretrovirusnih lijekova i antituberkulotika te izbjegava pojačanu toksičnost lijekova, uključujući hepatotoksičnost i neuropatijske karakteristike obje grupe.

Procjena stanja

Svaku HIV-om inficiranu osobu treba obavezno ispitati na TB, čak i ako nemamo jasne anamnističke podatke (kontakt sa TB inficiranim, respiratorna simptomatologija i sl.). Važno je ustanoviti ako je osoba inficirana sa *Mycobacterium tuberculosis* da li se radi o aktivnoj ili latentnoj TB. Kod TB/HIV koinfekcije ponovo se etablira tuberkulinski kožni test (TKT), ili ukoliko postoji mogućnost, treba uraditi *interferon gama release assay* (IGRA). Ako se otkrije da osoba ima latentnu TB (koja nije ranije liječena, a ispitivanjem se utvrđuje da se ne radi o aktivnoj TB), koju možemo definirati tako da je TKT ≥ 5 mm induracije ili postoji pozitivna reakcija u IGRA testu, treba početi davati izoniazid u toku 6 mjeseci (dužina trajanja hemoprofilakse je 6 mjeseci).

Restitucija imunog sistema uslijed ARV terapije može izmijeniti sliku, tj. može biti praćena konverzijom iz negativnog u pozitivni tuberkulinski kožni test, a isto tako i ako se radi o IGRA-i. Preporučuje se da se nakon procjene stepena oporavka imunog sistema pod ART m ponovi test (TKT ili IGRA, ako su prethodno bili negativni). Najlakši način provjere ovog oporavka je praćenje broja CD4 ćelija i kada broj CD4 ćelija poraste iznad 200/mm³, treba ponoviti test ako je prethodno bio negativan.

Moguće opcije

Još jednom je važno naglasiti činjenicu da se liječenje aktivne TB provodi na istim principima bez obzira da li je osoba HIV pozitivna ili negativna.

Ako je osoba HIV pozitivna, a TB dijagnosticirana kada je već pod ARV režimom, treba pažljivo procijeniti HAART, uz mogućnost prilagođavanja doza, a naročitu pažnju posvetiti ARV lijekovima i njihovim interakcijama sa rifamycinom.

Ako osoba nije na ARV liječenju, treba što prije započeti liječenje TB, a ARV terapiju odgoditi ako je moguće za najmanje 2–8 sedmica (ukoliko je broj CD4 ćelija $>350/\text{mm}^3$, pažljivo pratiti kretanje ovog parametra i ako je moguće završiti liječenje TB, pa tek potom započeti davanje ARV lijekova). Ukoliko se radi o HIV inficiranoj osobi sa aktivnom TB koja nije bila nikada pod ARV režimom, neki autori se rukovode brojem CD4 ćelija po sljedećoj šemi (DHSS vodič 2012):

CD4 $<50/\text{mm}^3$: Započinju sa ARV liječenjem za 2 sedmice nakon početka liječenja tuberkuloze

CD4 50–200/ mm^3 : Započinju ART nakon 2–4 sedmice.

Ako pacijenti nemaju izražene ozbiljne kliničke simptome, a imaju CD4 $>50/\text{mm}^3$, ART se može odložiti iza 2–4 sedmice od početka liječenja TB, ali bi trebalo početi ART unutar 8–12 sedmica od početka liječenja tuberkuloze.

CD4 $>350/\text{mm}^3$: Započinju ART nakon 8–24 sedmice ili nakon završetka liječenja TB, opet prema procjeni kliničara.

Ili po shemi EACS guidelines ver.6.1 od Novembra 2012 :

Tabela 2: Vrijeme početka liječenja u odnosu na broj CD4 ćelija

Broj CD4 / μL	Kada započeti ART
< 100	Što ranije, a idealno unutar 2 sedmice ⁽ⁱ⁾
100–350	Što ranije, ali je moguće sačekati da se završe prva dva mjeseca ATL, posebno ako postoje poteškoće sa interakcijama lijekova, adherencije i toksičnosti
> 350	Inicirati ART prema preporuci SZO, ali konačna odluka je prepuštena ordinirajućem liječniku

⁽ⁱ⁾ Budite svjesni da se IRIS može pojaviti kod pacijenata zbog injiciranja ART-a, čiji je nivo CD4 ćelija nizak na početku liječenja. Liječenje IRIS-a kortikostreoidima se razmatra kao opcija u nekim slučajevima

Sve HIV-om inficirane trudnice sa aktivnom TB trebale bi započeti ART što je ranije moguće, ne samo zbog zdravlja majke nego i sprečavanja prenošenja HIV-a sa majke na dijete (**jaka preporuka, ali bazirana samo na mišljenju stručnjaka**).

Kod HIV inficiranih osoba sa dokumentovanom *multi-drug* rezistencijom (MDR) ili ekstenzivnom *drug* rezistencijom (XDR), ART bi trebalo početi 2–4 sedmice od utvrđivanja TB rezistentne na lijekove i započinjanja druge linije liječenja TB.

Usprkos farmakokinetskim interakcijama, Rifamycin (Rifampyn ili Rifabutin) treba biti sastavni dio liječenja aktivne TB kod pacijenata koji su na ART-u, a doziranje treba prilagoditi ako je potrebno.

Rifabutin je preferirani Rifamycin ako je pacijent na ART režimu sa PI.

Istovremena primjena PI i Rifamina se ne preporučuje.

Rifapentin se ne preporučuje za liječenje latentne ili aktivne TB kod pacijenata koji su na ART, jer nema dovoljno podataka iz relevantnih kliničkih studija o sadejstvu sa ARV lijekovima.

Preferirani režim ART kod ART naivnih pacijenata je:

TDF/FTC/EFV

Doza EFV se može prilagoditi, ako je to potrebno.

Alternativni režim:

TDF/FTC/PI/r

Ako se koriste inhibitori proteaze bustirani ritonavirom, treba koristiti rifabutin umjesto rifampicina.

IRIS se može pojaviti nakon započinjanja ART-a, pa se u tom slučaju liječenje TB i ART ne prekidaju nego se istovremeno tretira IRIS (**jaka preporuka slab nivo dokaza – ekspertno mišljenje**)

Aktivna TB se liječi prema standardnim vodiljama, tj. kratkotrajnim režimom koji se sastoji iz davanja rifampina (RIF) ili rifabutina (RFB) sa izoniazidom (INH), pyrazinamidom (PZA) i ethambutolom (EBM) koji se daju u toku dva mjeseca, a potom nastavlja izoniazid sa rifamycinima (rifampin ili sl.) još 4–7 mjeseci. Ako HIV inficirana osoba ima broj CD4 ćelija manji od $100/\text{mm}^3$ preporučuje se – bez obzira na sve – najmanje tri sedmice liječenja rifamycinom (ako se daje kraće, izaziva u visokom procentu rezistenciju na rifamycin) Uprkos neželjenim interakcijama lijekova, rifamycin treba svakako uključiti u terapiju aktivne TB kod HIV inficiranih osoba, uz prilagođavanje doze ako je potrebno.

DOTS je **obavezан** u liječenju aktivne TB kod HIV inficiranih osoba.

Na šta treba obratiti pažnju?

Liječenje aktivne TB kod HIV inficiranih osoba uključuje rifamycin najmanje 3 puta sedmično ako je broj CD4 $<100/\text{mm}^3$, odnosno najmanje dva puta sedmično ako je iznad $100/\text{mm}^3$. Gdje god je to moguće, odnosno gdje je raspoloživ, preporučuje se rifabutin kao lijek izbora među rifamycinima.

Rifapentin koji se daje jednom sedmično ne preporučuje se u liječenju TB/HIV koinfekcije.

Skoro svi ARV lijekovi mogu djelovati hepatotoksično. INH, RIF i PZA mogu također uzrokovati lijekovima izazvani hepatitis. Ovo treba imati na umu, ali su oni bez obzira na to nezaobilazni u primjeni, čak i ako postoji znaci oboljenja jetre ili i uz primjenu drugih hepatotoksičnih lijekova. Naravno, brižljivo praćenje laboratorijskih parametara kao što su serumske aminotransferaze, bilirubin ili alkalna fosfataza je također neophodno.

Još jedna činjenica otežava položaj kliničara u odnosu na liječenje aktivne TB kao koinfekcije sa HIV-om. Rifamycini, neophodni u liječenju TB predstavljaju snažne induktore jetrinog citohroma P-450 i UGT1A1 enzima. Podsticanje enzima jetre dovodi do smanjenja dejstva proteaza inhibitora bustiranih ili ne-RTV, što može rezultirati njihovim neuspjehom u liječenju HIV infekcije. Sve otežava činjenica da i uzimanje NNRTI prve linije režima (EFV ili NVP) uz rifamicyne dovodi do variranja njihovog nivoa u plazmi i općenito do smanjenja dejstva NNRTI. Ipak, noviji klinički podaci ukazuju da se postižu zadovoljavajući imunološki i virusološki odgovori uz primjenu standardnih doza NNRTI u kombinaciji sa rifamycinima (rifampin). Neki autori čak preporučuju povišenje doze EFV ako osoba ima preko 60 kg tjelesne težine.

U svakom slučaju, liječenje koinfekcije TB/HIV treba obavezno uključiti kliničara sa većim iskustvom u primjeni ARV terapije.

Kod liječenja aktivne TB, u HIV inficiranih osoba može da se pojavi sa ili bez ART-a ali u daleko većem procentu uz primjenu ART-a, dobro poznati IRIS. Ovaj sindrom se ispoljava povišenom temperaturom, groznicom, uvećanjem limfnih čvorova, pojavom plućnih infiltrata ili izljeva. IRIS može znatno doprinijeti pojavi veće smrtnosti kod HIV inficiranih na ART u toku prve godine liječenja. Mnogo veća vjerovatnoća za pojavu IRIS-a su broj CD4 ćelija manji od $50/\text{mm}^3$, teži oblici TB i ako započnemo liječenje sa ARV lijekovima manje od 30 dana od početka liječenja TB. Zato se preporučuje, kada god je to moguće, odgoditi početak liječenja sa ART za 2–8 sedmica od početka liječenja aktivne TB, jer to može smanjiti učestalost pojave i težinu kliničke slike IRIS-a.

Ukoliko se IRIS ipak javi u blažoj ili srednje teškoj formi, potrebno je nastaviti i ART i liječenje TB uz dodavanje režimu nesteroidnih antiupalnih lijekova. U teškim oblicima IRIS-a potrebne su visoke doze kortikosteroida (prednizon $1 \text{ mg}/1 \text{ kg}$ tjelesne težine u toku 1–4 sedmice).

U svakom slučaju, liječenje TB/HIV koinfekcije zbog svoje kompleksnosti, zahtijeva usku saradnju HIV i TB specijalista, stručnjaka za kliničku farmakologiju i drugih profila.

7.4 Da li se može HIV infekcija izlječiti?

HIV infekcija se liječi, ali se ne može izlječiti. Ovo je, nažalost, i danas istina. Prethodna rečenica je postala mantra koju su ponavljali i ponavljaju sve osobe koje se bave HIV infekcijama. Upoređuje se često sa dijabetesom, koji se liječi cijeli život, ali se ne može izlječiti. Ipak ovakva usporedba nije primjerena, s obzirom na način liječenja HIV-a, sporedne reakcije na lijekove, farmakokinetske interreakcije lijekova i sl. Problem sa kojim se susreću osobe koje se profesionalno bave liječenjem HIV-a je da se HIV ne može eradicirati iz organizma. Istina je da danas u svijetu postoji više od 20 lijekova koji se mogu koristiti za liječenje HIV-a, ali čak i kada se viremija spusti na nivo koji se ne može detektovati, genski materijal virusa ostane u T limfocitima, i ako se oni aktiviraju, pojavi se novi ciklus razmnožavanja virusa. Zato danas izlječenje nije moguće.

Činjenica je da se u svijetu oko 8 miliona osoba nalaze na ART-u (od 15 miliona kako je to planirano do 2015. godine), te se ove osobe nalaze na skupim, potencijalno toksičnim lijekovima do kraja života. Jedna procjena kaže da će do 2015 godine države u svijetu trebati 22–24 milijarde dolara godišnje za liječenje HIV-a. No, nažalost, na svaku novu osobu koja se

uveđe u liječenje pojave se dvije novoinficirane HIV-om. Ovo dugoročno čini liječenje ove bolesti neodrživim sa ekonomskog aspekta.

Na poslednjoj, XIX AIDS konferenciji održanoj u Vašingtonu u julu 2012. godine izloženi su rezultati nekih istraživanja koja bude novu nadu. Poznato je od ranije da postoje neke osobe, mada inficirane virusom HIV-a, koje ne pokazuju znake progresije infekcije, niti se razvija AIDS. Ove osobe u literaturi se označavaju kao "HIV kontrolori" ili "elitni kontrolori", a spominju se ovdje zbog veze sa istraživanjem provedenom u Francuskoj.

Naime, 26. jula 2012. godine je Charline Bacchus, vodeći istraživač u studiji iz French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS), prezentirala je i tzv. VISCONTI (Virological and Immunological Studies in Controllers after Treatment Interruption – VISCONTI) kohortu na pomenutoj konferenciji u Washingtonu.

Viskonti analiza je uključila 12 pacijenata (od velike kohorte od 75 pacijenata) koji su započeli sa ART unutar 10 sedmica (prosječno 40 dana) nakon infekcije. Oni su ostali na ART najmanje 1 godinu (medijana 3 godine) za razliku od nekih ranijih pokušaja gdje se terapija primarne infekcije obustavljava ranije.

Istraživači su nakon ovoga proveli usporedbu karakteristika imunog sistema i distribuciju rezervoara VISCONTI pacijenata sa grupom od 8 elitnih kontrolora koji su imali nedetektibilni HIV RNA (<200 kopija/mL), a nisu bili na ART-u, u najmanje 90% testova za poslednjih 12 godina.

Rezultati koje su dobili pokazali su da pacijenti iz VISCONTI kohorte kontrolišu HIV sa *viral load* <50 kopija/mL (sa medianom 76 mjeseci) **više od 6 godina** nakon prekida terapije. Oni u stvari nisu bili elitni kontrolori, ali su pod uticajem terapije izgleda to i postali, nakon prekida terapije. Ovo može ukazivati na to da se sposobnost koju imaju rijetki "elitni kontrolori" može inducirati terapijom. Je li možda ovo put ka "funkcionalnom liječenju" – oni nisu izlječeni u doslovnom smislu, ali se ne može inducirati ponovna replikacija virusa.

Asier Saez Ciron sa Pasterovog instituta u Francuskoj, koja je bila učesnik u ovom istraživanju, iznijela je pretpostavku da 5–15% osoba mogu kontrolisati HIV infekciju i nakon prekida terapije. Koji mehanizam je "odgovoran za ovo" za sada nije poznato.

U diskusiji koja je nakon toga uslijedila, Steven Deeks sa Kalifornijskog univerziteta u San Francisku primijetio je da u CASCADE kohorti 5% osoba koje su rano započele terapiju, ali su je prekinula izgleda da mogu kontrolirati HIV infekciju, što je 5 puta više od očekivanog broja "elitnih kontrolora". Naravno, potrebna su još mnoga dodatna istraživanja i potvrde, ali nuda postoji.

Isti dan je Daniel Kuritzkes izložio svoja zapažanja.

Njegova grupa je proučavala prisustvo HIV-a kod dva HIV-om inficirana muškarca koji su podvrgnuti alogenoj transplantaciji matičnih ćelija zbog limfoma.

Od ranije je poznat slučaj tzv. berlinskog pacijenta, Timothy Ray Browna (koji je u stvari Amerikanac), koji je imao HIV infekciju i leukemiju. Prije nego je bio podvrgnut transplantaciji, njegov je doktor našao pogodnog donora koji je na sreću bio i HIV rezistentan, tj. njegove ćelije nisu imale ključni receptor za HIV na svojoj površini – CCR5. Ovakve osobe su izuzetno rijetke. Nakon transplantacije, pacijent je bio izlječen od leukemije, ali i HIV-a. Iako je pacijent imao ozbiljne komplikacije od liječenja koje ne bi bile prihvatljive za većinu drugih osoba, ovaj slučaj je pokazao da je izlječenje HIV infekcije ipak moguće.

Ali, u slučaju pomenuta dva pacijenta koje je istraživala Danielova grupa i koji su bili podvrgnuti transplantaciji matičnih ćelija, donori nisu bili genetski rezistentni na HIV, naime bili su CCR5+. Ovi pacijenti su dobivali umjerenu hemoterapiju, što im je omogućilo da ostanu

na ART režimu i u toku pripremnog perioda. Neposredno nakon terapije HIV je i dalje bio prisutan, ali vremenom su ćelije donora zamijenile vlastite limfocite. Kako se ovo dešavalo, HIV DNA se u krvi pacijenata smanjivala i na kraju postala nedektibilna.

Istraživači ovo objašnjavaju time da je efikasno ARV liječenje nastavljeno u toku pripremnog perioda spriječilo da se ćelije donora zaraze HIV-om, te su one zamijenile pacijentove vlastite ćelije uspješno odstranjujući pritom virus iz limfocita.

Grupa istraživača sa Univerziteta Sjeverna Karolina, u studiji objavljenoj u "Nature" u julu 2012. godine, provela je istraživanje u kojem su grupi od 8 HIV pozitivnih osoba dali jednu dozu lijeka za tretman karcinoma kože – vorinostat (Zolinza). Lijek je doveo do brzog stvaranja HIV RNA iz latentno inficiranih ćelija. Potrebna su dalja istraživanja, ali ovo daje nadu da se HIV može "probuditi" iz latentno inficiranih ćelija i onda biti uklonjen iz organizma pod uticajem ART-a.

Do prije nekoliko godina niko se ne bi usudio govoriti ili objaviti izvještaje koji govore o mogućnosti da se HIV eradicira iz organizma zaraženog. No, očigledno 2012. godina predstavlja prekretnicu.

U toku protekle dvije godine Međunarodno AIDS društvo (eng. IAS) je ubijedilo grupu sastavljenu od vodećih istraživača u oblasti bazičnih nauka kao i kliničare da sačine Globalnu naučnu strategiju: U pravcu izlječenja HIV-a (Global Scientific Strategy Towards an HIV Cure). Strategija je objavljena na IAS konferenciji u Vašingtonu.

"Strategija je rezultat zajedničkih napora koji su dobveli do kreiranja 'Mape puta' koja će konstruktivno pokrenuti prema naprijed istraživače koji se bave liječenjem HIV-a", rekla je Françoise Barré-Sinoussi, Nobelov laureate, ko-otkroviteljica HIV-a, direktorica Odjela za regulaciju retrovirusnih istraživanja na Pasterovom institutu u Parizu i izabrana predsjednica IAS-a. Ona je skupa sa prof. dr. Steven Deeksom, profesorom medicine na Univerzitetu Kalifornija u San Francisku ujedno i kopredsjedavajuća grupe od 34 vodeća naučnika i kliničara na polju HIV-a koji su razvili Strategiju.

Globalna naučna strategija: Prema HIV izlječenju odredila je i preporučila sedam prioritetnih područja istraživanja:

1. Otkriti ćelijske i virusne mehanizme koji održavaju opstanak virusa. Ovo uključuje definisanje uloge mehanizama koji učestvuju u nastanku i održavanju latentne infekcije, kao i određivanje uloge razmnožavanja virusa i/ili homeostatske proliferacije,
2. Otkriti tkivne i ćelijske izvore opstanka virusa HIV-a kod pacijenata dugotrajno liječenih na ART-u,
3. Otkriti uzroke imune aktivacije i upale u prisutnosti ART i njihove posljedice na opstanak virusa,
4. Otkriti imune mehanizme u tijelu koji kontrolišu infekciju, ali dopuštaju opstanak virusa u tijelu,
5. Proučiti, uporediti i vrednovati eseje (pretrage) za mjerjenje opstanka infekcije (virusa),
6. Razviti i testirati lijekove ili imunološke strategije da se sa sigurnošću eliminiše latentna infekcija kod osoba na ART-u. Ovo uključuje i strategije koje bi pomogle da se ukloni latencija,
7. Razviti i testirati strategije da se ojačaju odbrambene sposobnosti organizma u cilju kontrolisanja aktivnog razmnožavanja virusa.

Rad na ovim područjima istraživanja mora, međutim, ići ruku pod ruku sa istraživanjem i razvojem vakcine za HIV, istakla je Françoise Barré-Sinoussi.

LITERATURA

1. Archin N. M. Et al.: Immediate antiviral therapy appears to restrict resting CD4+ cell HIV-1 infection without accelerating the decay of latent infection, *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*. 2012;109(24):9523-8. PMID:22645358.
2. Barré-Sinoussi Françoise & Deeks Steven, *Towards an HIV Cure, Nature*, July 18, 2012, pp. 293–294.
3. DHHS Panel. Guidelines for Use Antiretrovirus Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescent. January 29, 2008.
4. Guidelines for the Use of Antiretrovirus Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, Aidsinfo, Clinical Guidelines Portal (last updated 27.3.2012), 2012.
<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv-guidelines/0/>
5. Bacchus C. et al. (VISCONTI and ALT ANRS study groups): Distribution of the HIV reservoir in patients spontaneously controlling HIV infection after treatment interruption. XIX International AIDS Conference (AIDS 2012). Washington, DC, July 22-27, 2012. Abstract THAA0103
6. The International AIDS Society Scientific Working Group on HIV Cure. *Towards an HIV cure: A Global Scientific Strategy, Nature Reviews Immunology*. 20 July 2012. pp. 1–8 (doi: 10.1038/nri.3262)
<http://www.nature.com/nri/indeks.html>
7. The International AIDS Society Scientific Working Group on HIV Cure, *Towards an HIV Cure: A Global Scientific Strategy, Full Recommendations Report*, July 19, 2012.
<http://www.iasociety.org>
8. Gribajčević M., Vukobrat-Bijedić Z., Lačević N.: Vodič za hepatitis B i C. Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo i Institut za naučnoistraživački rad i razvoj Kliničkog centra univerziteta u Sarajevu. 2005.
9. WHO. Antiretrovirus therapy for HIV infection in adults and adolescents, Geneva, 2010.
10. The WHO's new recommendations "Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection" 2013

**ANEKS: INTERAKCIJE ANTIRETROVIRUSNIH LIJEKOVA
MEĐUSOBNO I SA DRUGIM LIJEKOVIMA**

INDEKS SIMBOLA

●/○ – lijekove ne bi trebalo aplicirati istovremeno

■/□ – potencijalna interakcija, potreban je monitoring, izmjena doze lijekova ili vremena administracije

♦/◊ - nema klinički značajne interakcije

n/a – nije primjenljivo, nije vjerovatno da se lijekovi apliciraju istovremeno

ATV – Atazanavir; **DRV** – Darunavir; **FPV** – Fosamprenavir; **IDV** – Indinavir; **LPV** – Lopinavir; **NFV** – Nelfinavir; **RTV** – Ritonavir; **SQV** – Sakvinavir; **TPV** – Tipranavir; **DLV** – Delavirdin; **EFV** – Efavirenz; **ETV** – Etravirin; **NVP** – Nevirapin; **RPV** – Rilpivirin; **ABC** – Abakavir; **ddI** – didanozin; **FTC** – Emtricitabin; **3TC** – Lamivudin; **d4T** – Stavudin; **TDF** – Tenofovir; **ZDV** – Zidovudin; **MVC** – Maraviroc; **RAL** – Raltegravir.

TABELA 2: INTERAKCIJE INHIBITORA PROTEAZE SA DRUGIM LIJEKOVIMA

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV	TPV
ANALGETICI									
Alfentanil	□	□	□	□	□	□	□	●	□
Aspirin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Buprenorfin	■	■	□	■	◆	□	■	■	■
Kodein	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Diklofenak	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Fentanil	□	□	□	■	■	□	■	●	□
Ibuprofen	◊	◊	◊	◊	◊	◊	□	◊	◊
Metadon	◆	■	■	■	■	■	■	●	■
Morfín	□	□	□	■	□	□	■	□	□
Naproksen	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Nimesulid	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Paracetamol	◆	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Petidin	□	□	□	●	□	□	■	□	■
Piroksikam	□	□	□	●	□	□	●	□	□
Tramadol	□	□	□	□	□	□	■	□	□
ANTiaritmici									
Amiodaron	■	●	●	●	●	●	●	●	●
Disopiramid	□	□	□	□	□	□	■	●	□
Flekainid	○	■	●	●	○	□	●	●	●
Lidokain	■	●	■	■	■	□	■	●	□
Meksiletin	□	□	□	□	□	□	■	□	□
Propafenon	○	■	●	●	□	□	●	●	●
Kvinidin	●	●	●	●	■	●	●	●	●
Antibiotici									
Amikacin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Amoksicilin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Azitromicin	◆	□	◊	◆	◆	◆	□	◊	◊
Ciprofloksacin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Klaritromicin	■	■	◆	◆	■	◊	■	●	■
Klavulanska kiselina	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Klindamicin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	□	◊	◊
Dapson	◆	◆	■	◆	◆	◆	◆	●	□
Ertapenem	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Eritromicin	◆	□	■	■	■	◊	■	●	□
Etambutol	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Izoniazid	◊	◊	◊	◆	◊	◊	◊	◊	◊
Meropenem	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Metronidazol	□	■	◊	◊	■	◊	■	◊	■
Moksifloksacin	■	◊	◊	◊	■	◊	◊	◊	◊
Ofloksacin	■	◊	◊	◊	■	◊	◊	◊	◊
Penicilin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Pirazinamid	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Rifabutin	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Rifampicin	●	●	●	●	●	●	■	●	●
Streptomycin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Tetraciklin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Trimetoprim/sulfametoksazol	◆	◊	◊	◆	◆	◆	◆	◊	□
ANTIKONVULZIVI									
Karbamazepin	□	■	■	■	■	●	■	■	■
Klonazepam	□	□	■	□	□	□	■	□	□
Etosuksimid	□	□	□	□	□	□	■	□	□
Gabapentin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Lamotrigin	■	◊	◊	■	■	◊	■	◊	◊
Levetiracetam	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Oksakarbazepin	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Fenobarbiton	□	●	■	■	■	●	□	■	■
Fenitoin	□	●	■	■	■	■	■	■	■
Pregabalin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Topiramat	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Valproat	□	◊	◊	■	■	□	■	◊	■
Vigabatrin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
ANTIDEPENDSIVI									
Amitriptilin	■	□	■	□	□	◆	■	●	□
Bupropion	□	□	□	□	■	■	■	□	■
Citalopram	□	□	■	■	■	■	■	■	□
Klomipramin	■	■	■	■	■	■	■	●	■
Desipramin	□	■	■	□	◆	◊	■	□	■
Doksepin	■	□	■	■	■	■	■	●	□
Fluoksetin	■	■	■	■	□	◆	■	□	■
Litijum	■	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Mirtazapin	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nefazodon	□	□	□	□	□	□	■	■	□
Nortriptilin	■	□	■	□	□	◊	■	●	□
Paroksetin	□	■	■	□	□	◆	■	□	■
Sertralini	□	■	□	□	□	□	■	□	■
Trazodon	■	■	■	■	■	■	■	●	■
Venlafaksin	□	□	■	□	□	□	□	□	□
ANTIDIJABETICI									
Glibenklamid	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Gliklazid	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Glipizid	□	□	□	□	□	□	□	□	■
Insulin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Metformin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Pioglitazon	□	□	□	□	□	□	□	□	■
Repaglinid	■	■	□	□	□	□	□	□	■
Rosiglitazon	◆	■	◊	◊	◆	◆	◊	◆	◊
Tolbutamid	□	□	□	□	□	□	□	□	■
FUNGICIDI									
Amfotericin B	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Kaspofungin	□	□	□	◊	□	◆	□	◊	□
Flukonazol	◆	◊	◊	◆	◆	◆	◆	◆	■
Flucitozin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊

Itrakonazol	■	■	■	■	■	♦	■	♦	■
Ketokonazol	■	■	♦	■	■	♦	■	♦	■
Mikonazol	□	□	+	+	□	+	□	♦	□
Posakonazol	■	□	■	□	□	□	□	□	□
Terbinafin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Vorikonazol	■	■	■	■	■	■	●	■	■
ANTIHISTAMINICI									
Astemizol	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Cetirizin	◊	◊	♦	♦	◊	♦	♦	♦	◊
Feksofenadin	□	□	□	■	□	◊	■	□	□
Loratadin	□	□	■	■	□	□	■	□	□
Prometazin	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Terfenadin	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ANTIMIGRENICI									
Dihidroergotamin	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Ergotamin	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Sumatriptan	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
ANTITROMBOTICI									
Acenokumarol	■	□	■	□	□	□	■	□	□
Klopidozel	□	□	□	□	□	□	□	□	■
Dabigatran	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Rivaroksaban	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Varfarin	■	■	■	■	■	■	●	■	■
ANTIPROTOZOICI									
Amodiakvin	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Artemisin	■	■	■	■	♦	■	■	■	■
Atokvanon	■	□	◊	■	■	◊	■	◊	□
Hlorokvin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	□	◊	◊
Halofantrin	●	●	■	●	●	●	●	●	●
Lumenfantrin	■	■	■	■	■	■	■	■	●
Meflokin	□	□	■	■	□	■	■	■	□
Pentamidin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	□	●	◊
Primakvin	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Progvanil	♦	♦	♦	♦	■	♦	■	♦	◊
Pirimetamin	◊	◊	◊	♦	◊	◊	□	◊	◊
Kvinin	■	■	■	■	■	■	■	●	□
Sulfadoksin/pirimetamin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	□	◊	□
ANTIPSIHOTICI/NEUROLEPTICI									
Hlorpromazin	□	□	□	□	□	□	□	●	□
Klozapin	□	□	■	●	□	□	■	●	□
Haloperidol	□	□	□	□	□	□	■	●	□
Olanzapin	□	□	□	□	□	□	■	□	□
Perfenazin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	■	●	◊
Pimozid	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Kvetiapin	■	□	□	□	□	□	□	□	□
Risperidon	◊	■	◊	◊	◊	◊	■	◊	◊
Sulpirid	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Tioridazin	◊	■	◊	◊	◊	◊	■	●	◊

ANTIVIROTICI									
Aciklovir	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Adefovir	◊	◊	◊	◆	◊	◆	◊	◆	◊
Amantadin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Boceprevir	■	■	■	■	■	□	■	■	■
Cidofovir	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Entekavir	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Famciklovir	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Foskarnet	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Ganciklovir	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Oseltamivir	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Ribavirin	◆	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Telaprevir	■	■	■	□	■	□	■	□	□
Rimantadin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Valaciklovir	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◆
Zanamivir	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
ANKSIOLITICI, HIPNOTICI, SEDATIVI									
Alprazolam	□	□	■	●	□	□	■	■	□
Hlordiazepoksid	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Diazepam	□	□	■	●	□	■	■	■	□
Estazolam	□	□	□	●	□	□	■	□	□
Flunitrazepam	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Flurazepam	□	□	■	●	□	□	■	■	+
Lorazepam	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Lormetazepam	□	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Midazolam tablete	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Midazolam ampule	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Oksazepam	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Temazepam	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Triazolam	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zolpidem	□	□	□	□	□	□	■	□	□
Zopiklon	□	□	□	□	□	□	□	□	□
BETA BLOKATORI									
Atenolol	■	□	◊	◊	■	◊	■	■	□
Bisoprolol	■	□	◊	◊	■	◊	■	■	□
Karvedilol	■	□	□	□	■	□	■	■	□
Metoprolol	■	■	■	◊	■	◊	■	■	●
Propranolol	■	□	◊	◊	■	◊	■	■	□
BRONHODILATATORI									
Montelukast	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Salbutamol	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Salmeterol	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Teofilin	□	□	◊	◆	□	◊	■	◊	■
BLOKATORI KALCIJUMOVIH KANALA									
Amplodipin	■	□	■	■	■	■	■	■	■
Diltiazem	■	□	■	■	■	□	■	■	■
Felodipin	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nikardipin	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Nifedipin	■	■	■	■	■	■	■	■
Nizoldipin	■	□	■	□	■	■	■	■
Verapamil	■	□	■	□	■	□	■	■
KONTRACEPTIVI/HORMONSKA SUPSTITUCIONA TERAPIJA								
Desogestrel	■	■	■	■	■	■	■	■
Drospirenon	■	■	■	■	■	■	■	■
Didrogesteron	■	■	■	■	■	■	■	■
Estradiol	□	□	□	□	□	□	□	□
Etinilestradiol	■	■	■	■	■	■	■	■
Etonogestrel	■	■	■	■	■	■	■	■
Levonorgestrel	■	■	■	■	■	■	■	■
Medroksiprogesteron IM	■	◊	◊	◊	◊	■	◊	◊
Medroksiprogesteron tablete	■	■	■	■	■	■	■	■
Noretisteron	■	■	■	■	■	■	□	■
CITOTOKSIČNI LIJEKOVI								
Bleomicin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Ciklofosfamid	□	□	□	■	□	■	□	□
Citarabin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Dakarbazin	■	□	□	■	□	◊	□	□
Docetaksel	■	■	■	■	■	◊	■	■
Doksorubicin	◊	◊	◊	◆	◊	◆	◊	◊
Etopozid	□	□	□	□	□	□	□	□
Irinotekan	■	□	□	□	■	□	□	□
Paklitaksel	■	■	□	□	□	□	□	□
Tamoksifen	■	■	■	■	■	□	■	■
Vinblastin	■	■	■	■	■	■	■	■
Vinkristin	□	□	□	■	■	■	■	□
AGENSI ZA LIJEĆENJE EREKTILNIH DISFUNKCIJA								
Sildenafil	■	■	■	■	■	■	■	●
Tadalafil	■	■	■	■	■	■	■	●
Vardenafil	■	■	■	■	■	■	■	●
AGENSI ZA LIJEĆENJE GASTROINTESTINALNIH POREMEĆAJA								
Antacidi	■	◊	◆	□	◆	+	◆	◊
Cimetidin	■	◆	■	◆	◆	◊	◆	◆
Cisaprid	●	●	●	●	●	●	●	●
Esomeprazol	●	◆	◆	□	◆	●	◆	■
Famotidin	■	◆	◊	◊	◆	◊	◆	◊
Lanzoprazol	●	◆	◆	◊	◆	■	◆	■
Loperamid	□	□	◊	◊	□	◊	■	■
Mesalazin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Omeprazol	●	◆	◆	■	◆	●	◆	■
Pantoprazol	●	◆	◆	□	◆	■	◆	■
Ranitidin	■	◆	■	◊	◆	◊	◆	■
ANTIEMETICI								
Domperidon	□	□	□	□	□	□	□	□
Dronabinol	□	□	□	□	□	□	■	□
Metoklopramid	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	+
Ondansetron	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	□

Prohlorperazin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	□	●	◊
OPŠTI ANESTETICI I MIORELAKSANSI									
Cisatrakurium	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Desfluran	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Deksmedetomidin	□	□	□	□	□	◊	□	□	□
Enfluran	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Halotan	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Izofluran	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Ketamin	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Propofol	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Rokuronijum	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Sevofluran	■	◊	◊	◊	■	◊	■	■	◊
Sufentanil	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Suksametonijum	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
BILJNI PREPARATI, VITAMINI, SUPLEMENTI									
Cijanokobalamin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Ehinacea	■	□	■	■	◆	■	■	■	□
Folna kiselina	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Bijeli luk	□	□	■	■	■	■	■	●	□
Ginko biloba	■	◆	■	■	◆	■	◆	■	◆
Sok od grejfruta	◊	◊	◆	◆	◊	◊	◊	◆	◊
Kantarion	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Valeriana	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Vitamin E	◊	◊	◆	◊	◊	◊	◊	◊	■
LIJEKOVI SA DEJSTVOM NA KARDIOVASKULARNI SISTEM									
Amilorid	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Bendroflumetiazid	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Bosentan	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Kandesartan	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Hlortalidon	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Cilazapril	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Doksazosin	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Enalapril	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Furosemid	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Indapamid	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Irbesartan	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Lacidipin	□	□	□	□	■	□	□	□	□
Lerkanidipin	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Lizinopril	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Losartan	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Olmesartan	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Perindopril	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Kvinapril	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Ramipril	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Sildenafil	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Telmisartan	□	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Trandolapril	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Valsartan	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊

IMUNOMODULATORI									
Hidroksiurea	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Interferon alfa	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Interleukin 2	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Peginterferon alfa 2-a	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
IMUNOSUPRESIVI									
Azatioprin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Ciklosporin	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Mikofenolat	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Sirolimus	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Takrolimus	■	■	■	■	■	■	■	■	■
HIPOLIPEMICI									
Atorvastatin	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Bezafibrat	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Klofibrat	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Ezetimib	□	◊	◊	◊	◆	◊	◆	◊	◊
Fenofibrat	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Omega-3 masne kiseline	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fluvastatin	◆	◊	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆
Gemfibrozil	◊	◊	◊	◊	■	◊	◊	◊	◊
Lovastatin	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Pravastatin	◆	■	◆	■	◆	■	◆	■	◆
Rosuvastatin	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Simvastatin	●	●	●	●	●	●	●	●	●
KORTIKOSTEROIDI									
Beklometazon	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Budesonid	■	■	■	□	■	□	■	■	■
Deksametazon	■	■	■	■	■	□	■	■	□
Fludrokortizon	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Flutikazon	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Hidrokortizon tablete	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Hidrokortizon mast/krema	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Megestrol acetat	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Momentazon	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nandrolon	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Oksandrolon	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Prednizolon	□	□	□	■	■	■	■	□	□
Stanazolol	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Testosteron	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Triamcinolon	■	■	■	■	■	■	■	■	■
OSTALI									
Alendronska kiselina	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alfuzosin	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Alopurinol	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Apomorfin	□	□	■	■	■	■	■	■	□
Biperiden	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Kafein	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Kalcijum	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Kolhicin	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Digoksin	■	■	□	■	■	□	■	■	■
Disulfiram	□	◊	◊	◊	■	◊	■	◊	■
Ergometrin	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Ibandronska kiselina	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Izotretinoin	□	□	□	■	□	□	■	□	□
Levodopa	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Nikorandil	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Orlistat	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Kalijum	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Pramipeksol	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Spironolakton	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Tamsulozin	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Torasemid	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Traneksamična kiselina	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Vareniciklin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

INDEKS SIMBOLA

●/○ – lijekove ne bi trebalo aplicirati istovremeno

■/□ – potencijalna interakcija, potreban je monitoring, izmjena doze lijekova ili vremena administracije

♦/◊ - nema klinički značajne interakcije

+ – ne postoje jasni podaci o tome da li će doći do interakcije pri istovremenoj upotrebi lijekova

ATV – Atazanavir; **DRV** – Darunavir; **FPV** – Fosamprenavir; **IDV** – Indinavir; **LPV** – Lopinavir; **NFV** – Nelfinavir; **RTV** – Ritonavir; **SQV** – Sakvinavir; **TPV** – Tipranavir

TABELA 3: INTERAKCIJE NRTI SA DRUGIM LIJEKOVIMA

	ABC	ddI	FTC	3TC	d4T	TDF	ZDV
ANALGETICI							
Alfentanil	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Aspirin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Buprenorfin	□	◆	◊	◆	◊	◆	◆
Kodein	□	◊	◊	◊	◊	◊	□
Diklofenak	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Fentanil	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Ibuprofen	◊	◊	◊	◊	◊	◊	■
Metadon	■	■	◊	◆	■	◆	■
Morfín	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Naproksen	◊	◊	□	□	◊	□	◆
Nimesulid	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Paracetamol	◊	◆	◊	◊	◊	◊	◆
Petidin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Piroksikam	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Tramadol	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
ANTIARITMICI							
Amiodaron	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Disopiramid	◊	◊	□	□	◊	□	◊
Flekainid	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Lidokain	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Meksiletin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Propafenon	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Kvinidin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
ANTIBIOTICI							
Amikacin	◊	◊	◊	◊	◊	■	◊
Amoksicilin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Azitromicin	◊	◆	◊	◊	◊	◊	◆
Ciprofloksacin	◊	◆	◊	◊	◊	◊	◊
Klaritromicin	◊	◊	◊	◊	◆	◊	■
Klavulanska kiselina	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Klindamicin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Dapson	◊	◆	◊	◊	◊	◊	■
Ertapenem	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Eritromicin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Etambutol	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Izoniazid	◊	◆	◊	◊	■	◊	◊
Meropenem	◊	◊	□	□	◊	□	◊
Metronidazol	□	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Moksifloksacin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Ofloksacin	◊	◊	□	□	◊	□	◊
Penicilin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Pirazinamid	◊	□	◊	◊	◊	◊	◊
Rifabutin	◊	◆	◊	◊	◆	◊	◆

Rifampicin	■	◊	◊	◆	◊	◆	■
Streptomycin	◊	◊	◊	◊	◊	■	◊
Tetraciklin	◊	■	◊	◊	◊	◊	◊
Trimetorpim/sulfametoksazol	◊	◆	□	■	■	□	■
ANTIKONVULZIVI							
Karbamazepin	□	◊	◊	◊	◊	◊	□
Klonazepam	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Etosuksimid	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Gabapentin	◊	■	□	□	◊	□	◊
Lamotrigin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Levetiracetam	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Oksakarbazepin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Fenobarbiton	■	◊	◊	◊	◊	◊	□
Fenitoin	■	◊	◊	◊	◊	◊	■
Pregabalin	◊	◊	□	□	◊	□	◊
Topiramat	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Valproat	□	◊	◊	◊	◊	◊	■
Vigabatrin	◊	◊	□	□	◊	□	◊
ANTIDEPENDSIVI							
Amitriptilin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Bupropion	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Citalopram	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Klomipramin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Desipramin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Doksepin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Fluoksetin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Litijum	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Mirtazapin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Nefazodon	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Nortriptilin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Paroksetin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Sertralin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Trazodon	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Venlafaksin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
ANTIDIJABETICI							
Glibenklamid	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Gliklazid	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Glipizid	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Insulin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Metformin	◊	◊	□	□	◊	□	◊
Pioglitazon	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Repaglinid	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Rosiglitazon	◊	◊	◊	◊	◊	◊	□
Tolbutamid	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
FUNGICIDI							
Amfotericin B	◊	□	□	□	□	■	■
Kaspofungin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Flukonazol	◊	◆	◊	◊	◆	◊	■
Flucitozin	◊	□	□	□	□	□	■

Itrakonazol	◊	♦	◊	◊	◊	◊	◊
Ketokonazol	◊	♦	◊	◊	◊	◊	◊
Mikonazol	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Posakonazol	□	◊	◊	◊	◊	◊	□
Terbinafin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Vorikonazol	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
ANTIHISTAMINICI							
Astemizol	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Cetirizin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Feksofenadin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Loratadin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Prometazin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Terfenadin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
ANTIMIGRENICI							
Dihidroergotamin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Ergotamin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Sumatriptan	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
ANTITROMBOTICI							
Acenokumarol	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Klopidozrel	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Dabigatran	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Rivaroksaban	◊	◊	□	□	◊	□	◊
Varfarin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
ANTIPROTOZOICI							
Amodiakvin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Artemisin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Atokvanon	◊	◊	◊	◊	◊	◊	♦
Hlorokvin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Halofantrin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Lumenfantrin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Meflokin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Pentamidin	◊	■	■	■	■	■	■
Primakvin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Progvanil	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Pirimetamin	◊	■	■	■	♦	♦	■
Kvinin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Sulfadoksin/pirimetamin	◊	◊	■	■	◊	♦	◊
ANTIPSIHOTICI/NEUROLEPTICI							
Hlorpromazin	◊	■	◊	◊	◊	◊	◊
Klozapin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Haloperidol	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Olanzapin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Perfenazin	◊	■	◊	◊	◊	◊	◊
Pimozid	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Kvetiapin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Risperidon	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Sulpirid	◊	■	◊	◊	◊	◊	◊
Tioridazin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊

ANTIVIROTICI							
Aciklovir	◊	◊	◊	◊	◊	■	◆
Adefovir	◊	◆	◊	◆	◊	●	◊
Amantadin	◊	◊	■	■	◊	◆	◊
Boceprevir	◊	◊	◊	◊	◊	◆	■
Cidofovirus	◊	■	□	□	□	■	■
Entekavir	◊	◊	◊	◆	◊	◆	◊
Famciklovir	◊	◊	◆	◊	◊	□	◆
Foskarnet	◊	◆	□	□	◆	■	◆
Ganciklovir	□	■	□	□	◆	■	■
Oseltamivir	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Ribavirin	■	●	◊	■	■	◆	●
Telaprevir	◊	◊	◊	◊	◊	■	■
Rimantadin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Valaciclovir	◊	◊	◊	◊	◊	■	◊
Zanamivir	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
ANKSIOLITICI, HIPNOTICI, SEDATIVI							
Alprazolam	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Hlordiazepoksid	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Diazepam	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Estazolam	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Flunitrazepam	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Flurazepam	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Lorazepam	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Lormetazepam	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Midazolam tablete	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Midazolam ampule	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Oksazepam	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◆
Temazepam	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Triazolam	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Zolpidem	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Zopiklon	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
BETA BLOKATORI							
Atenolol	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Bisoprolol	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Karvedilol	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Metoprolol	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Propranolol	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
BRONHODILATATORI							
Montelukast	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Salbutamol	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Salmeterol	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Teofilin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
BLOKATORI KALCIJUMOVIH KANALA							
Amplodipin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Diltiazem	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Felodipin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Nikardipin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊

Nifedipin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Nizoldipin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Verapamil	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
KONTRACEPTIVI/HORMONSKA SUPSTITUCIONA TERAPIJA							
Dezogestrel	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Drospirenon	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Didrogesteron	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Estradiol	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Etinilestradiol	◊	◊	◊	◊	◊	◆	◆
Etonogestrel	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Levonorgestrel	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Medroksiprogesteron IM	◊	◊	◊	◆	◊	◊	◆
Medroksiprogesteron tablete	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Noretisteron	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
CITOTOKSIČNI LIJEKOVI							
Bleomicin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Ciklofosfamid	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Citarabin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Dakarbazin	◊	◊	◊	◊	◊	■	◊
Docetaksel	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Doksorubicin	◊	◆	◆	◆	■	◆	■
Etopozid	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Irinotekan	◆	◊	◊	◊	◊	◊	■
Paklitaksel	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Tamoksifen	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Vinblastin	◊	■	◆	◆	■	◆	■
Vinkristin	◊	■	◆	◆	■	◆	■
AGENSI ZA LIJEĆENJE EREKTILNIH DISFUNKCIJA							
Sildenafil	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Tadalafil	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Vardenafil	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
ANTIEMETICI							
Domperidon	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Dronabinol	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Metoklopramid	◊	◆	◊	◊	◊	◊	◊
Ondansetron	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Prohlorperazin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
OPŠTI ANESTETICI I MIORELAKSANSI							
Cisatrakurium	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Desfluran	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Deksmedetomidin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Enfluran	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Halotan	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Izofluran	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Ketamin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Propofol	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Rokuronijum	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Sevofluran	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Sufentanil	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊

Suksametonijum	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
BILJNI PREPARATI, VITAMINI, SUPLEMENTI							
Cijanokobalamin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Ehinacea	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Folna kiselina	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Bijeli luk	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Ginko biloba	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Sok od grejfruta	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Kantarion	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Valeriana	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Vitamin E	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
LIJEKOVI SA DEJSTVOM NA KARDIOVASKULARNI SISTEM							
Amilorid	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Bendroflumetiazid	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Bosentan	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Kandesartan	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Hlortalidon	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Cilazapril	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Doksazosin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Enalapril	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Furosemid	◊	◊	□	□	◊	□	◊
Indapamid	◊	◊	□	□	◊	□	◊
Irbesartan	□	◊	◊	◊	◊	◊	□
Lacidipin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Lerkanidipin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Lizinopril	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Losartan	□	◊	◊	◊	◊	◊	□
Olmesartan	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Perindopril	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Kvinapril	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Ramipril	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Sildenafil	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Telmisartan	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Trandolapril	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Valsartan	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
IMUNOMODULATORI							
Hidroksiurea	◊	●	◊	◊	●	◊	◊
Interferon alfa	□	□	□	■	■	□	■
Interleukin 2	◊	□	□	□	□	■	□
Peginterferon alfa 2-a	■	■	■	■	■	■	●
IMUNOSUPRESIVI							
Azatioprin	◊	□	◊	◊	◊	◊	◊
Ciklosporin	◊	◊	◊	◊	◊	□	◊
Mikofenolat	■	◊	◊	◊	◊	□	■
Sirolimus	◊	◊	◊	◊	◊	□	◊
Takrolimus	◊	◊	□	□	◊	■	◊
HIPOLIPEMICI							
Atorvastatin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Bezafibrat	◊	◊	□	□	◊	□	◊

Klofibrat	◊	◊	□	□	◊	□	◊
Ezetimib	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Fenofibrat	◊	◊	□	□	◊	□	◊
Omega-3 masne kiseline	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Fluvastatin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Gemfibrozil	□	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Lovastatin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Pravastatin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Rosuvastatin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Simvastatin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
KORTIKOSTEROIDI							
Beklometazon	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Budesonid	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Deksametazon	◊	■	◊	◊	◊	◊	◊
Fludrokortizon	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Flutikazon	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Hidrokortizon tablete	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Hidrokortizon mast/krema	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Megestrol acetat	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◆
Momentazon	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Nandrolon	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Oksandrolon	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Prednizolon	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Stanazolol	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Testosteron	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Triamcinolon	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
OSTALI							
Alendronska kiselina	■	■	■	■	■	■	■
Alfuzosin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Alopurinol	◊	●	◊	◊	◊	◊	◊
Apomorfin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Biperiden	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Kafein	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Kalcijum	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Kolhicin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Digoksin	◊	◊	□	□	◊	□	◊
Disulfiram	□	◊	◊	◊	◊	◊	□
Ergometrin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Ibandronska kiselina	■	■	■	■	■	■	■
Izotretinojin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Levodopa	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Nikorandil	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Orlistat	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Kalijum	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Pramipeksol	◊	◊	□	□	◊	□	◊
Spironolakton	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Tamsulozin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Torasemid	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Traneksamična kiselina	◊	◊	□	□	◊	□	◊

Vareniciklin	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
AGENSI ZA LIJEČENJE GASTROINTESTINALNIH POREMEĆAJA							
Antacidi	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Cimetidin	◊	◊	◊	◆	◊	□	◆
Cisaprid	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Esomeprazol	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Famotidin	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Lansoprazol	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Loperamid	◊	◆	◊	◊	◊	◊	◊
Mesalazin	◊	◊	□	□	◊	□	◊
Omeprazol	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Pantoprazol	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Ranitidin	◊	◆	◊	◆	◊	◊	◆

INDEKS SIMBOLA

●/○ – lijekove ne bi trebalo aplicirati istovremeno

■/□ – potencijalna interakcija, potreban je monitoring, izmjena doze lijekova ili vremena administracije

◆/◊ – nema klinički značajne interakcije

n/a – nije primjenljivo, nije vjerovatno da se lijekovi apliciraju istovremeno

ABC – Abakavir; **ddI** – didanozin; **FTC** – Emtricitabin; **3TC** – Lamivudin; **d4T** – Stavudin; **TDF** – Tenofovir; **ZDV** – Zidovudin.

TABELA 4: INTERAKCIJE NNRTI SA DRUGIM LIJEKOVIMA

	DLV	EFV	ETV	NVP	RPV
ANALGETICI					
Alfentanil	□	□	□	□	◊
Aspirin	◊	◊	◊	◊	◊
Buprenorfín	■	■	■	■	◊
Kodein	□	□	□	□	◊
Diklofenak	◊	◊	◊	◊	◊
Fentanil	□	□	□	■	◊
Ibuprofen	◊	◊	◊	◊	◊
Metadon	■	■	■	■	■
Morfin	◊	◊	◊	◊	◊
Naproksen	◊	◊	◊	◊	◊
Nimesulid	◊	◊	◊	◊	◊
Paracetamol	◊	◊	◊	◊	◆
Petidin	□	◊	◊	◊	◊
Piroksikam	◊	◊	◊	◊	◊
Tramadol	□	□	□	◊	◊
ANTIIARITMICI					
Amiodaron	■	□	■	■	■
Disopiramid	□	□	■	■	■
Flekainid	■	□	■	□	◊
Lidokain	■	□	■	■	◊
Meksiletin	□	□	■	□	◊
Propafenon	■	□	■	□	◊
Kvinidin	■	□	■	□	■
ANTIBIOTICI					
Amikacin	◊	◊	◊	◊	◊
Amoksicilin	◊	◊	◊	◊	◊
Azitromicin	◊	◆	◆	◊	◊
Ciprofloksacin	◊	◊	◊	◊	◊
Klaritromicin	■	■	■	■	■
Klavulanska kiselina	◊	◊	◊	◊	◊
Klindamicin	◊	◊	◊	◊	◊
Dapson	□	◊	◊	◆	◊
Ertapenem	◊	◊	◊	◊	◊
Eritromicin	◊	◆	□	■	■
Etambutol	◊	◊	◊	◊	◊
Izoniazid	◊	◆	◊	◊	◊
Meropenem	◊	◊	◊	◊	◊
Metronidazol	◊	◊	◊	◊	◊
Moksifloksacin	◊	◊	◊	◊	■
Ofloksacin	◊	◆	◊	◊	◊
Penicilin	◊	◊	◊	◊	◊
Pirazinamid	◊	◊	◊	◊	◊

Rifabutin	●	■	■	■	●
Rifampicin	●	■	●	●	●
Streptomycin	◊	◊	◊	◊	◊
Tetraciklin	◊	◊	◊	◊	◊
Trimetorpim/sulfametoksazol	◆	◊	◊	◆	◊
ANTIKONVULZIVI					
Karbamazepin	●	■	●	■	●
Klonazepam	□	□	□	■	◊
Etosuksimid	□	□	□	■	◊
Gabapentin	◊	◆	◊	◊	◊
Lamotrigin	◊	◊	◊	◊	◊
Levetiracetam	◊	◊	◊	◊	◊
Oksakarbazepin	□	◆	□	□	●
Fenobarbiton	●	■	●	□	●
Fenitoin	●	■	●	□	●
Pregabalin	◊	◊	◊	◊	◊
Topiramat	◊	◊	◊	◊	◊
Valproat	◊	◆	◊	◊	◊
Vigabatrin	◊	◆	◊	◊	◊
ANTIDEPENDSIVI					
Amitriptilin	◊	◊	◊	◊	◊
Bupropion	◆	■	◆	■	◊
Citalopram	■	■	■	■	◊
Klomipramin	■	■	■	■	◊
Desipramin	◊	◊	◊	◊	◊
Doksepin	■	◊	◊	◊	◊
Fluoksetin	■	◆	◊	◊	◊
Litijum	◊	◊	◊	◊	◊
Mirtazapin	■	■	■	■	◊
Nefazodon	■	■	■	■	◊
Nortriptilin	◊	◊	◊	◊	◊
Paroksetin	◊	◆	◆	◊	◊
Sertralin	■	■	■	■	◊
Trazodon	■	■	■	■	◊
Venlafaksin	■	■	■	■	◊
ANTIDIJABETICI					
Glibenklamid	□	□	□	□	◊
Gliklazid	□	□	□	□	◊
Glipizid	□	□	□	□	◊
Insulin	◊	◊	◊	◊	◊
Metformin	◊	◊	◊	◊	■
Pioglitazon	□	□	□	□	◊
Repaglinid	□	□	□	□	◊
Rosiglitazon	◊	◆	□	■	◊
Tolbutamid	□	□	□	□	◊
FUNGICIDI					
Amfotericin B	◊	◊	◊	◊	◊
Kaspofungin	◊	■	□	■	◊
Flukonazol	◆	◆	■	■	■

Flucitozin	◊	◊	◊	◊	◊
Itrakonazol	□	■	■	●	■
Ketokonazol	■	■	■	●	■
Mikonazol	◊	◊	□	□	□
Posakonazol	□	■	■	□	■
Terbinafin	◊	◊	◊	◊	◊
Vorikonazol	■	■	■	■	■
ANTIHISTAMINICI					
Astemizol	●	●	○	□	■
Cetirizin	◊	◆	◊	◊	◊
Feksofenadin	□	□	□	□	◊
Loratadin	□	□	□	◊	◊
Prometazin	□	□	□	□	◊
Terfenadin	●	●	○	□	■
ANTIMIGRENICI					
Dihydroergotamin	●	●	○	□	□
Ergotamin	●	●	○	■	□
Sumatriptan	◊	◊	◊	◊	◊
ANTITROMBOTICI					
Acenokumarol	□	■	□	□	◊
Klopidozrel	□	□	■	□	◊
Dabigatran	□	□	□	□	■
Rivaroksaban	□	■	■	■	◊
Varfarin	■	■	■	■	◊
ANTIPROTOZOICI					
Amodiakvin	◆	●	◆	■	◊
Artemisin	■	■	■	■	■
Atokvanon	◊	■	■	■	■
Hlorokvin	◊	◊	◊	◊	■
Halofantrin	●	■	■	■	■
Lumenfantrin	■	■	■	■	■
Meflokin	◆	◆	◊	◆	◊
Pentamidin	◊	◊	◊	◊	■
Primakvin	■	■	■	■	■
Progvanil	◆	■	◊	◆	◊
Pirimetamin	◊	◊	◊	◊	◊
Kvinin	■	■	■	■	■
Sulfadoksin/pirimetamin	◊	◊	◊	◊	◊
ANTIPISHOTICI/NEUROLEPTICI					
Hlorpromazin	□	◊	◊	◊	■
Klozapin	◊	◊	◊	◊	◊
Haloperidol	□	□	□	□	■
Olanzapin	□	□	□	□	◊
Perfenazin	◊	◊	◊	◊	◊
Pimozid	●	●	□	□	■
Kvetiapin	□	□	□	□	◊
Risperidon	◊	◊	◊	◊	◊
Sulpirid	◊	◊	◊	◊	◊

Tioridazin	◊	◊	◊	◊	■
ANTIVIROTICI					
Aciklovir	◊	◊	◊	◊	◊
Adefovir	■	◆	◊	◆	◊
Amantadin	◊	◊	◊	◊	◊
Boceprevir	□	■	□	□	□
Cidofovir	◊	◊	◊	◊	◊
Entekavir	◊	◊	◊	◊	◊
Famciklovir	◊	◊	◊	◊	◊
Foskarnet	◊	◊	◊	◊	◊
Ganciklovir	◊	◊	◊	◊	◊
Osełtamivir	◊	◊	◊	◊	◊
Ribavirin	◊	◊	◆	◊	◆
Telaprevir	□	■	□	□	□
Rimantadin	◊	◊	◊	◊	◊
Valaciclovir	◊	◊	◊	◊	◊
Zanamivir	◊	◊	◊	◊	◊
ANKSIOLITICI, HIPNOTICI, SEDATIVI					
Alprazolam	●	□	□	□	◊
Hlordiazepoksid	◊	◊	◊	◊	◊
Diazepam	□	□	■	□	◊
Estazolam	□	□	□	□	◊
Flunitrazepam	□	□	□	□	◊
Flurazepam	□	□	□	□	◊
Lorazepam	□	◆	□	□	◊
Lormetazepam	◊	◊	◊	◊	◊
Midazolam tablete	●	●	□	□	◊
Midazolam ampule	●	●	□	□	◊
Oksazepam	◊	◊	◊	◊	◊
Temazepam	◊	◊	◊	◊	◊
Triazolam	●	●	□	□	◊
Zolpidem	□	□	□	□	■
Zopiklon	□	□	□	□	◊
BETA BLOKATORI					
Atenolol	◊	◊	◊	◊	◊
Bisoprolol	◊	◊	◊	◊	◊
Karvedilol	□	□	□	□	◊
Metoprolol	◊	◊	◊	◊	◊
Propranolol	◊	◊	◊	◊	◊
BRONHODILATATORI					
Montelukast	□	□	□	□	◊
Salbutamol	◊	◊	◊	◊	◊
Salmeterol	■	◊	◊	◊	◊
Teofilin	◊	◊	◊	◊	◊
BLOKATORI KALCIJUMOVIH KANALA					
Amlodipin	■	□	□	□	◊
Diltiazem	■	■	□	■	□
Felodipin	■	■	□	□	◊

Nikardipin	■	■	□	□	◊
Nifedipin	■	■	□	■	◊
Nizoldipin	■	□	□	□	◊
Verapamil	■	■	□	■	□
KONTRACEPTIVI/HORMONSKA SUPSTITUCIONA TERAPIJA					
Desogestrel	■	■	■	■	◊
Drospirenon	■	■	■	■	◊
Didrogesteron	■	■	■	■	◊
Estradiol	◊	□	◊	□	◊
Etinilestradiol	◆	■	◆	■	◆
Etonogestrel	■	■	■	■	◊
Levonorgestrel	■	■	■	■	◊
Medroksiprogesteron amp	◊	■	◊	◆	◊
Medroksiprogesteron tabletta	■	■	■	■	◊
Noretisteron	□	■	◆	■	◆
CITOTOKSIČNI LIJEKOVI					
Bleomicin	◊	◊	◊	◊	◊
Ciklofosfamid	□	□	□	■	◊
Citarabin	◊	◊	◊	◊	◊
Dakarbazin	□	◊	◊	◊	◊
Docetaksel	■	■	■	■	■
Doksorubicin	◊	◊	◊	◊	◊
Etopozid	□	□	□	□	◊
Irinotekan	□	□	□	□	◊
Paklitaksel	□	□	□	■	◊
Tamoksifen	■	■	■	■	◊
Vinblastin	□	□	□	□	◊
Vinkristin	□	□	□	□	◊
AGENSI ZA LIJEČENJE EREKTILNIH DISFUNKCIJA					
Sildenafil	■	■	■	■	◆
Tadalafil	□	■	■	■	◆
Vardenafil	□	■	■	■	◆
AGENSI ZA LIJEČENJE GASTROINTESTINALNIH POREMEĆAJA					
Antacidi	■	◆	◊	◆	■
Cimetidin	■	◆	◆	◆	■
Cisaprid	●	●	□	■	■
Esomeprazol	■	◆	◆	◊	●
Famotidin	■	◆	◆	◊	■
Lanzoprazol	■	◆	◆	◊	●
Loperamid	◊	◊	◊	◊	◊
Mesalazin	◊	◊	◊	◊	◊
Omeprazol	■	◆	◆	◊	●
Pantoprazol	■	◆	◆	◊	●
Ranitidin	■	◆	◆	◊	■
ANTIEMETICI					
Domperidon	□	□	□	□	■
Dronabinol	□	□	□	□	◊
Metoklopramid	◊	◊	◊	◊	◊
Ondansetron	◊	◊	◊	◊	◊

Prohlorperazin	◊	◊	◊	◊	◊
OPŠTI ANESTETICI I MIORELAKSANSI					
Cisatrakurium	◊	◊	◊	◊	◊
Desfluran	◊	◊	◊	◊	◊
Deksmedetomidin	◊	□	◊	□	◊
Enfluran	◊	◊	◊	◊	◊
Halotan	◊	◊	◊	◊	◊
Izofluran	◊	◊	◊	◊	◊
Ketamin	□	□	□	□	◊
Propofol	◊	□	◊	□	◊
Rokuronijum	◊	□	◊	◊	◊
Sevofluran	◊	◊	◊	◊	■
Sufentanil	□	□	□	□	◊
Suksametonijum	◊	◊	◊	◊	◊
BILJNI PREPARATI, VITAMINI, SUPLEMENTI					
Cijanokobalamin	◊	◊	◊	◊	◊
Ehinacea	□	□	□	□	□
Folna kiselina	◊	◊	◊	◊	◊
Bijeli luk	■	■	□	■	□
Ginko biloba	□	■	□	□	□
Sok od grejfruta	◊	◆	◊	◊	◊
Kantarion	●	●	●	●	●
Valeriana	◆	◆	◆	◆	◆
Vitamin E	◊	◊	◊	◊	◊
LIJEKOVI SA DEJSTVOM NA KARDIOVASKULARNI SISTEM					
Amilorid	◊	◊	◊	◊	◊
Bendroflumetiazid	◊	◊	◊	◊	◊
Bosentan	□	□	□	■	□
Kandesartan	◊	◊	◊	◊	◊
Hlortalidon	◊	◊	◊	◊	◊
Cilazapril	◊	◊	◊	◊	◊
Doksazosin	□	□	□	□	◊
Enalapril	◊	◊	◊	◊	◊
Furosemid	□	□	□	□	◊
Indapamid	◊	◊	◊	◊	◊
Irbesartan	□	□	□	□	◊
Lacidipin	□	□	□	□	◊
Lerkqidipin	■	■	■	■	◊
Lizinopril	◊	◊	◊	◊	◊
Losartan	□	□	□	□	◊
Olmesartan	◊	◊	◊	◊	◊
Perindopril	◊	◊	◊	◊	◊
Kvinapril	◊	◊	◊	◊	◊
Ramipril	◊	◊	◊	◊	◊
Sildenafil	■	■	■	■	◆
Telmisartan	◊	◊	◊	◊	◊
Trandolapril	◊	◊	◊	◊	◊
Valsartan	◊	◊	◊	◊	◊

IMUNOMODULATORI					
Hidroksiurea	◊	◊	◊	◊	◊
Interferon alfa	◊	◊	◊	◊	◊
Interleukin 2	◊	◊	◊	◊	◊
Peginterferon alfa 2-a	◊	◊	◊	◊	◊
IMUNOSUPRESIVI					
Azatioprin	◊	◊	◊	◊	◊
Ciklosporin	■	■	■	■	□
Mikofenolat	■	■	□	■	◊
Sirolimus	■	■	■	■	◊
Takrolimus	■	■	■	■	□
HIPOLIPEMICI					
Atorvastatin	■	■	■	□	◆
Bezafibrat	◊	◊	◊	◊	◊
Klofibrat	◊	◊	◊	◊	◊
Ezetimib	◊	◊	◊	◊	◊
Fenofibrat	◊	◊	◊	◊	◊
Omega-3 masne kiseline	◆	◆	◆	◆	◆
Fluvastatin	■	□	■	□	◊
Gemfibrozil	◊	◊	◊	◊	◊
Lovastatin	●	□	■	□	◊
Pravastatin	◆	■	■	◊	◊
Rosuvastatin	◆	◆	■	◆	◊
Simvastatin	●	■	■	□	◊
KORTIKOSTEROIDI					
Beklometazon	◊	◊	◊	◊	◊
Budesonid	□	◊	◊	◊	◊
Deksametazon	■	□	■	□	●
Fludrokortizon	□	□	□	□	◊
Flutikazon	■	◊	◊	◊	◊
Hidrokortizon tablete	□	□	□	□	◊
Hidrokortizon mast/krema	◊	◊	◊	◊	◊
Megestrol acetat	◊	◊	◊	◊	◊
Momentazon	□	◊	◊	◊	◊
Nandrolon	◊	◊	◊	◊	◊
Oksandrolon	+	+	+	+	+
Prednizolon	□	■	□	□	◊
Stanazolol	□	□	□	□	◊
Testosteron	□	□	□	□	◊
Triamcinolon	■	■	■	■	◊
OSTALI					
Alendronska kiselina	■	■	■	■	■
Alfuzosin	□	□	□	□	◊
Alopurinol	◊	◊	◊	◊	◊
Apomorfin	■	■	□	■	◊
Biperiden	◊	◊	◊	◊	◊
Kafein	◊	◊	◊	◊	◊
Kalcijum	◊	◊	◊	◊	◊

Kolhycin	■	■	■	■	■
Digoksin	□	□	■	□	◊
Disulfiram	◊	◊	◊	◊	◊
Ergometrin	●	●	○	□	□
Ibandronska kiselina	■	■	■	■	■
Izotretinojin	□	□	□	□	◊
Levodopa	◊	◊	◊	◊	◊
Nikorandil	◊	◊	◊	◊	◊
Orlistat	◊	◊	◊	◊	◊
Kalijum	◊	◊	◊	◊	◊
Pramipeksol	◊	◊	◊	◊	◊
Spironolakton	◊	◊	◊	◊	◊
Tamsulozin	□	□	□	□	◊
Torasemid	□	□	□	□	◊
Traneksamična kiselina	◊	◊	◊	◊	◊
Vareniciklin	♦	♦	♦	♦	♦

INDEKS SIMBOLA

●/○ – lijekove ne bi trebalo aplicirati istovremeno

■/□ – potencijalna interakcija, potreban je monitoring, izmjena doze lijekova ili vremena administracije

♦/◊ – nema klinički značajne interakcije

+ – ne postoje jasni podaci o tome da li će doći do interakcije pri istovremenoj upotrebi lijekova

DLV – Delavirdin; **EFV** – Efavirenz; **ETV** – Etravirin; **NVP** – Nevirapin; **RPV** – Rilpivirin

TABELA 5: INTERAKCIJE E&I INHIBITORA SA DRUGIM LIJEKOVIMA

	MVC	RAL		MVC	RAL	
ANALGETICI		ANTIKONVULZIVI				
Alfentanil	◊	◆	Karbamazepin	■	□	
Aspirin	◊	◊	Klonazepam	◊	◊	
Buprenorfin	◆	◆	Etosuksimid	◊	◊	
Kodein	□	◆	Gabapentin	◊	◊	
Diklofenak	◊	◊	Lamotrigin	◊	◆	
Fentanil	◊	◆	Levetiracetam	◊	◊	
Ibuprofen	◊	◊	Oksakarbazepin	◊	◊	
Metadon	◆	◆	Fenobarbiton	■	■	
Morfin	◊	◆	Fenitoin	■	■	
Naproksen	◊	◊	Pregabalin	◊	◊	
Nimesulid	◊	◊	Topiramat	◊	◊	
Paracetamol	◊	◊	Valproat	◊	◊	
Petidin	◊	◆	Vigabatrin	◊	◊	
Piroksikam	◊	◊	ANTIDEPRESIVI			
Tramadol	◊	◆	Amitriptilin	◊	◊	
ANTIARITMICI		Bupropion				
Amiodaron	□	◊	Citalopram	◊	◊	
Disopiramid	◊	◊	Klomipramin	◊	◊	
Flekainid	◊	◊	Desipramin	◊	◊	
Lidokain	◊	◊	Doksepin	◊	◊	
Meksiletin	◊	◊	Fluoksetin	◊	◊	
Propafenon	◊	◊	Litijum	◊	◊	
Kvinidin	◊	◊	Mirtazapin	◊	◊	
ANTIBIOTICI		Nefazodon				
Amikacin	◊	◊	Nortriptilin	◊	◊	
Amoksicilin	◊	◊	Paroksetin	◊	◊	
Azitromicin	◊	◊	Sertralin	◊	◊	
Ciprofloksacin	◊	◊	Trazodon	◊	◊	
Klaritromicin	■	◊	Venlafaksin	□	◊	
Klavulanska kiselina	◊	◊	ANTIDIJABETICI			
Klindamicin	◊	◊	Glibenklamid	◊	◊	
Dapson	◊	◊	Gliklazid	□	◊	
Ertapenem	◊	◊	Glipizid	◊	◊	
Eritromicin	□	◊	Insulin	◊	◊	
Etambutol	◊	◊	Metformin	◊	◊	
Izoniazid	◊	◊	Pioglitazon	◊	◆	
Meropenem	◊	◊	Repaglinid	◊	◊	
Metronidazol	□	◊	Rosiglitazon	◊	◊	
Moksifloksacin	◊	◊	Tolbutamid	◊	◊	
Tetraciklin	◊	◊	FUNGICIDI			
Trimetorpim/sulfametoksazol	◆	◊	Amfotericin B	◊	◊	
Ofloksacin	◊	◊	Kaspofungin	◊	◊	
Penicilin	◊	◊	Flukonazol	◆	◆	

Pirazinamid	◊	◊	Flucitozin	◊	◊
Rifabutin	■	◆	Ribavirin	◆	◊
Rifampicin	■	■	ANKSIOLITICI, HIPNOTICI, SEDATIVI		
Streptomycin	◊	◊	Alprazolam	◊	◊
Vorikonazol	□	◊	Hlordiazepoksid	◊	◊
ANTIHISTAMINICI			Diazepam	◊	◊
Astemizol	◊	◊	Estazolam	◊	◊
Cetirizin	◊	◊	Flunitrazepam	◊	◊
Feksofenadin	◊	◊	Flurazepam	◊	◊
Loratadin	◊	◊	Lorazepam	◊	◊
Prometazin	◊	◊	Lormetazepam	◊	◊
Terfenadin	◊	◊	Midazolam tablete	◆	◆
ANTIMIGRENICI			Midazolam ampule	◆	◆
Dihydroergotamin	◊	◊	Oksazepam	◊	◊
Ergotamin	◊	◊	Temazepam	◊	◊
Sumatriptan	◊	◊	Triazolam	◊	◊
ANTITROMBOTICI			Zolpidem	◊	◊
Acenokumarol	◊	◊	Zopiklon	◊	◊
Klopidogrel	◊	◊	BETA BLOKATORI		
Dabigatran	◊	◊	Atenolol	◊	◊
Rivaroksaban	◊	◊	Bisoprolol	◊	◊
Varfarin	◊	◊	Karvedilol	◊	◊
ANTIPROTOZOICI			Metoprolol	◊	◊
Amodiakvin	◊	◊	Propranolol	◊	◊
Artemisin	◊	◊	BRONHODILATATORI		
Atokvanon	◆	◆	Montelukast	◊	◊
Hlorokvin	◊	◊	Salbutamol	◊	◊
Halofantrin	◊	◊	Salmeterol	◊	◊
Lumenfantrin	◊	◊	Teofilin	◊	◊
Meflokin	◊	◊	BLOKATORI KALCIJUMOVIH KANALA		
Pentamidin	◊	◊	Amplodipin	◊	◊
Primakvin	◊	◊	Diltiazem	□	◊
Progvanil	◆	◆	Felodipin	◊	◊
Pirimetamin	◊	◊	Nikardipin	◊	◊
Kvinin	□	◊	Nifedipin	◊	◊
Sulfadoksin/pirimetamin	◊	◊	Nizoldipin	◊	◊
ANTIPSIHOTICI/NEUROLEPTICI			Verapamil	□	◊
Hlorpromazin	◊	◊	KONTRACEPTIVI/HORMONSKA SUPSTITUCIONA TERAPIJA		
Klozapin	◊	◊	Dezogestrel	◊	◊
Haloperidol	□	◊	Drospirenon	◊	◊
Olanzapin	◊	◊	Didrogesteron	◊	◊
Perfenazin	◊	◊	Estradiol	◊	◊
Pimozid	◊	◊	Etinilestradiol	◆	◆
Kvetiapin	◊	◊	Etonogestrel	◊	◊
Risperidon	◊	◊	Levonorgestrel	◆	◊
Sulpirid	◊	◊	Medroksiprogesteron IM	◊	◊

Tioridazin	◊	◊	Medroksiprogesteron tablete	◊	◊
ANTIVIROTICI			Noretisteron	◊	◊
Aciklovir	◊	◊	Testosteron	◊	◊
Adefovir	◊	◊	Triamcinolon	◊	◊
Amantadin	◊	◊	LIJEKOVI SA DEJSTVOM NA KARDIOVASKULARNI SISTEM		
Boceprevir	□	◊	Amilorid	◊	◊
Cidofovir	◊	◊	Bendroflumetiazid	◊	◊
Entekavir	◊	◊	Bosentan	□	◊
Famciklovir	◊	◊	Kandesartan	◊	◊
Foskarnet	◊	◊	Hlortalidon	◊	◊
Ganciklovir	◊	◊	Cilazapril	◊	◊
Oseltamivir	◊	◊	Doksazosin	◊	◊
CITOTOKSIČNI LIJEKOVI			Enalapril	◊	◊
Bleomicin	◊	◊	Furosemid	◊	◊
Ciklofosfamid	◊	◊	Indapamid	◊	◊
Citarabin	◊	◊	Irbesartan	□	◊
Dakarbazin	◊	◊	Lacidipin	◊	◊
Docetaksel	◊	◊	Lerkanidipin	◊	◊
Doksorubicin	◊	◊	Lizinopril	◊	◊
Etopozid	◊	◊	Losartan	□	◊
Irinotekan	◊	□	Olmesartan	◊	◊
Paklitaksel	◊	◊	Perindopril	◊	◊
Tamoksifen	◊	◊	Kvinapril	◊	◊
Vinblastin	◊	◊	Ramipril	◊	◊
Vinkristin	◊	◊	Sildenafil	◊	◆
AGENSI ZA LIJEČENJE EREKTILNIH DISFUNKCIJA			Telmisartan	◊	◊
Sildenafil	◊	◆	Trandolapril	◊	◊
Tadalafil	◊	◆	Valsartan	◊	◊
Vardenafil	◊	◆	IMUNOMODULATORI		
ANTIEMETICI			Hidroksiurea	◊	◊
Domperidon	◊	◊	Interferon alfa	◊	◊
Dronabinol	◊	◊	Interleukin 2	◊	◊
Metoklopramid	◊	◊	Peginterferon alfa 2-a	◆	◊
Ondansetron	◊	◊	IMUNOSUPRESIVI		
Prohlorperazin	◊	◊	Azatioprin	◊	◊
OPŠTI ANESTETICI I MIRELAKSANSI			Ciklosporin	◊	◆
Cisatrakurium	◊	◊	Mikofenolat	◊	□
Desfluran	◊	◊	Sirolimus	◊	◆
Deksmedetomidin	◊	◊	Takrolimus	◊	◆
Enfluran	◊	◊	HIPOLIPEMICI		
Halotan	◊	◊	Atorvastatin	◆	◆
Izofluran	◊	◊	Bezafibrat	◊	◊
Ketamin	◊	◊	Klofibrat	◊	◊
Propofol	◊	◊	Ezetimib	◊	◆
Rokuronijum	◊	◊	Fenofibrat	◊	◊
Sevofluran	◊	◊	Omega-3 masne kiseline	◊	◊

Sufentanil	◊	◊	Fluvastatin	♦	♦
Suksametonijum	◊	◊	Gemfibrozil	◊	□
BILJNI PREPARATI, VITAMINI, SUPLEMENTI			Lovastatin	♦	♦
Cijanokobalamin	◊	◊	Pravastatin	♦	♦
Ehinacea	□	◊	Rosuvastatin	♦	♦
Folna kiselina	◊	◊	Simvastatin	♦	♦
Bijeli luk	□	◊	KORTIKOSTEROIDI		
Ginko biloba	□	◊	Beklometazon	◊	◊
Sok od grejfruta	□	◊	Budesonid	◊	♦
Kantarion	●	♦	Deksametazon	◊	♦
Valeriana	♦	◊	Fludrokortizon	◊	◊
Vitamin E	◊	◊	Flutikazon	◊	♦
OSTALI			Hidrokortizon tablete	◊	◊
Alendronska kiselina	■	■	Hidrokortizon mast/krema	◊	◊
Alfuzosin	◊	◊	Megestrol acetat	◊	◊
Alopurinol	◊	◊	Momentazon	◊	◊
Apomorfin	◊	◊	Nandrolon	◊	◊
Biperiden	◊	◊	Oksandroton	◊	◊
Kafein	◊	◊	Prednizolon	◊	♦
Kalcijum	◊	◊	Stanazolol	◊	◊
Kolhicin	◊	◊	AGENSI ZA LIJEĆENJE GASTROINTESTINALNIH POREMEĆAJA		
Digoksin	◊	◊	Antacidi	◊	■
Disulfiram	◊	◊	Cimetidin	◊	■
Ergometrin	◊	◊	Cisaprid	◊	◊
Ibandronska kiselina	■	■	Esomeprazol	□	■
Izotretinojn	◊	◊	Famotidin	■	■
Levodopa	◊	◊	Lansoprazol	■	■
Nikorandil	◊	◊	Loperamid	◊	◊
Orlistat	◊	◊	Mesalazin	◊	◊
Kalijum	◊	◊	Omeprazol	◊	■
Pramipeksol	◊	◊	Pantoprazol	◊	■
Spironolakton	◊	◊	Ranitidin	◊	■
Tamsulozin	◊	◊			
Torasemid	□	◊			
Traneksamična kiselina	◊	◊			
Vareniciklin	♦	◊			

INDEKS SIMBOLA

●/○ – lijekove ne bi trebalo aplicirati istovremeno

■/□ – potencijalna interakcija, potreban je monitoring, izmjena doze lijekova ili vremena administracije

♦/◊ – nema klinički značajne interakcije

n/a – nije primjenljivo, nije vjerovatno da se lijekovi apliciraju istovremeno

MVC – Maraviroc; **RAL** – Raltegravir.



A large grid of orange squares, approximately 100x100, arranged in a pattern that suggests a map of the United States. The squares are a medium orange color. The pattern starts with a dense cluster of white squares in the top-left corner, which gradually transitions into a grid of orange squares. This transition follows the outline of the US coastline and state boundaries, creating a pixelated representation of the country. The grid extends from the top-left towards the bottom-right, with the density of squares increasing as they move towards the center and right side of the frame.

2013.