
Клиничке водиле за третман
HIV-а и *AIDS*-а
у Босни и Херцеговини

Сарајево, 2016.

Аутори/Радна група:

Др Свјетлана Аџић, Општа болница Добој
Доц. др сци. Антонија Верхаз, Универзитетски клинички центар Републике Српске, Бања Лука
Доц. др сци. Здравка Кезић, Универзитетски клинички центар Републике Српске, Бања Лука
Мр сц. фарм. Тијана Ковачевић, Универзитетски клинички центар Републике Српске, Бања Лука
Мр фарм. Јелена Медар Петровић, Министарство здравља и социјалне заштите Републике Српске
Мр фарм. Драгана Милаковић, Универзитетски клинички центар Републике Српске, Бања Лука
Др сци. Ахмед Ново, Агенција за квалитет и акредитацију у здравству у Федерацији БиХ
Мр сц. Синиша Скочибушић, др мед., Свеучилишна клиничка болница Мостар
Др Стела Стојисављевић, Институт за јавно здравство, Република Српска
Мр сци. др. Сузана Хациаљевић, Удружење “Партнерство за здравље”
Прим. др Весна Хациосмановић, Универзитетски клинички центар Сарајево
Мр сц. др Златко Чардаклија, консултант
Прим. др Сана Шабовић, Универзитетски клинички центар Тузла

Издавач: Удружење “Партнерство за здравље”

Уредник: Мр сци. др Сузана Хациаљевић

Лектор: Раде Марковић

ДТП & Графички дизајн: Рихад Човчић

Сарајево, 2016.

Издавање ове публикације подржали су: Министарство здравства Федерације Босне и Херцеговине,
Министарство здравља и социјалне заштите Републике Српске, УНДП, ГФ, ПХ, СИДА.



Одјел за здравство
и остале услуге
Брчко Дистрикт БиХ

Министарство
здравства Федерације
Босне и Херцеговине



Влада Републике Српске
Министарство здравља
и социјалне заштите



Investing in our future
The Global Fund
To fight AIDS, Tuberculosis and Malaria



Sida



Садржај

Скраћенице и објашњења.....	8
Предговор	10
1. УВОД У КЛИНИЧКЕ ВОДИЉЕ.....	11
2. АНТИРЕТРОВИРУСНО ЛИЈЕЧЕЊЕ.....	13
2.1. Базична евалуација	13
2.2. Тестирање резистенције на лијекове.....	15
2.3. Тестирање корецептора тропизма	16
2.4. Циљеви терапије.....	17
2.5. Оптимално вријеме за иницирање АРТ-а.....	17
2.6. Када укључити АРВ третман?	18
2.7. Користи и недостаци раног увођења АРТ-а.....	20
2.8. Специфични проблеми код пацијената с једном од опортунистичких инфекција	22
2.9. Особе код којих се прогресија не јавља у дужем временском периоду (енг. long-term nonprogressor)	22
2.10. Компоненте АРВ режима.....	22
2.11. Преглед најчешће употребљаваних компоненти АРВ режима.....	23
2.12. С чим започети: PI наспрам NNRTI	28
2.13. Расположиви АРВ лијекови	34
2.14. АРВ режими препоручени за започињање терапије код АРТ-naïve пацијената.....	37
2.15. Предности и недостаци АРВ компоненти препоручених за иницијални АРТ	40
2.16. Мониторинг АРТ-а	44
2.17. АРВ лијекови доступни у Босни и Херцеговини	49
2.19. Професионална постекспозицијска профилакса (ПЕП)	50
2.18. Синдром инфламаторне имунске реконституције (ИРИС)	50
2.20. Предекспозицијска профилакса (ПрЕП) у HIV превенцији	52
3. HIV ИНФЕКЦИЈА КОД ДЈЕЦЕ	57
3.1. Лабораторијска дијагностика HIV-а	59
3.2. АРТ код новорођенчади и дјеце	63
4. СПРЕЧАВАЊЕ ТРАНСМИСИЈЕ HIV-а СА МАЈКЕ НА ДИЈЕТЕ (PMTCT).....	77
4.1. Иницијална евалуација трудница у претпорођајном периоду	77
4.2. Имунолошке особености у трудноћи.....	78
4.3. Особености имуног апарата фетуса	78
4.4. Превенција трансмисије HIV-а са мајке на дијете у претпорођајном периоду	79
4.5. Препоруке ЕАЦС-а за лијечење трудница	81
4.6. Препоруке Водича СЗО за Европу	82
4.7. PMTCT код HIV инфицираних трудница с активном туберкулозом	87
4.8. Имунизација новорођенчета.....	87

5. HIV/AIDS ТРЕТМАН И ЊЕГА ОСОБА КОЈЕ ИНЈЕКТИРАЈУ ДРОГЕ (PWID)	89
5.1. Здравствене и социјалне последице убризгавања дрога	90
5.2. Супституциона терапија опијатима.....	90
5.3. Организација и менаџмент HIV третмана код PWID	90
5.4. Клинички менаџмент HIV инфицираних PWID.....	94
5.5. Менаџмент зависности од неопијата (укључујући кокаин и стимулансе типа амфетамин-ATS).....	98
5.6. Менаџмент HAART-а код PWID са HIV/AIDS-ом	98
6. ИНТЕРАКЦИЈЕ ЛИЈЕКОВА КОД АНТИРЕТРОВИРУСНЕ ТЕРАПИЈЕ	105
6.1. Опште препоруке.....	105
6.2. Класификација интеракција	105
6.3. Метаболизам лијекова.....	107
6.4. Апсорпција лијекова.....	109
6.4.1. Фармакодинамске интеракције	109
6.5. Интеракције лијекова АРТ режима.....	111
6.6. Модификације доза лијекова у АРТ режиму	121
6.7. Модификације доза АРВ лијекова у бубрежној и хепатичкој инсуфицијенцији.....	122
7. ЛИЈЕЧЕЊЕ ОБОЉЕЛИХ СА КОИНФЕКЦИЈАМА	127
7.1. Хепатитис Ц вирус и HIV	131
7.2. Туберкулоза и HIV	140
АНЕКС: ИНТЕРАКЦИЈЕ АНТИРЕТРОВИРУСНИХ ЛИЈЕКОВА МЕЂУСОБНО И СА ДРУГИМ ЛИЈЕКОВИМА	147

АУТОРИ ПОГЛАВЉА

1. УВОД У КЛИНИЧКЕ ВОДИЉЕ

Мр фарм. Јелена Медар Петровић

2. АНТИРЕТРОВИРУСНО ЛИЈЕЧЕЊЕ

Прим. др Весна Хаџиосмановић

3. *HIV* ИНФЕКЦИЈА КОД ДЈЕЦЕ

Прим. др Сана Шабовић

4. СПРЕЧАВАЊЕ ТРАНСМИСИЈЕ *HIV*-а СА МАЈКЕ НА ДИЈЕТЕ (PMTCT)

Прим. др Сана Шабовић

5. *HIV/AIDS* ТРЕТМАН И ЊЕГА ОСОБА КОЈЕ ИНЈЕКТИРАЈУ ДРОГЕ

Доц. др сци. Здравка Кезић и доц. др сци. Антонија Верхаз

6. ИНТЕРАКЦИЈА ЛИЈЕКОВА КОД АНТИРЕТРОВИРУСНЕ ТЕРАПИЈЕ

Мр. сц. фарм. Тијана Ковачевић и мр. фарм. Драгана Милаковић

7. ЛИЈЕЧЕЊЕ ОБОЉЕЛИХ СА КОИНФЕКЦИЈАМА:

- Хепатитиси Б и Ц и *HIV*
- Туберкулоза и *HIV*

Доц. др сци. Антонија Верхаз и мр сц. др Златко Чардаклија

Рецензија

Ове обновљене клиничке водиље за третман HIV инфекције обухваћају на савремен и актуелан начин све аспекте антиретровирусног лијечења у одраслих, дјеце и трудница. У смјерницама за антиретровирусно лијечење одраслих налазимо и приказе базичне евалуације особа заражених HIV-ом, клиничко и лабораторијско праћење те тестирање резистенције HIV-а на антиретровирусне лијекове. Приказују се резултати најновијих истраживања и у складу с тим формулишу смјернице.

Даје се савремени осврт на главне и рецентне смјернице лијечења у свијету, укључујући и смјернице Свјетске здравствене организације. Данас је, након објављених резултата истраживања СТАРТ препорука о почетном лијечењу једноставна, треба лијечити све особе заражене HIV-ом без обзира на број лимфоцита CD4. Налазимо и кратак осврт на имунореконструктивни синдром који представља важан клинички проблем након започињања антиретровирусног лијечења. Дат је осврт и на савремену тему примјене лијекова у сврху превенције заразе HIV-ом, као и на важно питање постекспозицијског поступка. Искрпно је приказана и тема спречавања преноса инфекције с мајке на дијете и тема антиретровирусног лијечења дјеце, поново уз уважавање савремених смјерница и савремених спознаја. Уз антиретровирусно лијечење је често повезано и лијечење осталих коморбидитета. Изузетно је важан приступ лијечењу особа које убризгавају дроге, што је предмет посебног поглавља. С правом се истиче интегрисани приступ њега особа које убризгавају дроге јер се одговарајућим мјерама смањења штете, отвореним приступом без доношења вриједносних судова може постићи спречавање ширења HIV инфекције међу корисницима дрога, као и успјешно антиретровирусно и супституцијско лијечење. Посебно су приказани и проблеми, као и јасне и савремене смјернице о истовременом лијечењу туберкулозе и HIV инфекције. Приказане су и савремене смјернице истовременог лијечења хепатитиса Б и/или хепатитиса Ц у особа заражених HIV-ом. Прописивање антиретровирусних лијекова подразумијева не само познавање ефикасности лијекова већ и знање о фармакокинетици и интеракцијама наведених лијекова. Постоје значајне интеракције између појединих антиретровирусних лијекова, као и између антиретровирусних лијекова и других лијекова. Због тога је посебно поглавље посвећено интеракцијама антиретровирусних лијекова, а најзначајније су јасно истакнуте. Дат је и осврт на примјену лијекова у бубрежном затајењу, као и код цирозе јетре.

Лијечење HIV инфекције је данас лијечење једне хроничне болести, оно је дуготрајно, болесници старе, а коморбитетитети попут кардиоваскуларних догађаја, неурокогнитивних сметњи, реналне инсуфицијенције, хроничног хепатитиса, остеопорозе и различитих малигних болести добијају на све већем значењу. Особе које данас почну лијечење у раној фази заразе HIV-ом могу да доживе нормалну старост, али то подразумијева редовно праћење здравственог стања.

Ове клиничке водиље дају један савремен, практичан и јасан приступ збрињавању особа заражених HIV-ом. Сматрам да ће досљедна примјена наведених савремених смјерница омогућити изврсну његу особама зараженим HIV-ом.

Проф. др сц. Јосип Беговац, др мед.

Скраћенице и објашњења

ЗТС	Ламивудин
ABC	Абакавир
APV	Ампренавир
APB	Антиретровирусни
ART	Антиретровирусна терапија
ATV	Атазанавир
AUC	Површина испод криве концентрација–вријеме (енг. area under the curve)
AZT	Азидотимидин, Зидовудин
BID	Два пута дневно
VL	Ниво вируса у крви/виремија (енг. viral load)
d4T	Ставудин
ddI	Диданозин
DHS	Демографско истраживање о здрављу
ДХСС	Министарство здравства и хуманих услуга САД
DLV	Делавирдин
DRV	Дарунавир
DTG	Долутегравир
EFV	Ефавиренц
ETR	Етравирин
EVG	Елвитегравир
ZDV	Зидовудин
IDV	Индинавир
IGRA	Тест интерферон-γ <i>release assay</i>
ИМ	Инфаркт миокарда
INSTI	Класа антиретровирусних лијекова који блокирају <i>HIV</i> ензим интегразу
ИРИС	Имуни реконституциони инфламаторни синдром
LDL	LDL холестерол
LPV/r	Лопинавир/ритонавир
MSM	Мушкарац који има секс са мушкарцима
MVC	Маравирук
НХЛ	Нон-Хоџкинов лимфом
NFV	Нелфинавир
NNRTI	Ненуклеозидни инхибитори реверзне транскриптазе
NRTI	Нуклеотидни инхибитор реверзне транскриптазе
NVP	Невирапин
ОИ	Опортунистичке инфекције
PCR	Лабораторијски тест који се користи за утврђивање нивоа вируса у крви (енг. polymerase chain reaction)

ПЕП	Постекспозицијска профилакса (енг. post-exposure prophylaxis)
PI	Група антиретровирусних лијекова који спречавају дјеловање <i>HIV</i> протеазе
ПМЛ	Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија
PMTCT	Превенција преноса <i>HIV</i> -а са мајке на дијете током трудноће, порођаја или дојења
ПрЕП	Предекспозицијска профилакса
PWID	Особе које убризгавају дрогу помоћу игле и шприца директно у крв (енг. people who inject drugs)
RAL	Ралтегравир
RTV	Ритонавир
СПИ	Сексуално преносиве инфекције
SQV	Саквинавир
СЗО	Свјетска здравствена организација
SW	Сексуалне раднице/радници
T20	Енфувиртид
TDF	Тенофовир
TPV	Типранавир
CCR5	CCR5 је протеин који се налази на имунским ћелијама, корецептор је за <i>HIV</i> приликом уласка вируса у ћелију.
CD4	Тест којим се броји колико има <i>CD4</i> лимфоцита у кубном милиметру крви (mm ³). <i>CD4</i> су лимфоцити ћелије које <i>HIV</i> директно напада. Њихова је улога да шаљу сигнале другим ћелијама имунолошког система како би знале шта и кад да раде.
CD8	Лимфоцити су ћелије чија је улога да нациљају и директно убију заражене, тј. измијењене ћелије. Ћелије имуног система имају способност да препознају које су материје стране, а које припадају организму са циљем да елиминишу све стране материје. Најважнији су лимфоцити (врста леукоцита, тј. бијелих крвних зрнаца), производећи антитијела против нападача (Б лимфоцити), тј. бране тијело тако што се директно боре против нападача (Т лимфоцити).
CMV	Цитомегаловирус
Cobi	Кобицистат
CVD	Кардиоваскуларна болест
f-APV	Фосампренавир
FPV	Фосампренавир
FTC	Емтрицитабин
HAART	Високоактивна антиретровирусна терапија (енг. Highly Active Antiretroviral Therapy)
HBV	Вирус хепатитиса Б
HCV	Вирус хепатитиса Ц
HDL	HDL холестерол
HIV	Вирус хумане имунодефицијенције
HLA-B*5701	Хумани леукоцитни антиген који се повезује с хиперсензитивношћу на Абакавир
XCP	Хиперсензитивна реакција

Предговор

Примјена клиничких водила у приступу и третману одређених болести је општеприхваћена пракса у савременој медицини.

У циљу обезбјеђења квалитетне здравствене услуге, као и стандардизације дијагностике и терапије *HIV*-а и *AIDS*-а, Удружење “Партнерство за здравље БиХ” је међу првима на подручју БиХ покренуло процес припреме клиничких водила за третман *HIV*-а и *AIDS*-а у сарадњи са Министарством здравља и социјалне заштите Републике Српске и Министарством здравства Федерације БиХ, и уз подршку УНДП-а, ГФ-а и СИДА-е.

Формирана је експертна група чији су чланови обрадили теме, свако из своје области, односно процедуре, поступке и водиле који су прилагођени ситуацији у нашој земљи, а који су компарабилни са савременим процедурама у свијету.

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

Циљ клиничких водила је:

- Примјена савремених доктринарних ставова у дијагностици и терапији,
- Стандардизација дијагностичких и терапијских процедура,
- Усвајање стандарда за медицински надзор,
- Рационализација трошкова здравствене заштите,
- Развијање и ревидирање листе есенцијалних лијекова за третман *HIV*-а и *AIDS*-а,
- Развијање едукационих програма,
- Развијање и имплементација добре љекарске праксе и добре клиничке праксе,
- Едукација медицинског особља и пацијената.

Успостава клиничких водила ће дати здравственим професионалцима оквир за одговарајући стандард здравствене заштите коју пружају својим пацијентима; дати “стандарде” на основу којих здравствени професионалци могу пратити властиту клиничку праксу; олакшати и рационализовати рад доктора који се баве лијечењем *HIV*-а и *AIDS*-а.

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

1. УВОД У КЛИНИЧКЕ ВОДИЉЕ

Пандемија *HIV/AIDS* представља најкомплекснију јавноздравствену кризу у новијој историји свијета.

AIDS је као посебан клинички ентитет дефинисан у Лос Анђелесу 1981. године, а представља касни стадијум дјеловања *HIV*-а у којем се јављају опортунистичке болести које дефинишу *AIDS*. До прије 10–15 година епидемија *HIV*-а је била присутна у развијеним земљама и регионима, као што су САД и Западна Европа, а уназад десетак година убрзо се проширила у земље Источне Европе и Централне Азије.

Још 1987. године је Генерална скупштина УН-а проблем *AIDS*-а уврстила у дневни ред као велики проблем. Годину дана касније, у Лондону су министри здравља развијених земаља расправљали о *AIDS*-у доносећи закључке о превенцији. Ипак, два догађаја су значајна за почетак жестоке борбе са епидемијом *HIV/AIDS*-а у цијелом свијету. Свјетска конференција о *AIDS*-у, која је мобилисала свијет, одржана у Дурбану (Јужна Африка) 2000. године, довела је до смањења цијена антиретровирусних (АРВ) лијекова, оснивања Глобалног фонда за борбу против *HIV/AIDS*-а, туберкулозе и маларије, те 2001. године коначно довела до посебног засједања Генералне скупштине УН-а посвећеног борби против *HIV/AIDS*-а (УНГАСС).

Према подацима СЗО (Свјетска здравствена организација) и УНАИДС-а, у 2014. години је евидентирано око 36,9 милиона особа у свијету које живе с *HIV*-ом. У истој години забиљежено је 2,0 милиона новозаражених случајева. Процјењује се да од укупног броја особа које с *HIV*-ом у свијету само 51% зна свој статус. Од болести повезаних са *AIDS*-ом у 2014. години умрло је 1,2 милиона људи.

Босна и Херцеговина се убраја у земље са ниском преваленцом *HIV*-а, односно стопа инциденце је мања од 0,1%. Према подацима Института за јавно здравство Републике Српске и Завода за јавно здравство Федерације БиХ, од 1986. до краја 2014. године евидентирано је 266 особа са *HIV* инфекцијом, од којег броја је у 2014. години регистрована 21 особа са *HIV* инфекцијом. Код 125 особа се развио *AIDS*. Ширење инфекције је код 84,3% случајева било сексуалним путем, од чега је 48,8% био хетеросексуални однос, док је у 35,5% случајева био хомосексуални/бисексуални однос. Наведени подаци се ипак користе с опрезом јер званично пријављени случајеви инфекције и болести често представљају само 10–20% стварног броја случајева. Разлог томе је високоризични амбијент (политичка нестабилност, економска послеријатна криза, сиромаштво и миграција становништва) који подстиче одређене типове ризичног понашања за *HIV* инфекцију. Такође, низак ниво свијести смањује добровољно тестирање, а томе свакако доприноси и мали број центара за добровољно, повјерљиво савјетовање и тестирање који су углавном доступни у градовима и већим општинама.

Данас *HIV* представља хронично инфективно обољење код којег је особе које живе с *HIV*-ом неопходно медицински пратити до краја њиховог живота. СЗО промовише свеобухватан приступ усмјеравања живота особа које живе с *HIV*-ом, а који подразумева широк спектар здравствених потреба појединца, при чему се многе у току живота могу промијенити. Основну компоненту овог приступа чини обезбјеђивање АРВ третмана. Још 1983. године истраживачки центри су интензивно почели да раде на агенсима против размножавања вируса. Лијек који се од 1964. године користио у онкологији под именом Азидотимидин је 1987. године, након бројних терапијских експеримената, регистрован под именом Ретровир (зидовудин). Међутим, оптимална форма

АРТ-а (антиретровирусне терапије) позната је под називом високоактивна антиретровирусна терапија (HAART; eng. Highly active antiretroviral therapy) и у примјени је од 1996. године. HAART подразумева комбинацију три или више лијекова, продужава животни вијек, побољшава квалитет живота особа које живе с *HIV*-ом уз истовремено смањење трансмисије вируса. Показатељи из Западне Европе и других индустријских земаља у посљедњих десет година указују да је некад смртоносна болест данас постала хронично стање којим се може управљати и да лијекови који су данас доступни особама које живе с *HIV*-ом могу да осигурају животни вијек упоредив са вијеком незаражених особа.

Према подацима СЗО-а, у 2014. години је АРТ био доступан за 14,9 милиона људи, тј. за око 40% њих који живе са *HIV*-ом. Крајем 2015. године у Босни Херцеговини је АРТ примало 65 особа које живе са *HIV*-ом у Сарајеву, 44 у Бања Луци и 16 у Тузли.

Ове “Клиничке водиле за третман *HIV*-а и *AIDS*-а у Босни и Херцеговини” разрађене су у складу са посљедњим препорукама СЗО-а, а намијењене су клиничарима и другим здравственим радницима који су свакодневно укључени у процесе дијагностике, третмана, његе и пружања друге подршке и услуга особама које живе с *HIV*-ом. Главне теме укључују упутства за примјену АРТ-а код одраслих и дјеце, спречавање трансмисије *HIV*-а са мајке на дијете, примјену АРТ-а код *PWID* (особе које убризгавају дрогу помоћу игле и шприца директно у крв), лијечење обољелих са коинфекцијама (хепатитис Б и Ц и *HIV*, туберкулоза и *HIV*), као и преглед интеракција лијекова код примјене АРТ-а.

2. АНТИРЕТРОВИРУСНО ЛИЈЕЧЕЊЕ

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

Најновије смјернице су засноване на већем броју доказа који подржавају раније иницирање АРТ-а него што се заговарало у претходним смјерницама. Осим користи од ранијег иницирања терапије за HIV инфицирану особу, додатни разлог је и смањење сексуалне трансмисије на HIV неинфициране особе.

2.1. Базична евалуација

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

Први преглед

- Комплетна лична анамнеза, укључујући и породичну анамнезу (CVD, дијабетес, хипертензија), лијекови које пацијент узима, животни стил (конзумација алкохола, цигарета, злоупотреба дрога), комборбидитети
- Анамнеза о сексуалном и репродуктивном здрављу
- Физикални преглед, укључујући податке о висини, тежини, BMI, крвном притиску
- Лабораторијска анализа:
 - Налаз антитијела на HIV (скрининг и потврдни тест)
 - PCR HIV РНК
 - Тест генотипизације и резистенције
 - Тест R5 тропизма (уколико је доступан)
 - Апсолутни и релативни број CD4 и CD8 лимфоцита
 - HLA-B*5701
 - KKC, AST, ALT, LDH, AP, глукоза, креатинин, израчунавање клиренс креатинина, амилазе
 - Липидни статус (укупни холестерол, LDL, HDL, триглицериди)
 - Серологија на токсоплазму, CMV, сифилис, хепатитис маркери – А, Б и Ц
 - Количина протеина и глукозе у урину/dipstick
 - 25 ОН витамин Д
 - PSA према индикацијама за HIV негативну популацију, алфа фетопротеин за особе с цирозом (АФП)

- Скрининг на сексуално преносиве инфекције (СПИ)
- ПАПА тест, мамографија,
- ПАПА тест анални (MSM), анаскопија
- Туберкулин кожни тест (TST) уколико је број $CD4 > 400$ ћел./ μL или интерферон- γ *release assay* (IGRA тест)
- ЕКГ, процјена ризика (Фрамингамов скор)
- Ултразвук и по потреби ФиброСкен
- Процјена социјалног и психолошког стања болесника: пружање потпоре и савјетовање уколико је потребно
- Вакцинација за хепатитис А и Б (зависно од серолошког налаза), те вакцинација против пнеумокока

Наредни прегледи (асимптоматски болесници који не примају АРТ)

- Најмање сваких 3–6 мјесеци:
 - ККС, апсолутни и релативни број $CD4$ и $CD8$ лимфоцита, *PCR HIV РНК*
- Сваке године:
 - Физикални преглед
 - Процјена социјалне и психолошке подршке, заговарање престанка пушења
 - Серологија на сифилис, хепатитис маркери Б и Ц (уколико су претходно били негативни или према епидемиолошкој индикацији), ПАПА тест
 - *AST, ALT, LDH*, липидни статус

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

$CD4$ вриједности

Вриједност $CD4$ је главни индикатор имунске функције код пацијената с *HIV* инфекцијом и најбољи је предсказивач прогресије болести. Један је од кључних параметара при доношењу одлуке о иницирању АРТ-а и профилаксе за ОИ. Важан је фактор у мониторингу терапијског одговора. Адекватан одговор $CD4$ на терапију је дефинисан као повећање вриједности $CD4$ за 50–150 ћел./ μL годишње. Пацијенти код којих се иницира терапија уз ниске вриједности $CD4$ или који су старије животне доби могу да имају скромно повећање упркос *VL* супресији.

Мониторинг $CD4$: Треба га урадити сваких 3–6 мјесеци током прве двије године од укљученог АРТ-а или ако је број $CD4 < 300$ ћел./ μL .

Послије двије године на АРТ-у са одрживом *HIV* РНК супресијом, а вриједностима $CD4$ између 300 и 500 ћел./ μL мониторинг радити сваких 6–12 мјесеци, а код вриједности $CD4 > 500$ ћел./ μL опционално.

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

HIV РНК тестирање

VL је најважнији индикатор одговора на АРТ и може да буде користан у предсказивању клиничке прогресије. Циљ АРВ лијечења је постићи виремију испод границе детекције, нпр. <20–75 копија/*mL*, зависно од типа теста.

Изоловани “блипови” или пролазно ниске вриједности виремије, мање од 400 копија/*mL*, нису ријетки код успјешно третираних пацијената и не сматра се да представљају вирусну репликацију или да предсказују вирусолошки неуспјех.

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

Код пацијената на АРВ режиму, вирусна супресија се постигне за 12–24 седмице, иако код неких пацијената то може да траје и дуже.

РНК мониторинг се ради прије иницирања терапије, 2–4 седмице након иницирања АРТ-а, а након тога сваких 4–8 седмица док се не супримира виремија на мање од 200 копија/*mL*, потом сваких 3–4 мјесеца код стабилних пацијената; може се размотрити и могућност мониторинга сваких 6 мјесеци код пацијената са стабилном адхеренцијом и VL супресијом дужом од 2–3 године.

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

HLA-B*5701

У склопу базичне евалуације, неопходно је прије иницирања ABC реализовати скрининг тест на HLA-B*5701 како би се избјегао ризик за хиперсензитивну реакцију (ХСР). ХСР представља мултиоргански клинички синдром који се виђа унутар првих 6 седмица третмана с ABC.

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

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

2.2. Тестирање резистенције на лијекове

Тестирање резистенције на АРВ лијекове је дио рутинског дијагностичког алгорита HIV инфекције. У рутинској се дијагностици примјењују генотипски тестови. Њима се одређују мутације у генима који кодирају реверзну транскриптазу и протеазу који узрокују резистенцију вируса на лијекове. Добра страна генотипских тестова јесте њихова стандардизованост.

Налаз генотипског теста даје попис АРВ лијекова, те интерпретацију резултата генетичке анализе вируса, тј. податак о томе да ли је вирус резистентан или осјетљив на поједине лијекове. Генотипски тестови дају информацију о резистенцији на *NRTI*, *NNRTI*, *INSTI* и *PI*. Генотипско тестирање је преферирано у односу на фенотипско тестирање због ниже цијене, краћег времена чекања резултата и веће сензитивности у детекцији дивљих типова и резистентних вируса.

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

Тестирање резистенције је индиковано у сљедећим ситуацијама:

- Новооткривени *HIV* инфицирани пацијенти, без обзира да ли ће им терапија бити иницирана одмах или одложена. Уколико се одлаже, треба поновити тестирање у вријеме када се буде разматрало иницирање АРТ-а уколико сматрамо да постоји могућност заразе резистентним вирусом или ако преваленца резистенције у популацији прелази 10%.
- Болесници с вирусолошким неуспјехом лијечења код којих је вiremија већа од 1.000 копија/*mL*. Тестирање резистенције на лијекове треба реализовати док је пацијент на ординираним АРВ лијековима или унутар четири седмице по искључењу терапије.
- Болесници са субоптималном супресијом вiremије.
- *HIV* инфициране труднице, прије иницирања АРТ-а, као и код оних које су затрудњеле уз детектабилну вiremију док су биле на терапији.

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

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

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

2.3. Тестирање корецептора тропизма

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

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

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

Одређивање тропизма вируса је неопходно реализовати непосредно прије започињања лијечења маравироком. Виремија у плазми треба бити већа од 1.000 копија *HIV*-1 РНК по *mL* плазме. Код особа с виремијом мањом од 1.000 копија *HIV*-1 РНК по *mL* плазме или с немјерљивом виремијом, код којих се примјена маравирока планира због тежих нуспојава АРТ-а, препоручује се генотипски тест тропизма у којем се анализира провирусна *HIV*-1 ДНК.

2.4. Циљеви терапије

Циљеви АРТ-а се могу различито дефинисати:

- Клинички циљеви: смањити морбидитет, продужити живот и побољшати квалитет живота,
- Вирусолошки циљеви: настојимо смањити виремију на најнижи могући ниво (мање од 20–50 копија *HIV*-1 РНК у *mL* плазме) како бисмо зауставили напредовање болести и спријечили појаву резистентних вирусних варијанти,
- Имунолошки циљеви: обухватају квантитативни и квалитативни опоравак функције,
- Терапијски циљеви: имати што мање нуспојава уз неопходну кооперативност болесника,
- Епидемиолошки циљеви: превенција *HIV* трансмисије.

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

2.5. Оптимално вријеме за иницирање АРТ-а

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

Оптимална граница вриједности *CD4* при којој би требало иницирати АРТ код асимптоматских особа није јасно дефинисана, али и америчке и европске смјернице су у новије вријеме помакле ту границу у корист ранијег увођења третмана, јер се све више прихвата став да штета коју наноси *HIV*, као и дугорочне посљедице нелијечене *HIV* инфекције, коинцидирају с доступношћу сигурнијих и подеснијих АРВ опција. Усто, корист од увођења АРТ-а је и смањење *HIV* трансмисије на друге особе. Чак и код одгођеног третмана очекује се имунски и клинички опоравак, мада у оваквим ситуацијама имунска реконституција може да буде скромнија, а животни вијек пацијената краћи.

Рани третман моћном АРВ терапијом може да: побољша и очува имунску функцију код већине пацијената уз максималну вирусну супресију; смањи могућност коморбидитета; доведе до мање имунске активације и инфламације; те може да смањи трансмисију с особе на особу.

Резултати СТАРТ студије, која је још увијек у току, донијели су драматичне промјене везане за иницирање АРТ-а. Предлаже се да се *HIV* третмани иницирају одмах након што се постави *HIV* дијагноза. СТАРТ студија је закључила да особе које живе с *HIV*-ом имају нижи ризик од развоја *AIDS*-а или других тежих болести ако им је раније инициран АРТ, када су вриједности *CD4* >500 ћел./ μL , него када се одгоди иницирање третмана, све док вриједности *CD4* не падну испод 350 ћел./ μL . Користи од иницирања АРТ-а у ранијим стадијумима *HIV* болести су смањење ризика за развој тешких инфекција и карцинома повезаних с *AIDS*-ом за 72% те смањење ризика од развоја *non-AIDS* дефинишућих стања за 39%.

Раније увођење терапије даје двоструку корист – не само побољшање здравља особа на терапији него у исто вријеме и смањује ризик од трансмисије *HIV*-а на друге особе с обзиром на немјерљиву виремију.

Забележен је један неочекивани налаз у студији СТАРТ, а то је да се и при високим вриједностима *CD4* >500 ћел./ μL могу јавити тешке болести и карциноми, а до сада се сматрало да је праг од 500 ћел./ μL *CD4* релативно безбједна граница. Ова студија проблематизује употребу броја *CD4* као критеријума за свеукупно здравље. Чињеница да су се такве компликације које указују на теже повреде имунског система и у раним стадијумима *HIV* болести јављале у студији СТАРТ повлаче питање „да ли постоји рупа у имунском систему“ која се јавља у раним стадијумима болести. Истраживачи истичу потребу и дају јаке разлоге за даље проучавање имунског система и проналажење прецизних параметара за процјењивање здравственог стања неке особе.

Смјернице које су дали ДХХС, ИАС-УСА, ЕАЦС и СЗО у 2015. години препоручују иницирање терапије одмах након што се постави *HIV* дијагноза без обзира на вриједности *CD4* ћелија. Нове ажуриране Британске смјернице (BHIVA) ће такође дати такве препоруке, а све захваљући студији СТАРТ, која је дала извјештај о користима од третмана које су превагнуле у односу на ризик код особа с веома високим вриједностима *CD4*.

2.6. Када укључити АРВ третман?

Препоруке за иницирање АРТ-а (ДХХС, 2015.)

АРТ је препоручен за третман свих *HIV* инфицираних особа ради смањења ризика од прогресије болести:

- *CD4* <350 ћел./ μL
- *CD4* = 350–500 ћел./ μL
- *CD4* >500 ћел./ μL

АРТ је такође препоручен и за превенцију трансмисије *HIV*-а:

- Перинатална трансмисија
- Сексуална трансмисија

Препоручено без обзира на вриједности *CD4*:

- Трудноћа
- Историја *AIDS*-дефинишућих болести
- Нефропатија повезана с *HIV*-ом (*HIVAN*)
- Хепатитис Б и Ц коинфекција
- Старост >50 година
- *CVD*
- *AIDS* и *non-AIDS* дефинишући малигноми

Препоруке за иницирање АРТ-а: ЕАЦС, 2015.

Симптоматска <i>HIV</i> болест (ЦДЦ Б или Ц стања, укључујући туберкулозу)	Асимптоматска <i>HIV</i> инфекција	
Било које вриједности <i>CD4</i>	Тренутне вриједности <i>CD4</i>	
	<350	≥350
SR	SR	R

SR = Изразито препоручено

R = Препоручено

АРТ треба увијек препоручивати без обзира на вриједности *CD4*, уз могући изузетак високих вриједности и стабилних *CD4*. Увијек треба одвојити времена за припрему клијента како би се оптимизовала адхеренција. Генотипско тестирање резистенције се препоручује прије иницирања АРТ-а, у идеалној ситуацији у вријеме постављања *HIV* дијагнозе, а ако то није могуће, онда то тестирање треба урадити прије иницирања АРТ-а. Ако се АРТ мора иницирати прије него су резултати генотипског тестирања спремни, препоручује се укључити *PI/r* у прву режимску линију. Идеално би било, прије иницирања третмана, урадити базичне вриједности *CD4* и *viral load*а како би се могло на наредном тестирању видјети какав је одговор на третман. Напокон, укључивање АРТ-а треба препоручивати при било којим вриједностима *CD4*, с циљем редуцирања сексуалне трансмисије, ризика од *AIDS* пратећих стања и вертикалне трансмисије *HIV*-а с мајке на фетус (прије трећег триместра трудноће).

Препорука за иницирање АРТ-а (СЗО, 2015.)

- АРТ треба иницирати свим особама с *HIV*-ом при било којим вриједностима *CD4*.
- АРТ треба иницирати свим особама с тешком узнапредовалом *HIV* клиничком болешћу (СЗО клинички стадијум 3 или 4), те код особа чије су вриједности *CD4* <350 ћел./ μ L.

Препоруке за иницирање АРТ-а (БиХ, 2015.)

Федерација и Брчко Дистрикт БиХ

Класификација болести	Број CD4+ T ly	Препорука
Симптоматски	Било који	Иницирати АРТ
Асимптоматски	<350 ћел./μL	Иницирати АРТ
Асимптоматски	350–500 ћел./μL	Иницирати АРТ
Асимптоматски	>500 ћел./μL	Иницирати АРТ према процјени доктора

Република Српска

Класификација болести	Број CD4+ T ly	Препорука
Симптоматски	Било који	Иницирати АРТ
Асимптоматски	<350 ћел./μL	Иницирати АРТ
Асимптоматски	350–500 ћел./μL	Иницирати АРТ
Асимптоматски	>500 ћел./μL	Размотрити могућност иницирања АРТ према процјени доктора

2.7. Користи и недостаци раног увођења АРТ-а

Могуће користи од раног увођења терапије: При вриједностима CD4 >500 ћел./μL, користи су превенција иреверзибилних оштећења имунског система, смањење ризика од компликација везаних за HIV (ТБ, NHL, KS, периферна неуропатија, малигноми везани за HPV, когнитивни поремећаји везани за HIV), смањен ризик од неопортунистичких компликација и non-AIDS компликација (CVD, болести бубрега, јетре, малигноми, инфекције), смањивање ризика за HIV трансмисију.

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

Коинфекција с HBV и HCV: Код коинфицираних пацијената АРТ може да успори прогресију болести јетре тако што ће очувати или опоравити имунску функцију и редуцирати имунску активацију и инфламацију повезану с HIV-ом. Неки лијекови који су активни против HIV-а активни су и против HBV-а (тенофовир – TDF, ламивудин – 3TC, ембрицитабин – FTC) и могу да превенирају развој теже болести јетре тако што ће супримирају HBV репликацију. АРВ лијекови не инхибирају директно HCV репликацију. HCV третман има боље резултате када је HIV репликација под надзором или када су вриједности CD4 повећане. Раније иницирање третмана за HIV инфекцију код коинфицираних с HBV и HCV може да смањи ризик за прогресију болести јетре.

Кардиоваскуларна болест: Нетретирана HIV инфекција може да буде повезана с повећаним ризиком за CVD. Рана контрола HIV репликације помоћу АРТ-а може бити коришћена као стратегија за редуцирање ризика за CVD.

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

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

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

Превенција перинаталне трансмисије: Комбинована АРТ током трудноће смањује стопу перинаталне трансмисије *HIV*-а на 0,5%.

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

Малигноми: Иницирање АРТ-а ради супресије *HIV* репликације и одржавање вриједности *CD4* >350 –500 ћел./ μ L може да смањи инциденцу како *AIDS* дефинишућих, тако и *non-AIDS* дефинишућих малигнома.

Насупрот користима, могући ризици од раног увођења терапије су нуспојаве и токсичност АРВ лијекова, резистенција на лијекове, повећано укупно вријеме употребе АРТ-а, већа шанса за замор пацијента с дуготрајним узимањем терапије и трошкови лијечења. Постојећи режими могу да буду мање ефикасни или више токсични од нових терапија у скорој будућности.

Дугорочна токсичност и развој резистенције на АРВ лијекове оправдан су разлог за одлагање терапије за *HIV*. Али, резистенција се јавља чешће код особа које иницирају терапију у каснијим стадијумима инфекције него код оних који започну терапију раније. Раније иницирање АРТ-а, уз вриједности *CD4* >500 ћел./ μ L, има за резултат дуже акумулирано вријеме на терапији. Новији АРВ лијекови се боље толеришу, подеснији су и ефикаснији него лијекови који су се користили у ранијим режимима, али постоји мање података о краткорочној сигурности новијих лијекова.

Токсичност АРВ лијекова: Постоји повећана инциденца *CVD* повезана с кумулативном експозицијом на неке лијекове у класама *NRTI* и *IP*.

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

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

2.8. Специфични проблеми код пацијената с једном од опортунистичких инфекција

У узнатредованом стадију *HIV* болести, ОИ или малигноми могу да захтијевају хитан менаџмент прије него се укључи АРТ. Оптимално вријеме за иницирање АРТ-а код особа с неком ОИ није прецизирано, иако подаци за већину ОИ, укључујући и ТБ, говоре у прилог иницирања третмана одмах по увођењу третмана за ОИ, јер то побољшава стопе преживљавања иако инциденца инфламаторне реакције имунске реконституције може да буде повећана.

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

2.9. Особе код којих се прогресија не јавља у дужем временском периоду (енг. long-term nonprogressor)

Мали број АРВ нетретираних *HIV* инфицираних особа може да задржи високе вриједности *CD4* током дугог низа година (без прогресије), а још мањи број може да задржи супримиран *VL* у дужем временском периоду. Иако терапија може да буде корисна за пацијенте и једне и друге групе, недостају клинички подаци који би подржали стратегију укључивања терапије у овим групама.

2.10. Компоненте АРВ режима

Да би се постигли циљеви третмана путем супресије *HIV* репликације на најнижи могући ниво, потребно је истовремено укључити више АРВ лијекова. Иницијални АРВ режими садрже основицу двојног *NRTI* (нуклеотидни инхибитор реверзне транскриптазе) у комбинацији с *NNRTI* (ненуклеозидни инхибитори реверзне транскриптазе) или са *PI/r* (група АРВ лијекова који спречавају дјеловање *HIV* протеазе) или с инхибитором интегразе. Било је покушаја и с неким алтернативним режимима, као што су три *NRTI*, или *PI* плус *NNRTI* без *NRTI*, или бустирана *PI* монотерапија, али се све то показало као мање моћна терапија. Сваки лијек из типичне тројне комбинације треба бити засебно размотрен у смислу његове снаге, примјењивости и токсичности.

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

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

Фактори које треба размотрити прије избора иницијалног режима су:

- Коморбидна стања (CVD, болести јетре, бубрега, ТБ, психијатријске болести, зависност)
- Могући непожељни ефекти лијека
- Интеракције лијекова
- Резултати генотипског тестирања
- *HLA-B*5701*
- Пол и вриједности *CD4* прије третмана ако се разматра увођење *NVP*
- Вриједности *HIV* РНК прије третмана
- Тестирање тропизма ако се разматра увођење *MVC*
- Адхеренција, број таблета, учесталост дозирања и узимање течности и хране уз лијекове

Процјена ефикасности и снаге режима је заснована на вриједностима виремије и броја *CD4+T_H*, а подаци из рандомизованих клиничких студија су показали који су то преферирани, алтернативни и прихватљиви режими.

1. Преферирани режими су они који су показали оптималну и трајну вирусолошку ефикасност, повољну толерантност, повољан профил токсичности и који су једноставни за узимање.
2. Алтернативни режими су ефикасни, али имају недостатке када их се пореди с преферираним режимима.
3. Прихватљиви режими имају смањену вирусолошку активност, недовољни су подаци о ефикасности из великих клиничких студија или имају велики број таблета, имају већу токсичност итд.

2.11. Преглед најчешће употребљаваних компоненти АРВ режима

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

NRTI

Префериране комбинације *NRTI* су коформулације два лијека у једној таблети, с тим да је један од тих лијекова *3TC* или *FTC*. Коформулација побољшава примјењивост и адхеренцију пацијента. Класа *NRTI* може да узрокује липоатрофију и лактичку ацидозу, иако ризик за то варира од лијека до лијека унутар *NRTI* класе. Двојни *NRTI* се користе у комбинацији с једним *NNRTI* *PI* бустираним с *RTV* (ритонавир) и Кобицистатом; *INSTI* (класа АРВ лијекова који блокирају *HIV* ензим интегразу); или с *CCR5*.

Ламивудин (3TC) и емтрицитабин (FTC)

3TC и *FTC* су слични *NRTI* и могу бити употребљавани као алтернативе. Или један или други су укључени у двојну *NRTI* “основицу”. Оба лијека се веома добру толеришу, иако *FTC* може да узрокује хиперпигментацију, нарочито код особа с тамнијом бојом коже. Појединачна мутација, *M184V*, односи се на висок степен *HIV* резистенције на *3TC* и *FTC*. Оба ова лијека су такође активна против хепатитис Б вируса, иако код особа с *HBV* коинфекцијом уз ове лијекове треба обавезно укључити и неки *HBV* активан лијек.

Преферирани двојни *NRTI*: коформулације

Тенофовир (TDF) + емтрицитабин (FTC)

То је моћна коформулација која се узима једном дневно, те је и по америчким и по европским смјерницама препоручена као преферирана *NRTI* комбинација код већине пацијената. Такође је доступна у коформулацији с ефавиренцом (EFV) као комбинација три лијека у једној таблети. Код *ARV-naïve* пацијената, ова коформулација је показала моћну вирусолошку супресију и била је супериорна у односу на комбинацију *ZDV/3TC* у вирусолошкој ефикасности. *ABC/3TC* има инфериоран вирусолошки одговор у компарацији са *TDF/FTC* код пацијената који су имали предтретманске вриједности *HIV* РНК >100.000 копија/*mL*.

TDF је обично добро толерисан у краткорочној употреби, иако се повезује с коштаном и реналном токсичности те је потребан мониторинг реналне функције. Постоји већи ризик од реналне дисфункције када се *TDF* укључи у режиме засноване на *PI*, који повећавају концентрацију *TDF*-а. *TDF* има интеракције, нарочито с атазанавиром (ATV) (снижава његове нивое) и с диданозином (ddI) (чије нивое повећава, те ту комбинацију треба избежавати). *TDF* у комбинацији са или *FTC* или Епивиром јесте преферирана комбинација *NRTI*, нарочито код пацијената с *HIV/HBV* коинфекцијом, пошто су ови лијекови активни против оба вируса.

HIV резистенција *TDF*-а укључује *K65R* мутацију, која може да доведе до унакрсне резистенције с неким другим лијековима из ове класе.

Абакавир (ABC) + ламивудин (3TC)

Ова коформулација се дозира једанпут дневно. *ABC* је моћан *NRTI*, без већих интеракција с другим лијековима. Добро се толерише у дужем року употребе, иако може да узрокује понекад озбиљне ХСР. Хиперсензитивност на *ABC* је уско повезана с *HLA-B*5701*, те треба урадити генетички скрининг прије увођења *ABC*, с тим да се онима који имају позитиван резултат теста тај лијек не укључује. Пацијенти с негативним резултатом *HLA-B*5701* теста имају пуно мање шансе да доживе ХСР и треба им савјетовати да прате евентуалне симптоме ове реакције. *ABC* се повезује с непожељним кардиоваскуларним ефектима у неким али не и у свим студијама; употреба *ABC*-а повезана је с повишеним ризиком за ИМ, нарочито код пацијената с претходно егзистирајућим кардијалним факторима ризика. Могућа кардиоваскуларна токсичност је предмет актуелних истраживања. Код пацијената с високим *HIV VL* прије укључивања третмана (>100.000 копија/*mL*), по једној студији, режими који садрже *ABC/3TC* нису били толико дјелотворни у супресији *HIV* виремије у поређењу с онима који садрже *TDF/FTC*. Ипак, комбинација *ABC/3TC* је и надаље добра алтернативна опција двојног *NRTI* код неких *ART-naïve* пацијената. Резистенција на *ABC* је слична оној код *TDF*-а, уз *K65R* мутацију. *TAM* (тимидин аналогна мутација) може да снизи снагу *ABC*-а.

Зидовудин (ZDV) + ламивудин (3TC) коформулација

Ова комбинација се појавила као прва коформулација и била је у широкој примјени, уз дозирање двапут дневно. У студији о *ABC/3TC* и *ZDV/3TC* (оба у комбинацији с *EFV*), вирусолошки одговори су били приближно исти у обје групе, а повећање вриједности *CD4* је било веће код прималаца *ABC/3TC*. *ZDV* може да узрокује макроцитну анемију, понекад веома тешку, осјећај заморености, митохондријалну токсичност укључујући и лактичну ацидозу, хепаталну стеатозу и липоатрофију. С обзиром да *ZDV/3TC* има већу токсичност него *TDF/FTC* или *ABC/3TC*, те да се дозира двапут

дневно, препоручује се ZDV/3TC као прихватљива прије него преферирана или алтернативна опција двојног *NRTI*. С обзиром да је био предмет истраживања бројних студија о превенцији перинаталне трансмисије, зидовудин је и надаље префериран *NRTI* за третман код трудница.

Ова коформулација има минималне интеракције с осталим АРВ лијековима. Баријера резистенције ZDV-а је прилично широка.

Остали *NRTI*

Ставудин (d4T)

Овај аналог тимидина је интензивно био употребљаван у прошлости, али је његова дугорочна токсичност ограничила његову примјену.

Диданозин (ddI)

Диданозин је један од *NRTI*-а који се дозира једанпут дневно. Може да има веће непожељне ефекте у дугорочној примјени, те данас није препоручен, осим ако нема на располагању неки други *NRTI*.

NNRTI

Режими засновани на *NNRTI* су показали вирусолошку снагу и трајност. Сви *NNRTI* могу да узрокују осип (понекад тежи, укључујући и Стивенс–Џонсонов синдром), те имају интеракције с многим другим лијековима, укључујући и остале АРВ лијекове. *NNRTI* имају ниску генетичку баријеру на резистенцију, а појединачне мутације могу пренијети унакрсну резистенцију унутар класе. Сви *NNRTI*, осим ETV (Интеленце/етравирине) који је одобрен за употребу код пацијената с АРВ искуством, имају само једну мутацију за развој резистенције.

Одобрено је пет *NNRTI* лијекова: DLV, EFV, ETR, NVP и RPV.

Ефавиренц (EFV)

EFV је донедавно био префериран *NNRTI* због своје снаге и толерантности, а дозира се једанпут дневно. Доступан је у коформулацији с TDF и FTC. Краткорочна токсичност је обично транзиторна и типично не захтијева прекидање третмана. Већина најчешћих непожељних ефеката су ЦНС симптоми, укључујући немирне снове, вртоглавицу, несаницу, губитак памћења, халуцинације. EFV се обично добро толерише у дужем временском периоду; вирусолошки је супериоран у односу на неке режиме који су засновани на PI. Вирусолошка предност EFV је најизраженија код пацијената чије су вриједности *viral load*а прије укључивања АРТ-а >100.000 копија/mL.

Резистенција на EFV је слична као и код осталих лијекова у класи. Чак и уз појединачне мутације, нарочито K103N и Y181 C или I, обично дође до резистенције високог степена на NVP (невирапин), а додатне *NNRTI* резистентне мутације се акумулирају током режима који доживљава неуспјех. С друге стране, дуги серумски полуживот EFV-а може да омогући трајну активност и лимитирану резистенцију, чак и с компромитованом адхеренцијом. EFV је контраиндикован у првом триместру трудноће и треба га избјегавати, ако је могуће, код жена које би могле затрудњети док узимају тај лијек. Ако се EFV ординира, жене треба информисати о потреби да имају и ефикасну контрацепцијску заштиту.

С обзиром на доступност режима с мање непожељних дејстава који лимитирају третман, уз неинфериорну или супериорну ефикасност, *EFV/TDF/FTC* се сврстава у категорију алтернативних режима за *ART-naïve* пацијенте.

Невирапин (NVP)

NVP је по много чему сличан ефавиренцу, али је понекад мање моћан. Оригинална формулација је ординирана двапут дневно, а сада је доступна и таблета која се узима једанпут дневно. Његова краткорочна токсичност укључује осип, али не и ЦНС нуспојаве које прате *EFV*. Ипак, *NVP* може да узрокује понекад тешку или чак фаталану хепатичну ХСР у првим седмицама третмана. Према неким студијама, ово се дешавало чешће код жена с већим вриједностима *CD4* приликом иницирања *NVP* (жене с вриједностима *CD4* >250 ћел./ μ L, мушкарци с вриједностима >400 ћел./ μ L), те *NVP* не треба ординирати код оваквих особа. Пацијенти који доживе повећање вриједности *CD4* изнад овог прага могу да безбједно наставе с терапијом без ризика од нуспојава. Резистенција на *NVP* је слична оној код *EFV*-а. У широкој примјени је током трудноће, с обзиром да смањује ризик трансмисије *HIV*-а на фетус. Првих 14 дана, *NVP* се дозира 200 *mg* дневно, а потом 400 *mg* дневно као терапија одржавања. Препоручује се мониторинг серумских трансаминаза на почетку, након двије седмице после повећања дозе, те једанпут мјесечно током првих 18 седмица третмана.

Етравирин (ETR)

ETR је новији *NNRTI* који је активан против неких сојева *HIV*-а с резистенцијом на *EFV* или *NVP*. У дози од 200 *mg* двапут дневно је одобрен за употребу код пацијената с АРВ искуством, а након вирусолошког неуспјеха. Добро се подноси, нема ЦНС нуспојава, изазива благи осип. Узима се с храном. Генетска баријера за резистенцију је виша него код осталих *NNRTI* лијекова.

Рилпивириин (RPV)

У 2011. години *RPV* је добио лиценцу за употребу у иницијалним АРВ режимима код одраслих особа. Дозира се једанпут дневно. Чини се да је мање ефикасан од *EFV*-а у постизању вирусолошке супресије код пацијената с високим предтретманским вриједностима *HIV* РНК (>100.000 копија/*mL*), те се препоручује као алтернативни режим за иницијалну терапију. Особе с вирусолошким неуспјехом уз *RPV* имају више шансе да стекну генотипску резистенцију на остале *NNRTI* (*EFV*, *ETR* и *NVP*). *RPV* се повезује с мањим бројем непожељних дејстава. Стопа вирусолошког неуспјеха је већа код пацијената с предтретманским вриједностима *CD4* <200 ћел./*mm*³ него код оних с вриједностима *CD4* >200 ћел./*mm*³.

Комбинована фиксна комбинација *RPV/TDF/FTC* се узима у једној таблети једанпут дневно. *RPV* се администрира уз јело. Контраиндикована је употреба *RPV* уз инхибиторе протонске пумпе.

Делавирдин (DLV)

DLV се дозира трипут дневно, има најмању антивирусну активност, те се не препоручује као дио иницијалног режима.

Инхибитори протеазе (PI)

Режими засновани на *PI*, а нарочито када су ојачани са *PK*, или са *RTV* или са *Cobi*, показали су вирусолошку снагу и трајност код *ART-naïve* пацијената. Бустирање *RTV*-ом додаје снагу и даје погодност, омогућава мање често дозирање и мањи број пилула по дози, иако то може да има додатна и нежељена дејства или интеракције међу лијековима. С употребом *PI* повезане су транзиторне гастроинтестиналне сметње и метаболички поремећаји, као што су хиперлипидемија и инсулинска резистенција. Њихова инциденца варира од једног до другог *PI*. Новији *PI* се разликују у смислу склоности да узрокују метаболичке компликације, које зависе од дозе *RTV*. Двије велике опсервацијске кохорт студије сугеришу да *LPV/r*, *IDV*, *FPV* или *FPV/r* могу бити повезани с повећаном стопом ИМ. Бустирање с *RTV*-ом омогућава смањену учесталост дозирања и броја пилула, што доводи до боље адхеренције на режим. Недостаци додавања *RTV*-а су повећани ризик од хиперлипидемије и већа могућност интеракције с многим лијековима, укључујући остале АРВ, обично путем инхибиције хепатичког *cytochrome p450 isoenzyme*. *RTV*-ом бустирани *PI* имају високу генетичку баријеру резистенције, те су ријетке резистентне мутације које се детектују при вирусолошком неуспјеху; сваки од њих има карактеристичан сет индукованих мутација.

Критерији за класификовање преферираних и алтернативних *PI* код *ART-naïve* пацијената су: показана супериорност у вирусолошкој ефикасности када се пореде с неким другим, најмање једним режимом заснованим на *PI*, уз објављене резултате из 48. седмице; *PI* бустирани с *RTV* не више од 100 mg *RTV* дневно; дозирање једанпут дневно; мали број таблета и добра толеранција. На основу ових критеријума, једном дневно дозирани *DRV/r* + *TDF/FTC* је препоручени *PI*.

Атазанавир (ATV)

ATV се укључује једанпут дневно, а може се употребљавати са *RTV*-ом или са Кобицистатом. Бустирање ритонавиrom подиже нивое лијека без додатне токсичности и има побољшану вирусолошку активност у поређењу с небустираним *ATV*-ом. У ДХХС-овим смјерницама, *ATV/r* или *ATV/c* је алтернативна терапијска опција. Обично се добро толерише и има мањи број *GI* и липидних дејстава него остали *PI*; често узрокује индиректну хипербилирубинемију. Небустирани *ATV* не треба укључивати с *TDF*-ом, с обзиром да тај *NRTI* спушта његове нивое концентрације, а апсорпција може да буде смањена због истовремене употребе лијекова који супримирају гастричну киселину.

Дарунавир (DRV)

DRV мора бити укључен уз бустирање *RTV*-ом или Кобицистатом. *DRV/RTV* се употребљава и у иницијалној терапији и у “режиму спаса”. АРТЕМИС студија је поредила *DRV/r* с *LPV/r*, оба у комбинацији с *TDF/FTC*, и доказала да *DRV/r* није био инфериоран у односу на *LPV/r*. У 96. седмици, вирусолошки одговор на *DRV/r* је био супериоран у односу на *LPV/r*. Међу учесницима чије су почетне вриједности виремије биле веће од 100.000 копија/mL, стопе вирусолошког одговора су биле ниже уз *LPV/r* него уз *DRV/r*. То је препоручени *PI* за иницијални АРТ. Релативно се добро толерише, иако може да узрокује *GI* поремећаје и хиперлипидемију. Има високу генетичку баријеру на резистенцију.

Лопинавир (LPV)/ритонавир (RTV)

Овај једини коформулисани бустирани *PI* се може укључивати једанпут или двапут дневно у иницијалној терапији. Повезује се с више метаболичких компликација (хиперлипидемија, нарочито хипертриглицеридемија) и гастроинтестиналних нуспојава него *ATV* или *DRV* који су појачани с *PK*. Повезан је и с повећаним ризиком за кардиоваскуларне епизоде, те се препоручује у категорији Остали *PI/r*. Једини је *PI* коформулисан са *RTV*, с којим постоји најдуже искуство у клиничкој пракси. *ACTG 5142* студија је показала да је режим с *LPV/r* уз два *NNRTI* имао снижену вирусолошку ефикасност када се пореди с *EFV*, али да је *CD4* одговор био бољи уз *LPV/r*, а било је и мање резистенције приликом вирусолошког неуспјеха. Моћан је и има широку баријеру резистенције, те може бити употребљаван у иницијалној терапији или у неким “режимима спаса”. Препоручени је *PI* за употребу код трудница; дозирање једанпут дневно не треба примјењивати код трудница, нарочито током трећег триместра.

Остали *PI* се данас рјеђе употребљавају него они који су претходно наведени, иако могу да имају улогу у неким индивидуализованим *APB* режимима. *FPV/r*, небустирани *ATV* и *SQV* имају недостатке као што су већи број таблета, мања ефикасност или повећана токсичност, те стога нису укључени као опција за иницијалну терапију.

Фосампренавир (**FPV**) се може укључивати са или без бустирања *RTV*-ом. Бустирани *FPV* се може узимати једанпут или двапут дневно. С обзиром да се данас преферирају режими који се дозирају једанпут дневно, уз 100 mg *RTV* дневно, режим *FPV* двапут дневно је препоручен у категорији Остале *PI* опције.

Саквинавир (**SQV**) у својој најновијој формулацији се узима двапут дневно и мора бити ординиран уз ниску дозу *RTV*. *SQV/r* режим садржи већи број таблета и потребно је дозирање двапут дневно уз 200 mg *RTV*. Релативно се добро толерише.

Нелфинавир (**NFV**) је једини међу *PI* који се може употребљавати без бустирања *RTV*-ом. Мање је моћан од бустираних *PI*. Ова чињеница, као и то да обично изазива дијареју, ограничила је његову употребу осим код трудница које не толеришу ритонавир, када се може сматрати потпуно безбједним лијеком.

Индинавир (**IDV**) се ријетко употребљава због своје токсичности.

Типранавир (**TPV**) мора бити коадминистриран уз релативно високе дозе *RTV*-а, а може да узрокује више *GI* и јетрених токсичности него остали *PI*. Мора се чувати у фрижидеру.

2.12. С чим започети: *PI* наспрам *NNRTI*

Хоћемо ли изабрати неки *NNRTI* или бустирани *PI*?

Преферирана употреба *PI* у поређењу с *NNRTI*, као прва линија терапије, има и предности и недостатака. Предност бустираних *PI* режима је да веома мали број пацијената који доживе вирусолошки неуспјех развију мутације (захтијева мултипле мутације), док су предности режима заснованих на *NNRTI* (*EFV*) што садрже мали број таблета и боље се метаболички подносе, а резистенција је потврђена појединачном мутацијом. Коформулације *EFV/TDF/FTC* или *RPV/TDF/FTC* имају дозирање једанпут дневно у једној таблети. Већина режима заснованих на *PI* укључују *RTV* или Кобицистат; могу бити дозирани једанпут или двапут дневно и имају већи број таблета него *NNRTI* режими. Интеракције међу лијековима код *PI* режима бустираних с *RTV*-ом или

Кобицистатом су чешће него код режима заснованих на *NNRTI*. Ако се донесе одлука да се АРТ започне с бустираним *PI*, бустирани *DRV* би био најбоља опција. Што се тиче нуспојава, већа учесталост гастроинтестиналних нуспојава и повећање триглицерида и укупног холестерола су забиљежени код пацијената који су примали *LPV/r* него што је био случај с *DRV/r*. *LPV/r* је веома добар лијек, који је дуго времена у широкој употреби; ипак, неповољно дјелује на липиде, примарно на триглицериде, а мање на холестерол. Нова формулација таблете *LPV/r* је смањила, али није елиминисала, *GI* нуспојаве. Осим тога, *D:A:D* студија је показала да је кумулативна експозиција на *LPV/r* повезана са знатно повећаним ризиком од ИМ. Предност *LPV/r* јесте да је то једини коформулисани бустирани *PI*; таблету не треба чувати у фрижидеру, што је важно за пацијенте из земаља у развоју, као и за пацијенте који често путују.

Када одређујемо префериране или алтернативне режиме, важно је да смјернице узму у обзир не само број пацијената који постигну немјерљиву виремију (*HIV* РНК <50 копија/*mL*) у 48. седмици, него и нуспојаве, толеранцију, учесталост дозирања и број таблета. Стопа адхеренције је боља уз дозирање једанпут дневно.

Инхибитори интегразе (INSTI)

Три *INSTI* лијека – *DTG*, *EVG* и *RAL* – су одобрени за *HIV* инфициране *ART-naive* пацијенте. *DTG* је коформулисан са *ABC/3TC*, а *EVG* коформулисан са Кобицистатом и *TDF/FTC*. *EVG* је доступан и као појединачан лијек, који се користи у комбинацији са *PI/r* код пацијената с АРВ искуством.

Ралтегравир (***RAL***) је први *INSTI* одобрен код *ARV-naive* пацијената и код пацијената са АРВ искуством, и регистрован је у БиХ. *RAL* је преферирани инхибитор интегразе због најдужег клиничког испитивања и доказао се дугорочно успјешним. Има мало познатих нежељених дејстава; у комбинацији са *TDF/FTC* сврстава се у препоручени режим за *ARV-naive* пацијенте. С обзиром да је мали број пацијената примао *RAL* са *ABC/3TC* у клиничкој пракси, те да је спроведена рандомизована студија која је упоређивала *ABC/3TC* са *RAL* и *TDF/FTC* са *RAL*, комбинација *RAL* + *ABC/3TC* је сврстана у категорију Остале опције. *RAL* се дозира двапут дневно; има релативно ниску баријеру резистенције.

Елвитегравир је доступан као фиксна комбинација четири лијека која садржи *EVG*, *Cobi*, *TDF/FTC* под називом СТРИБИЛ. Узима се једна таблета једанпут дневно. Мора се узимати уз храну. Кобицистат дјелује као *PK* оснаживач за лијек *EVG*, те омогућава дозирање једанпут дневно. Одобрен је само код болесника с клиренсом креатинина >70 *mL/min*.

Долутегравир је најновији инхибитор интегразе, којем није потребно бустирање. Даје се једном дневно уз оброк или без хране, или два пута дневно уколико се узима са *EFV*, *NVP* или *TPV* и Рифампином. Добро се толерише. У комбинацији са *ABC/3TC* или са *TDF/FTC* је препоручени режим за *ARV-naive* пацијенте. Није инфериоран у поређењу с ралтегравиром, а показао се бољим од дарунавира/ритонавира и ефавиренца. Најчешћа нежељена дејства, уз инциденцу >2%, су инсомнија и главобоља, а хиперсензитивност се јавља код <1% корисника. Има мали број интеракција с другим лијековима, а вишу генеричку баријеру за резистенцију од осталих *INSTI* лијекова. *DTG* је имао добре резултате код пацијената који су иницирали третман при вриједностима *VL* >100.000 копија, укључујући и оне који су користили *ABC/3TC* као режим.

Избор између режима заснованих на *INSTI*, *NNRTI* или *PI*

Избор између неког *INSTI*, *NNRTI* или *PI* као трећег лијека у иницијалном АРВ режиму заснива се на профилу ефикасности режима, генетичке баријере за резистенцију, нежељених дејстава лијекова, пацијентових коморбидитета и могућих интеракција међу лијековима. Режији који се заснивају на *INSTI* су веома ефикасни, имају мало нуспојава, немају значајних интеракција који су повезани са *CYP3A4*, боље се толеришу у поређењу са режимом заснованим на *DRV/r* као *PI*. Због ових разлога, сва три доступна *INSTI* су укључена у категорију Препоручени режими.

Алтернативни режими су засновани на *NNRTI* (*EFV* или *RPV*) или *PI* (*ATV/r*, *ATV/c*, *DRV/c*).

За неке пацијенте су режими засновани на *NNRTI* (*EFV* или *RPV*) оптимални, јер имају ниске генетичке баријере за резистенцију, а нарочито код пацијената са субоптималном адхеренцијом. Режији засновани на *EFV* имају велику вирусолошку ефикасност и код пацијената са високом вiremијом (осим када се *EFV* асоцира са *ABC/3TC*). Због ЦНС нуспојава, режими засновани на *EFV*-у се слабије толеришу. *RPV* има мање нежељених дејстава него *EFV*, има пожељан липидан профил, доступан је у коформулисаној таблети. Али, *RPV* има нижу вирусолошку ефикасност код пацијената с базичним вриједностима *HIV* РНК >100.000 копија/*mL* и ниским вриједностима *CD4* <200 ћел./ μ L.

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

CCR5 антагонисти

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

Инхибитори фузије

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

С којом комбинацијом започети?

1. Два NRTI плус један NNRTI

TDF + FTC плус EFV је једна од најчешће употребљаваних комбинација у данашње вријеме, а доступна је у појединачној пилули Атрипла; у студијама, то је била ефикаснија комбинација него ZDV + 3TC плус EFV.

TDF + FTC плус NVP је такође често администриран режим; повећан је ризик од неуспјеха терапије и развоја резистенције, нарочито када је *viral load* висок. У прилог NVP иду добар липидни профил и одлична дугорочна толерантност, упркос извјесном ризику за теже алергије и хепатотоксичност у првих неколико седмица третмана.

TDF + FTC плус рилпивирин је одобрен као Евиплера у новембру 2011. године. У студији ECHO, ова комбинација се показала ефикасном као и TDF + FTC + EFV, с тим да је показала бољу толеранцију у погледу липидних и ЦНС нуспојава. У студији StaR, Евиплера је показала неинфериорну ефикасност и бољу толерантност у поређењу са Атриплом. Резистентне мутације и стопе вирусолошког неуспјеха су биле веће, нарочито код пацијената с високом виремијом. То је разлог да је одобрење за употребу Евиплере ограничено за *naive*-пацијенте са *viral load* <100.000 копија/mL.

ABC + 3TC плус EFV (или NVP) је алтернативна терапија из прве линије ако је доступно тестирање за HLA-B*5701. Новије студије као што су ACTG 5202 и ASSERT су показале мању ефикасност овог од упоредних режима. У студији ASSERT опсервиране су реналне и коштане нуспојаве уз TDF + FTC. Подаци о ABC + 3TC плус NVP су засад лимитирани.

ZDV + 3TC плус EFV или NVP су били међу режимима који су најчешће коришћени. Нуспојаве се могу појавити током првих седмица. Анемија и гастроинтестинални проблеми су се јављали често у неким случајевима, што је у знатној мјери компромитовало ефикасност ZDV + 3TC за разлику од TDF + FTC; нуспојаве као што су повишени липиди и липоатрофија су знатно смањени када је уведена промјена с TDF + FTC.

2. Два NRTI плус један PI

С обзиром на високу баријеру за резистенцију, многи експерти још увијек преферирају укључити ову комбинацију чак и у данашње вријеме, нарочито код пацијената с узнатредованом болешћу или с високим *viral load*. Често су мали фактори веома важни при избору првог PI.

Питања која могу утицати на одлуку о избору третмана

	DRV/r	LPV/r	ATV/r	FPV/r
Број пилула дневно	3	4	2	4
Дозирање једанпут дневно?	Да	Да	Да	Не (САД: Да)
Узимање уз храну?	Ирелевантно	Ирелевантно	Да	Ирелевантно
Чување у фрижидеру?	Да	Не	Да	Да
Знатније нуспојаве	Дијареја (блага)	Дијареја	Хипербилирубинемија, иктерус	Дијареја
Истраживачка студија	АРТЕМИС	Разне студије	CASTLE	KLEAN

TDF + FTC плус DRV/r је лиценциран за иницијалну терапију од фебруара 2009. године и један је од преферираних режима из прве линије. Ова комбинација се показала у најмању руку једнако ефикасном као и **TDF + FTC плус LPV/r** у студији АРТЕМИС. Што се тиче толеранције, ти резултати су и бољи (мање дијареја, мање липидних промјена). Додатна предност ове комбинације је дозирање једанпут дневно. Ипак, недостатак свих бустираних **PI** јесте да **RTV** мора бити чуван у фрижидеру. Ово се промијенило у априлу 2010. године, када су уведене **RTV** таблете.

TDF + FTC плус ATV/r је одобрен за режим из прве линије у 2008. години. У студији **CASTLE**, **ATV/r** се показао вирусолошки једнак као и **LPV/r**, али уз боље липиде и сличну толеранцију. Иако рандомизоване студије нису показале разлике између небустираног и бустираниог **ATV**-а, бустирање с **RTV**-ом се препоручује. Главни аргументи који иду у прилог овој комбинацији су мали број пилула и добар липидни профил. Главни недостатак је хипербилирубинемија.

TDF + FTC или ABC + 3TC плус LPV/r је у смјерницама уврштен у категорију Остале режимске опције. Од 2009. године **LPV/r** је лиценциран и за употребу једанпут дневно након што је више студија показало сличну ефикасност и толерантност. Ипак, постоје неки докази да је снага дозирања једанпут дневно нешто мања од дозирања **BID**. **LPV/r** се не мора похрањивати у фрижидеру као остали бустирани **PI**.

3. Два **NRTI** плус један инхибитор интегразе

Ралтегравир је био лиценциран као први инхибитор **интегразе** за третман прве линије у 2009. години. Толеранција и ефикасност су одлични, иако није могуће дозирање једанпут дневно. Индикуван је када су **NNRTI** или **PI** мање пожељни за примарну терапију, а нарочито када се очекују интеракције.

TDF + FTC (TDF + 3TC) плус RAL: Према великој студији СТАРТМПК, **RAL** се показао у најмању руку једнако ефикасан као и **EFV**. У групи с **RAL**-ом, *viral load* је опадао рапидније, а вриједности **CD4 T+ Ly su** се повећавале, толеранција је била боља. Треба забиљежити да су доступни подаци за **RAL/r** уз **TDF** основице, док су подаци за **ABC + 3TC** или друге основице још увијек јако лимитирани.

TDF + FTC плус EVG/c: Одобрен као режим с једном таблетом (Стрибилд) у јуну 2013. године. Двије велике студије су показале успореживу ефикасност с ефавиренцом и атазанавиром/r. Толерантност је била добра, ипак комбинација тенофовира и Кобицистата може да буде проблематична с обзиром да оба лијека имају интеракције са реналним транспортерима.

ABC + 3TC (или TDF + FTC) плус DTG: Долутегравири је одобрен за употребу почетком 2014. године. Ова комбинација је постала важна опција у третману прве линије. У студији СПРИНГ-2 **DTG** се доказао неинфериорним у односу на **RAL**. У студији ФЛАМИНГО, **DTG** је био супериорнији од **DRV/r** због боље толерантности. Комбинација **ABC + 3TC + DTG** је доступна као једна таблета под називом *Trumeq*. Као и код свих режима који садрже **ABC**, прије иницирања терапије обавезно је реализовати **HLA** тестирање.

4. Три или четири **NRTI**

Терапијестри или четири **NRTI** имају неколико предности: мање интеракција, нема нуспојава типичних за **PI** или за **NNRTI**, те чињеница да остале класе могу бити сачуване као резерва за будуће режиме. Главни недостатак тројне **NRTI** терапије је да је мање вирусолошки моћна од осталих комбинација.

ZDV + 3TC + ABC у једној таблети Тризивира. Мање је ефикасан од **ZDV + 3TC** плус **EFV**.

ZDV + 3TC + TDF: С обзиром на различите путеве резистенције **ZDV**-а и **TDF**-а, чини се да *thymidine* аналог има протективна дејства против мутација повезаних с **TDF**-ом.

ZDV + 3TC + ABC + TDF: Неке студије су навеле добре одговоре и ниске стопе вирусолошког неуспјеха уз ову четворну терапију. У двије рандомизоване студије, стопа искључивања терапије је била висока због нуспојава. Дугорочна токсичност и ефикасност ових комбинација су још увијек непознати.

TDF + 3TC + ABC/ddI би требало избјежавати. Код чак и до 49% пацијената виђа се рани вирусолошки неуспјех третмана, вјероватно због ниске генетичке баријере за резистенцију. Ово исто вриједи за пацијенте с АРТ искуством који желе поједноставити своју терапију.

Чисте **NRTI** комбинације нису препоручљиве за терапију прве линије. Тројни **NRTI** имају скромнију дјелотворност у поређењу с режимима у најмање двије класе. Подаци за четворне **NRTI** су превише лимитирани. Ипак, тројни и четворни **NRTI** терапијски режими и даље остају за разматрање као могућа терапија одржавања.

5. Комбинације једанпут дневно

Неки експерти још увијек мисле да дозирање једанпут дневно није пожељно с обзиром на теоретску могућност развоја резистенције. Ови режими могу бити ригиднији, а нарочито ако постоје проблеми с адхеренцијом. Још увијек није доказано да режими који се ординирају једанпут дневно заиста побољшавају адхеренцију.

Толерантност неких лијекова се може погоршати због већих концентрација; нпр. **LPV** дозиран једанпут дневно је показао већу инциденцу дијареје него дозирање двапут дневно. Дозирањем једанпут дневно постижу се више тачке концентрације и дужи интервали између појединих доза. Ово може да буде релевантно када је *viral load* висок, као и код пацијената с АРТ искуством. Ово је такође вриједило и за **RAL**, што је разлог да се **RAL** не смије укључивати једанпут дневно.

6. NNRTI плус PI

Комбинација **LPV/r** и ефавиренца није инфериорна у поређењу с два **NRTI**-а уз **LPV/r** или уз **EFV**. Рандомизована афричка студија је показала да су разни **NNRTI** плус **PI** били инфериорни у поређењу са стандардним АРТ режимима. Број непожељних догађаја није био смањен, а дислипидемија је била опсервирана чак и чешће.

Пилот студије су такође показале скромне одговоре на двојне **PI**.

7. Субоптималне терапије прве линије

Комбинације за које се уопштено сматра да су субоптималне су монотерапије и двојне терапије, а нарочито два нуклеозидна аналога. Чак и један нуклеозидни аналог плус један **NNRTI** није добра комбинација, како је показала студија **INCAS**. Када се укључују **NRTI**, важно је увјерити се да они не циљају на исто мјесто у животном циклусу **HIV**-а. *Thymidine* аналози **AZT** и **d4T** су чак и антагонистични.

Пуна доза ритонавира може да буде одбачена као активни лијек, с обзиром да је толерантност веома лоша. Више не постоје разлози да се укључују *ddI*, *IDV* или *FPV* у првој линији. Неки лијекови, као што су *T-20*, *ETR* и *TPV*, нису лиценцирани за употребу у примарној терапији. Лијекови као што су *ddC*, *SQV-SGC* и ампренавир су повучени са тржишта.

NNRTI комбинације могу да узрокују осип, што отежава прављење диференцијалне дијагнозе. Чини се да се концентрације *EFV*-а знатно снижавају у комбинацији с *NPV*-ом. Комбинацију *EFV* и *NVP* треба избјегавати, углавном због токсичности. *NNRTI* такође не треба комбиновати са самим *RAL*-ом јер је највјероватније прениска баријера за резистенцију.

Постепено увођење: Све лијекове треба укључити истовремено. Показане су веома значајне разлике између пацијената који су примили одмах три лијека у поређењу с онима који су започели са само два лијека; ово је важно у дужем временском периоду. Једна велика кохорт студија је показала да је ризик за вирусолошки неуспјех био удвостручен, чак и након неколико година, ако је иницијални режим био двојна терапија, па чак и када је то трајало само неколико седмица. Иницирање тројне терапије постепено, како се понекад ради у пракси због бриге о нуспојавама, је погрешно и опасно.

Грешке које се могу избјећи у терапији прве линије:

- Монотерапија или двојна терапија, као и постепено увођење терапије – треба увијек иницирати пуни АРТ режим
- Иницирање са смањеним дозама (осим за *NVP*)
- *T-20*, делавирдин (*DLV*), типранавир, етравирин (*ETR*), *MVC* (није лиценциран за терапију прве линије у Европи)
- *ddC*, *SQV-SGC*, ампренавир – дистрибуција обустављена
- *RTV* (лоша толерантност – укључивати само као бустер у ниским дозама)
- *ZDV + d4T* и *3TC + FTC* (антагонистички ефекти)
- *d4T* уопштено, осим ако има добрих разлога за то
- *TDF + ddI* (разни разлози), *d4T + ddI* (токсичност)
- *TDF* у тројној *NRTI* терапији (нарочито без *thymidine* аналога)
- Истовремено увођење *ABC* и *NNRTI* без претходног *HLA* тестирања
- *EFV + NVP* (превелика токсичност)
- *EFV* или *NVP + RAL* (ниска баријера за резистенцију)

2.13. Расположиви АРВ лијекови

АРВ лијекови су сврстани у шест класа према механизму дјеловања:

1. *NRTI* – Нуклеозидни/нуклеотидни инхибитори реверзне транскриптазе
2. *NNRTI* – Ненуклеозидни инхибитори реверзне транскриптазе
3. *IP* – Инхибитори протеазе
4. Инхибитори фузије
5. *CCR5* антагонисти
6. Инхибитори интегразе

АРВ ЛИЈЕКОВИ: ДОЗИРАЊЕ И НУСПОЈАВЕ				
АРВ	Акроним	Фабрички назив и облик	Дозирање	Нуспојаве
NRTI – Нуклеозидни инхибитори реверзне транскриптазе или нуклеозидни аналози				
Абакавир	ABC	Зиаген тбл.	2x300 мг или 1x600 мг	Хиперсензитивна реакција, мучнина, осип, главобоља
Диданозин	ddI	Видекс ЕЦ кап.	<60 кг: 1x250 мг >60 кг: 1x400 мг	Периферална полинеуропатија, панкреатитис, лактична ацидоза, мучнина, пролив
Емтрицитабин	FTC	Емтрива тбл.	1x200 мг	Пролив, осип, главобоља, лактична ацидоза
Ламивудин	3TC	Епивир тбл.	2x150 мг или 1x300 мг	Пролив, лактична ацидоза, осип, главобоља
Ставудин	d4T	Зерит кап.	<60 кг: 2x30 мг >60 кг: 2x40 мг	Периферна полинеуропатија, липидистрофија, пролив, лактична ацидоза, панкреатитис
Зидовудин	ZDV	Ретровир кап.	3x200 mg или 2x300 mg	Анемија, неутропенија, лактична ацидоза, хепатитис, миозитис, главобоља
ABC + 3TC	KVX	Кивекса тбл.	1x600/300 mg	
TDF + FTC	TVD	Трувада тбл.	1x300/200 mg	
ZDV + 3TC	CBV	Комбивир кап.	2x300/150 mg	
ZDV + 3TC + ABC	TZV	Тризивир тбл.	2x300/150/300 mg	
NtRTI – Нуклеотидни инхибитор реверзне транскриптазе				
Тенофовир	TDF	Виреад тбл.	1x300 mg	Ренална инсуфицијенција
NNRTI – Ненуклеозидни инхибитори реверзне транскриптазе				
Ефавиренц	EFV	Стокрин тбл.	1x600 mg	Вртоглавица, главобоља, несаница, ноћне море, губитак концентрације, хепатитис
Невирапин	NVP	Вирамун тбл. Вирамун XR тбл.	1x200 mg 14 дана потом 2x200 mg 1x200 mg 14 дана потом 1x400 mg	Осип, хепатитис
Делавердин	DLV	Рескриптор тбл.	3x400 mg	Осип, пролив
Етравирин	ETV	Интеленц тбл.	2x200 mg	Осип
Рилпивирин	RPV	Едурант тбл.	1x25mg	Депресија
АРВ	Акроним	Фабрички назив и облик	Дозирање	Нуспојаве

PI – Инхибитори протеазе				
Атазанавир	ATV	Рејатаз кап.	1x400 mg 1x300 mg + 1x100 mg RTV	Хипербилирубинемија
Фосампренавир	FPV	Лексива тбл.	2x1400 mg 1x1400 mg + 200 mg RTV 2x700 mg + 2x100 mg RTV	Осип, главобоља, пролив, дислипидемија, повраћање
Индинавир	IDV	Криксиван кап.	2x800 mg + 2x100 mg RTV	Нефролитијаза, дислипидемија, хипербилирубинемија
Лопинавир/ритонавир (фиксна комбин.)	LPV/r	Калетра кап.	2x400/100 mg или 1x800/200 mg	Пролив, метеоризам, повраћање, дислипидемија, хипергликемија
Нелфинавир	FPV	Вирацепт тбл.	3x750 mg или 2x1250 mg	Хиперлипидемија, пролив
Ритонавир	RTV	Норвир кап.	2x300 mg 10 дана, потом постепено повећавати до 2x600 mg	Дислипидемија, хепатитис, пролив
Саквинавир	SQV	Инвиразе кап.	2x1 грам	Пролив, дислипидемија
Типранавир	TPV	Аптивус кап.	2x500 mg + 2x200 mg RTV	Пролив, повраћање, малаксалост, главобоља, дислипидемија
Ампренавир	APV	Агенеразе кап.	2x1200 mg	Пролив, осип, главобоља, повраћање
Дарунавир	DRV	Презиста тбл.	2x600 mg + 2x100 mg RTV; или 1x800 mg + 1x100 mg RTV	
Инхибитори фузије				
Енфувиртид	ENF	Фузеон инјекције	2x90 mg sc	Иритација коже
CCR5 антагонисти				
Маравирок	MVC	Селзентри тбл.	2x150; или 2x300; или 2x 600, у зависности од комбинације	Бол у трбуху, вртоглавица, осип, хепатотоксичност, ортостатска хипотензија
Инхибитори интегразе				
Ралтегравир	RAL	Исентрес тбл.	2x400 mg	Мучнина, главобоља, пролив, СРК елевација
Долутегравир	DTG	Тивикај	1x50 mg; или 2x50 mg ако се узима са EFV, NVP или TPV	Мучнина, пролив, осип, инсомнија, вртоглавица
Елвитегравир	EVG	Витекта	1x85 mg са ATV/r или са LPV/r; 1x150 mg са DRV/r или са FPV/r	Стомачни болови, повраћање, осип, депресија, инсомнија

2.14. APB режими препоручени за започињање терапије код АРТ-*naïve* пацијената

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

- 1 *PI* + 2 *NRTI*
- 1 *PK*-бустирани *PI* + 2 *NRTI*
- 1 *NNRTI* + 2 *NRTI*

Комбинација *PI*, бустирани *PI* или *NNRTI* + 2 *NRTI* се преферира за већину пацијената.

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

Режими за АРТ-*naïve* пацијенте

У ДХХС-овим смјерницама 2015. године је дошло до битних промјена у листи препоручених, алтернативних и осталих режима за АРТ-*naïve* пацијенте.

Препоручени режими укључују четири режима заснована на *INSTI* и један режим заснован на ритонавиром-бустираним *PI*. Режими засновани на *INSTI* су изабрани због своје високе вирусолошке ефикасности, одличног профила сигурности и толерантности те због мањег броја интеракција с осталим лијековима. За пацијенте који имају лошу адхеренцију или имају развијену резистенцију на *NRTI*, преферирани режим је заснован на *PI/r* с обзиром на високу генетичку баријеру за резистенцију код свих *PI*.

ATV/r у комбинацији са *TDF/FTC* је пребачен из категорије Препоручени режими у категорију Алтернативни режими због веће стопе токсичности у односу на комбинацију *DRV/r* или *RAL* у комбинацији са *TDF/FTC*.

EFV/TDF/FTC је из категорије Препоручени режими пребачен у категорију Алтернативни режими због високе ЦНС токсичности *EFV-a*.

Три режима (*ATV/r* + *ABC/3TC*; *EFV* + *ABC/3TC* и *RPV* + *TDF/FTC*) који су претходно били препоручени режими за пацијенте с базичним вриједностима *HIV* РНК <100.000 копија/*mL* или *CD4* >200 *cells/μL* су сада у категоријама Алтернативни или Остали режими.

NRTI лимитирајући режими: *DRV/r* + *RAL*, као и *LPV/r* + *3TC*, уведени су на листу Осталих режима код пацијената који не могу примати или *TDF* или *ABC*.

Смјернице ДХСС 2015.

Препоручене режимске опције	Алтернативни режими*
<u>Режими базирани на INSTI:</u> - DTG/ABC/3TC – само за HLA-B*5701 негативне - DTG плус TDF/FTC - EVG/c/TDF/FTC – само ако је пре-APT CrCl ≥ 70 mL/min - RAL плус TDF/FTC <u>Режими базирани на PI:</u> - DRV/r плус TDF/FTC	<u>NNRTI-базирани режими:</u> - EFV/TDF/FTC - RPV/TDF/FTC само ако је пре-APT HIV РНК < 100.000 копија/mL и CD4 > 200 ћел./μL <u>PI-базирани режими:</u> - ATV/c/TDF/FTC – само ако је пре-APT CrCl > 70 mL/min - ATV/r/TDF/FTC - DRV/c или DRV/r/ABC/3TC – само за HLA-B*5701 негативне - DRV/c/TDF/FTC – само ако је пре-APT CrCl > 70 mL/min.
Остале режимске опције	
<u>Режими базирани на INSTI:</u> - RAL плус ABC/3TC – само за HLA-B*5701 негативне <u>Режими базирани на NNRTI:</u> - EFV плус ABC/3TC – само за HLA-B*5701 негативне и пре-APT HIV РНК < 100.000 копија/mL <u>Режими базирани на PI:</u> - ATV/c или ATV/r плус ABC/3TC – само за HLA-B*5701 негативне и пре-APT HIV РНК < 100.000 копија/mL - LPV/r (једном или двапут дневно) плус ABC/3TC – само за HLA-B*5701 негативне - LPV/r (једном или двапут дневно) плус TDF/FTC <u>Остали режими – када се не могу укључити TDF или ABC:</u> - DRV/r плус RAL само за пре-APT HIV РНК < 100.000 копија/mL и CD4 > 200 ћел./mm³ - LPV/r (двапут дневно) плус 3TC (двапут дневно).	

* Неки алтернативни режим може да буде преферирани режим за неке пацијенте.

Смјернице ЕАЦС 2015.

Режим за иницијалну комбинацију код АРТ-naive HIV позитивних одраслих особа¹

Preporučeni režimi (izabrati jedan od sljedećih)		Alternativni režimi (uključiti kada nijedan od preferiranih režima nije dostupan ili se ne može uključiti iz nekog razloga)	
2 NRTI + INSTI (režim i doziranje)		2 NRTI + INSTI (režim i doziranje)	
ABC/3TC/DTG	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg, 1 tableta dnevno	ABC/3TC + RAL	ABC/3TC 600/300 mg, 1 tableta dnevno + RAL 400 mg, 1 tableta dva puta dnevno
TDF/FTC + DTG	TDF/FTC 300/200 mg, 1 tableta dnevno + DTG 50 mg, 1 tableta dnevno	2 NRTI + NNRTI (režim i doziranje)	
		ABC/3TC + EFV	ABC/3TC 600/300 mg, 1 tableta dnevno + EFV 600 mg, 1 tableta dnevno
TDF/FTC/EVG/c	TDF/FTC/EVG/c 300/200/150/150 mg, 1 tableta dnevno	TDF/FTC/EFV	TDF/FTC/EFV 300/200/600 mg, 1 tableta dnevno
TDF/FTC + RAL	TDF/FTC 300/200 mg, 1 tableta dnevno + RAL 400 mg, 1 tableta dvaput dnevno	2 NRTI + PI/r ili PI/c (režim i doziranje)	
		ABC/3TC + ATV/r	ABC/3TC 600/300 mg, 1 tableta dnevno + ATV 300 mg, 1 tableta dnevno + RTV 100 mg, 1 tableta dnevno
2 NRTIs + NNRTI (režim i doziranje)		TDF/FTC + ATV/r	TDF/FTC 300/200 mg, 1 tableta dnevno + ATV 300 mg, 1 tableta dnevno + RTV 100 mg, 1 tableta dnevno
TDF/FTC/RPV	TDF/FTC/RPV 300/200/25 mg, 1 tableta dnevno	ABC/3TC + ATV/c	ABC/3TC 600/300 mg, 1 tableta dnevno + ATV 300 mg, 1 tableta dnevno + COBI 150 mg, 1 tableta dnevno
2 NRTIs + PI/r (režim i doziranje)		TDF/FTC + ATV/c	TDF/FTC 300/200 mg, 1 tableta dnevno + ATV 300 mg, 1 tableta dnevno + COBI 150 mg, 1 tableta dnevno
TDF/FTC + DRV/r	TDF/FTC 300/200 mg, 1 tableta dnevno + DRV 800 mg, 1 tableta dnevno + RTV 100 mg, 1 tableta dnevno	ABC/3TC + DRV/r	ABC/3TC 600/300 mg, 1 tableta dnevno + DRV 800 mg, 1 tableta dnevno + RTV 100 mg, 1 tableta dnevno
		ABC/3TC + DRV/c	ABC/3TC 600/300 mg, 1 tableta dnevno + DRV 800 mg, 1 tableta dnevno + COBI 150 mg, 1 tableta dnevno
		TDF/FTC + DRV/c	TDF/FTC 300/200 mg, 1 tableta dnevno + DRV 800 mg, 1 tableta dnevno + COBI 150 mg, 1 tableta dnevno
		TDF/FTC + LPV/r	TDF/FTC 300/200 mg, 1 tableta dnevno + LPV 200 mg, 2 tablete dva puta dnevno + RTV 50 mg, 2 tablete dva puta dnevno
Ostale kombinacije (režim i doziranje)			
3TC + LPV/r		3TC 300 mg, 1 tableta dnevno + LPV 200 mg, 2 tablete dva puta dnevno + RTV 50 mg, 2 tablete dva puta dnevno	
RAL + DRV/r		RAL 400 mg, 1 tableta dva puta dnevno + DRV 800 mg, 1 tableta dnevno + RTV 100 mg, 1 tableta dnevno	

¹ Напомена лектора: Ова и један број слика и табела касније се не могу едитовати, па су остале на латиници.

Режими за АРТ-naive пацијенте

Смјернице СЗО (2013)

***TDF + 3TC (или FTC) + EFV* као фиксна комбинација се препоручује.**

Уколико је наведена комбинација контраиндикована или није доступна, препоручује се:

ZDV + 3TC + EFV

ZDV + 3TC + NVP

TDF + 3TC (или FTC) + NVP

Не користити *d4T* у иницијалном лијечењу због његове токсичности.

Што се тиче избора АРВ режима, СЗО ће у 2015. години препоручити у преферираном режиму *INSTI* који су ефикаснији у супримирању *HIV*-а него *EFV*.

Препоруке за иницијални режим код АРТ-naive пацијената у Босни и Херцеговини у 2015. години (препоруке се заснивају на лијековима који су доступни у БиХ)

Препоручени третман: *EFV + TDF/FTC* или *ABC/3TC*
LPV/r + TDF/FTC или *ABC/3TC*
RAL + TDF/FTC или *ABC/3TC*

Алтернативни третмани: *EFV + ZDV/3TC* или *TDF/3TC*
NVP + ZDV/3TC или *TDF + 3TC*
LPV/r + ZDV/3TC или *TDF + 3TC*

2.15. Предности и недостаци АРВ компоненти препоручених за иницијални АРТ

АРВ класа	АРВ лијек	Предности	Недостаци
NNRTI (по алфавитном реду)		NNRTI класа – предности: • дуги полуживоти • мања метаболичка токсичност (дислипидемија, инсулинска резистенција) него код неких PI	NNRTI класа – недостаци: • већи ризик за резистенцију у вријеме неуспјеха третмана уз NNRTI него уз PI • могућа унакрсна резистенција • осип коже • могуће CYP450 интеракције лијекова • пренесена резистенција је чешћа уз NNRTI него уз PI
	EFV	• вирусолошки одговори подједнаки или супериорни у односу на све успоредне за сада • дозирање једанпут дневно • коформулисан с TDF/FTC • дуготрајно клиничко искуство	• неуропсихијатријске нуспојаве • *тератоген у првом триместру трудноће; треба избежавати укључивање EFV код жена које би могле затруднити, а контраиндикован је у првом триместру. • дислипидемија

АРВ класа	АРВ лијек	Предности	Недостаци
NNRTI (по абecedном реду)	NVP	• без ограничења с храном • мањи липидни ефекти него код EFV • дозирање једанпут дневно уз таблетарну формулацију с продуженим дјеловањем	• већа инциденца осипа, укључујући и ријетку али тешку XCP (SJS или TEN) • већа инциденца хепатотоксичности, укључујући и тешке, чак и фаталне случајеве хепатичке некрозе, него што је случај код осталих NNRTI • не би се смио користити код жена с CD4 >250 ћел./μL (хепатотоксичност је 12 пута чешћа), нити код мушкараца с CD4 >400 ћел./μL (хепатотоксичност је два пута чешћа) • рани вирусолошки неуспјех NVP + TDF + (FTC или 3TC) у мањим клиничким студијама
	RPV	• дозирање једанпут дневно • коформулисан с TDF/FTC • поређење с EFV: мање прекида због ЦНС нежељених појава • мање липидних ефеката	• више вирусолошких неуспјеха код пацијената с предтретманским вриједностима HIV РНК >100.000 копија/mL него што је случај с режимима заснованим на EFV • више мутација повезаних с NNRTI и 3TC приликом вирусолошког неуспјеха него код режима који садрже EFV + два NRTI • узимање уз храну • апсорпција зависи од нижег гастричног pH • контраиндикован уз PPI • пријављена депресија повезана с RPV
PI (по абecedном реду)		PI класа – предности: • виша генетичка баријера за резистенцију него уз NNRTI и RAL • PI резистенција није уобичајена приликом неуспјеха у вријеме док је пацијент на свом првом PI режиму	PI класа – недостаци: • метаболичке компликације као што су дислипидемија, инсулинска резистанција, хепатотоксичност • GI нежељене појаве • CYP3A4 инхибитори и супстрати: могућност интеракције међу лијековима (израженији код режима заснованих на RTV-y)
	ATV	• мање нежељених дејстава на липиде него код осталих PI • дозирање једанпут дневно • мали број пилула • добра GI толерантност	• индиректна хипербилирубинемија • PR интервал продужен • не може се истовремено укључивати с TDF, EFV или NVP • нефролитијаза • осип коже • узимање уз храну • апсорпција зависи од хране и нижег гастричном pH
	ATV/r	• RTV бустирање: • дозирање једанпут дневно • мали број пилула	• више нежељених дејстава на липиде него код небустираног ATV • више хипербилирубинемije него код небустираног ATV • узимање уз храну • апсорпција зависи од хране и нижег гастричном pH • RTV бустирање неопходно уз TDF и EFV; уз EFV, укључити ATV 400 mg и RTV 100 mg једанпут дневно (само код PI-naïve пацијената) • не смије се укључивати истовремено с NVP
	ATV/c	• коформулисана таблета	• Cobi инхибира тубуларну секрецију Cr и може да повиси серум CR, без ремећења реналне гломерулалне фумкције • коадминистрација са TDF се не препоручује код пацијената са CrCl <70 mL/min • мање клиничких искустава у дужем временском року него код ATV/r • Cobi је моћни инхибитор CYP3A4, који може дати за резултат интеракције са CYP3A4

АРВ класа	АРВ лијек	Предности	Недостаци
PI (по абecedном реду)	DRV/r	- дозирање једанпут дневно - моћна вирусолошка ефикасност	- осип коже - узимање уз храну
	FPV/r	- уз дозирање двапут дневно има упоредиву ефикасност као LPV/r - RTV бустирање има за резултат већи антивирусни ефекат - дозирање једанпут дневно могуће уз RTV 100 mg или 200 mg дневно - не мора се узимати уз храну	- осип коже - хиперлипидемија - уз дозирање једанпут дневно су ниже APV концентрације него уз дозирање двапут дневно - код FPV 1.400 mg + RTV 200 mg: неопходно је 200 mg RTV, и нема коформулације - мање података о дози FPV 1.400 mg + RTV 100 mg него о DRV/r и ATV/r
PI (по абecedном реду)	LPV/r	- коформулисан - не мора се узимати уз храну - препоручени PI код трудница (искључиво двапут дневно) - веће повећање вриједности CD4 него код режима заснованих на EFV-y	- неопходно 200 mg RTV дневно - мања експозиција на лијек код трудница – може да буде неопходно повећати дозу у трећем триместру - дозирање једанпут дневно није препоручено код трудница - могућ већи ризик за ИМ повезан с кумулативном употребом LPV/r - пријављени су PR и QT интервалска пролонгација. Укључивати уз опрез код пацијената под ризиком за кардијалне абнормалности или код оних који узимају неке друге лијекове са сличним дејствима.
	SQV/r	слична ефикасност али мање хиперлипидемије него уз LPV/r	- највећи број пилула (6 пилула дневно) од свих доступних PI режима - неопходно 200 mg RTV - узимање уз храну - у једној студији с добровољцима регистрована PR и/или QT интервалска пролонгација - препоручен ЕКГ прије третмана - SQV/r није препоручен код пацијената који имају било које од доле наведених стања: (1) конгенитална или стечена QT пролонгација; (2) предтретмански ЕКГ >450 милисекунди; (3) истовремена терапија с лијевима који пролонгирају QT интервал; (4) комплетан AV блок без имплантираног пејсмејкера; (5) ризик за комплетан AV блок.
INSTI	RAL	- вирусолошки одговор није инфериоран у поређењу с EFV - мање нежељених дејстава и липидних промјена него код EFV - не мора се узимати уз храну - мање интеракција међу лијевима него код режима заснованих на PI или NNRTI	- дозирање двапут дневно - нижа генетичка баријера за резистенцију него код бустираних режима заснованих на PI - пријављено је повећање креатинин киназе, миопатије и рабдомиолијазе - пријављени су ријетки случајеви тешких реакција на кожи (укључујући и SJS и TEN) и системски ХСР с осипом и конституцијским симптомима, са или без хепатитиса
	DTG	- дозирање једанпут дневно - можда има вишу баријеру за резистенцију него EVG или RAL - коформулисан са ABC/3TC као STR - нема интеракција с CYP3A4 - не узима се уз оброк	инхибира реналну тубуларну секрецију Cr и може да повећа серум Cr без ремећења гломеруларне функције

АРВ класа	АРВ лијек	Предности	Недостаци
	EVG/c	- коформулисан са ABC/3TC као STR - дозирање једанпут дневно - у поређењу са ATV/r, узрокује мање повећање у укупном и у LDL холестеролу	- EVG/c/TDF/FTC је препоручен само за пацијенте с вриједностима CrCl >70 mL/min; терапију треба искључити ако је CrCl <50 mL/min. - Cobi је моћни инхибитор CYP3A4, који може дати за резултат интеракције са CYP3A4 супстратима - Cobi инхибира тубуларну секрецију Cr и може да повећа серум Cr без ремећења реналне гломеруларне функције - конзумира се уз оброк - има нижу генетичку баријеру за резистенцију него бустирани PI или режими засновани на DTG
CCR5 антагонист	MVC	- вирусолошки одговор није инфериоран у поређењу с EFV у накнадним анализама МЕРИТ студије - мање нежељених дејстава него код EFV	- неопходно тестирање вирусног тропизма прије иницирања терапије, што изискује додатне трошкове и може да доведе до одгођеног иницирања терапије - више пацијената који су били третирани са MVC него оних који су били третирани с EFV морају да прекидају терапију због недовољне ефикасности (у МЕРИТ студији) - мање дугорочног искуства код APT-naive пацијената него код режима заснованих на бустираним PI или на NNRTI - лимитирана искуства с двојним NRTI осим оним за ZDV/3TC - дозирање двапут дневно
Двојни NRTI	ABC/3TC	- бољи одговор CD4 него код ZDV/3TC - дозирање једанпут дневно - коформулација - не мора се узимати уз храну - нема кумулативне TAM резистенције	- могућа ABC XCP код пацијената с HLA-B*5701 - повећана могућност за кардиоваскуларне епизоде - инфериоран вирусолошки одговор код пацијената с базичном HIV РНК >100.000 копија/mL у поређењу с TDF/FTC у ACTG 5202 студији; ипак, ово није забиљежено у студији HEAT.
	TDF/FTC	- бољи вирусолошки одговор него код ABC/3TC код пацијената с базичном HIV РНК >100.000 копија/mL у ACTG 5202 студији; ипак, ово није забиљежено у студији HEAT. - активан против HBV; препоручен за двојну NRTI код HIV/HBV коинфекције - дозирање једанпут дневно - не мора се узимати уз храну - коформулисан (TDF/FTC, EFV/TDF/FTC и RPV/TDF/FTC) - нема кумулативне TAM резистенције	- могућност реналног поремећаја, укључујући и Фанкони синдром и акутну реналну инсуфицијенцију - могуће смањење BMD
	ZDV/3TC	- коформулисан (ZDV/3TC и ZDV/3TC/ABC) - не мора се узимати уз храну (иако се боље толерише уз храну) - преферирани двојни NRTI код трудница	- супресија коштане сржи, а нарочито анемија и неутропенија - GI интолеранција, главобоља - митохондријална токсичност, укључујући и липоатрофију, лактичку ацидозу, хепатичку стеатозу - у поређењу с TDF/FTC, инфериоран у комбинацији с EFV - мање повећање CD4 него код ABC/3TC - дозирање двапут дневно

*BHIVA је промијенила ову препоруку, јер су истраживања показала да при примјени EFV нема евидентно више малформација него код трудница које нису инфициране HIV-ом.

2.16. Мониторинг АРТ-а

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

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

Прије започињања лијечења, препоручује се једно мјерење *HIV* РНК у плазми и број *CD4 T ly*. Након четири седмице поново се одређује виремија и *CD4 T ly*, те се у случају успјешног лијечења региструје изражен пад виремије за 1,5 до 2 *log10*. Након тога се *HIV* РНК и *CD4 T ly* одређују свака 3–4 мјесеца. Ако након 6 мјесеци перзистира виремија већа од 50 копија у *mL* плазме у болесника код којих кооперативност није проблем, може се размишљати о промјени лијечења. У болесника који су иницијално имали више од 100.000 копија/*mL* до максималне супресије вируса обично долази касније.

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

2.16.1. Вирусолошки неуспјех

Вирусолошким неуспјехом се сматрају перзистентне вриједности плазма *HIV* РНК >50 и <500–1.000 копија/*mL* плазме.

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

Узрочници вирусолошког неуспјеха могу бити повезани и с АРВ режимом: субоптимална вирусолошка снага комбинације лијекова, лоша апсорпција, нежељене интеракције међу АРВ лијековима и другим лијековима који се истовремено узимају, нуспојаве лијекова, велики број таблета и неопходност узимања лијекова уз оброк хране.

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

Треба урадити тест резистенције код сваког случаја незадовољавајуће супресије, ако је то могуће, док је пацијент још увијек на режиму који доживљава неуспјех или унутар 4 седмице након искључивања терапије ако је пацијентова *HIV* РНК >1.000 копија/*mL* или ако је између 500 и 1.000 копија/*mL*.

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

Нови АРВ режим би требао да садржи два, а пожељно је три нова активна лијека из класа које имају нове механизме дјеловања (Инхибитор фузије, *CCR5* антагонист, *INSTI* или нови лијекови из постојећих класа – *NNRTI*: *ETR*, *RPV*, *PI*: *DRV*, *TPV*) уз претходно реализован тест резистенције. Фактори који су повезани с бољим вирусолошким одговором на нови АРВ режим су ниже вриједности *HIV* РНК, више вриједности *CD4* у вријеме увођења нове терапије, те укључивање ритонавиrom бустираних *PI* код пацијената који нису имали искуство с *PI*.

Менаџмент вирусолошког неуспјеха с првим режимом

HIV РНК изнад границе детекције и <200 копија/*mL*:

- о Најприје процијенити адхеренцију и интеракције између лијекова
- о Пацијентима с транзиторним повећањем *HIV* РНК (блипови) се не мора мијењати третман
- о Код перзистирајуће вриједности *HIV* РНК изнад границе детекције али <200 копија/*mL*, вјерује се да је ризик од појаве резистенције релативно низак:
 - Овакви пацијенти требају да остану на тренутном режиму, а њихове вриједности виремије треба контролисати свака 3 мјесеца како би се процијенило да ли је потребно мијењати њихов АРТ у будућем периоду.

HIV РНК >200 али < 1.000 копија/mL

- о Процијенити адхеренцију и интеракцију између лијекова
- о Код пацијената с вриједностима које су перзистентно >200 копија/mL се често развије резистенција, нарочито код оних с вриједностима *HIV РНК >500 копија/mL*
- о Перзистентне вриједности *HIV РНК* у распону између 200 и 1.000 копија/mL би требало третирати као вирусолошки неуспјех; тестирати резистенцију, нарочито ако су вриједности *HIV РНК >500 копија/mL*:
 - Уколико **није детектована резистенција**, овакв случај је вису повезаниса субоптималном адхеренцијом.
 - Ако је тренутни режим добро толерисан и ако нема значајнијих интеракција између лијекова, наставити третман с истим режимом.
 - Ако се лијекови слабије толеришу или ако има значајних интеракција између лијекова, размотрити могућност промјене режима.
 - Двије до четири седмице након продужења или након иницирања третмана поновити тестирање *HIV РНК*.
- о Ако је и надаље *HIV РНК >500 копија/mL*, урадити генотипско тестирање:
 - Уколико **је детектована резистенција**, новији АРВ лијекови, укључујући и оне који имају нове механизме дјеловања, омогућавају супресију вриједности *HIV РНК* испод границе детекције у већине оваквих пацијената.

HIV РНК >1.000 копија/mL када није детектована резистенција

Код пацијената код којих је поново детектабилна виремија, *HIV РНК >1.000 копија/mL*, **без регистроване резистенције**, неопходно је размотрити адхеренцију, наставити с истим режимом или увести нови режим, а потом након 2–4 седмице поновити генотипско тестирање.

HIV РНК >1.000 копија/mL а детектована је резистенција

Уколико се поново детектује виремија *HIV РНК >1.000 копија/mL* **уз регистровану резистенцију**, укључити нове АРВ лијекове с новим механизмом дјеловања.

Циљ новог режима је *HIV РНК <400 копија/mL* након три мјесеца, *HIV РНК <50 копија/mL* након шест мјесеци.

Неуспјех с првим режимом

Неуспјешан режим са NNRTI + NRTI: Најчешће се ради о вирусној резистенцији на NNRTI, са или без резистенције на 3TC и FTC. Опције за овакве пацијенте су бустирани PI са NRTI или са INSTI. Пацијенти са NRTI резистенцијом често могу бити третирани са PI/r + NRTI или RAL. Друга генерација NNRTI (ETR) или остали INSTI (EVG или DTG) у комбинацији са PI/r могу да буду неке од опција у оваквим случајевима.

Неуспјешан режим са *PI/r + NRTI*: У овом случају већина пацијената или нема никакву резистенцију или има резистенцију лимитирану на *3TC* и *FTC*. Неуспјех у оваквој ситуацији је често узрокован лошом адхеренцијом или интеракцијама међу лијековима. Остајање на истом режиму, уз напоре да се побољша адхеренција, јесте једнако ефикасно као и прелазак на нови режим са или без лијекова из неких других класа. У оваквим случајевима, уз тестирање резистенције, треба урадити и процјену адхеренције и толерабилности режима. Уколико се режим добро толерише и нема интеракције међу лијековима, режим се може наставити. Ако нетолерантност и интеракције доприносе вирусолошком неуспјеху, режим се може модификовати и укључити други *PI/r + NRTI* или неки нови режим који није заснован на *PI* а који садржи више од два потпуно активна лијека.

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

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

2.16.2. Неуспјешан АРВ третман

Вирусолошки неуспјех	Вирусолошки неуспјех: Неуспјешно постизање или одржавање <i>HIV</i> РНК <200 копија/ <i>mL</i>; Непотпун вирусолошки одговор: потврђена <i>HIV</i> РНК >200 копија/<i>mL</i> након 24 седмице на АРТ-у; Вирусолошки rebound: потврђен <i>HIV</i> РНК >200 копија/<i>mL</i> након вирусолошке супресије
Имунолошки неуспјех	<i>CD4</i> увећање <25–50 ћел./<i>mL</i> у првој години терапије или смањење вриједности <i>CD4</i> испод почетних вриједности <u>Примједба:</u> Просјечно повећање је око 150 ћел./<i>mL</i> у првој години уз терапију код <i>ARV-naive</i> пацијената
Клинички неуспјех	Појава неког догађаја везаног за <i>HIV</i> >3 мјесеца након иницирања АРТ-а <u>Примједба:</u> Мора се искључити могућност имунског синдрома реконституције

АРВ режими који се не препоручују за иницијалну терапију

Разлози због којих се не препоручује	Лијекови
Висока стопа раног вирусолошког неуспјеха	▪ <i>ddI + TDF</i>
Инфериорна вирусолошка ефикасност	▪ <i>ABC + 3TC + ZDV</i> као тројни <i>NRTI</i> режим ▪ <i>ddI + (3TC или FTC)</i> ▪ <i>DLV</i> ▪ <i>FPV</i> ▪ Небустирани <i>ATV, FPV</i> или <i>SQV</i> ▪ <i>TPV/r</i>
Висока инциденца токсичности	▪ <i>d4T + 3TC</i> ▪ <i>ZDV + 3TC</i> ▪ <i>ddI + TDF</i> ▪ <i>IDV/r</i> ▪ <i>RTV</i> као једини <i>PI</i> ▪ <i>NVP</i>
Оптерећење великим бројем пилула	▪ <i>IDV</i> (небустирани) ▪ <i>FPV + SQV</i>
Недовољно података за употребу у иницијалном третману	▪ <i>ABC + ddI</i> ▪ <i>DRV</i> ▪ <i>ENF (T 20)</i> ▪ <i>ETR</i>
Немају предности у односу на стандардне режиме	▪ Режим из 3 класе ▪ 3 <i>NRTI</i> + <i>NNRTI</i> ▪ <i>MVC</i>

2.16.3. Режи́ми које никада не треба препоручити

- АРВ режими који се не препоручују:
 - ✓ Монотерапија с *NRTI*
 - ✓ Монотерапија с *PI/r*
 - ✓ Двојна *NRTI* терапија
 - ✓ Режим с 3 *NRTI* (осим *ABC + 3TC + ZDV* или евентуално *TDF + 3TC + ZDV*, када други режими нису пожељни или прикладни)

- APB компоненте које се не препоручују:
 - ✓ *ddI + d4T*
 - ✓ *ddI + TDF*
 - ✓ *FTC + 3TC*
 - ✓ *d4T + ZDV*
 - ✓ *DRV, SQV или TPV* као једини *PI* (небустиран)
 - ✓ *ATV + IDV*
 - ✓ *EFV* током трудноће и код жена које имају намјеру да затрудне
 - ✓ *NVP* не укључивати код жена с *CD4 >250 ћел./μL* или мушкараца с *CD4 >400 ћел./μL*
 - ✓ *ETR* + небустирани *PI*
 - ✓ *ETR* + *RTV*-бустирани *ATV, FPV* или *TPV*
 - ✓ 2 *NNRTI* у комбинацији

2.17. APB лијекови доступни у Босни и Херцеговини

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

	ИНТЕРНАЦИОНАЛНИ НЕЗАШТИЋЕНИ НАЗИВ	АКРОНИМ
1.	Зидовудин*	<i>ZDV</i>
2.	Диданозин	<i>ddI</i>
3.	Ставудин	<i>D4T</i>
4.	Ламивудин*	<i>3TC</i>
5.	Абакавир	<i>ABC</i>
6.	Зидовудин/Ламивудин*	<i>Combivir</i>
7.	Невирапин*	<i>NVP</i>
8.	Ефавиренц*	<i>EFV</i> или <i>EFZ</i>
9.	Лопинавир/Ритонавир*	<i>LPV/r</i>
10.	Индинавир	<i>IDV</i>
11.	Ритонавир	<i>RTV</i>
12.	Нелфинавир	<i>FPV</i>
13.	Саквинавир	<i>SQV</i>
14.	Тенофовир*	<i>TDF</i>
15.	Тенофовир/Емтрицитабин*	<i>TDF+FTC</i>
16.	Абакавир/Ламивудин*	<i>ABC/3TC</i>
17.	Ралтегравир	<i>RAL</i>

*Лијекови доступни у Републици Српској

2.18. Синдром инфламаторне имунске реконституције (ИРИС)

Код већине пацијената, увођење АРТ-а побољшава имунски одговор на широки спектар опортунистичких инфекција. Мали постотак пацијената развије инфламаторни одговор на специфичне ОИ (ТБЦ, МАС, CMV, PCP, токсоплазма, HBV, VZV, криптококус) неколико седмица или мјесеци након увођења АРТ-а. Инфламаторни одговор је назван инфламаторни синдром имунске реконституције (ИРИС), који се може манифестовати као егзарцербација парцијално или у потпуности третиране опортунистичке инфекције или као претходно субклинички недијагностикована ОИ.

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

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

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

2.19. Професионална постекспозицијска профилакса (ПЕП)

Медицински радници су под ризиком од професионалног излагања *HIV* инфекцији. Центар за контролу болести (ЦДЦ) је предложио да се крв сваке особе сматра потенцијално инфективном, будући да није увијек могуће знати ко је инфициран неким од микроорганизама који се на тај начин могу пренијети. Стога, на радном мјесту, медицински радници морају да користе средства заштите (рукавице, маске, наочаре, мантиле, кецеље итд.), зависно од степена очекиване експозиције тјелесним течностима пацијената, а у циљу превенирања професионалног преноса *HIV*-а у здравственим установама.

Постекспозицијска профилакса (ПЕП) се дефинише као АРВ терапија иницирана непосредно након експозиције на *HIV* и показала се ефикасном у превенцији *HIV* инфекције код експонираних медицинских радника. И други патогени, нарочито *HBV* и *HCV*, такође могу бити пренесени професионалном експозицијом.

У радним условима, *HIV* инфекција се може десити преко перкутаних повреда: убод на иглу, посјекотина проузрочена оштрим предметом (инциденца је од 0,2% до 0,3%); или преко мукокутане експозиције: изложеност слузнице или повријеђених дијелова коже инфицираној крви или другим тјелесним течностима (инциденца се процјењује на 0,1%). Уопштено, експозиција која је трајала дуже, с већим волуменом крви или тјелесних течности, већим промјером игле, као и већим вриједностима *HIV* РНК у крви, носи и већи ризик од трансмисије.

Уколико се деси инцидент, неопходно је направити евалуацију експозиције (дубина пенетрације, инокулациони волумен, средство инокулације, промјер и врста игле, механизам повређивања, пролаз игле кроз рукавице, врста и вријеме деконтаминације). Уколико крв дође у контакт с

неоштећеном кожом, треба је одмах опрати водом и сапуном, а слузницу испрати водом. У случају убодног инцидента, рану треба подстакнути да крвари. Потом се спроводи евалуација ризика за *HBV*, *HCV* и *HIV* инфекције особе која је извор инцидента, те експониране особе. Уколико је извор инцидента *HIV* болесник, неопходно је имати податке о клиничком стању *HIV* инфекције обољелог, вриједностима *CD4*, *viral loadu*, садашњој и претходној терапији. Тестирање, како извора, тако и експониране особе, мора да буде добровољно, уз претходни информисани пристанак.

Прије него се укључи ПЕП, клиничар мора да процијени ризик од *HIV* инфекције у појединим случајевима експозиције. Ефикасност ПЕП-а зависи од специфичног ПЕП режима, времена иницирања ПЕП-а и адхеренције експонираног медицинског радника на ПЕП режим. ПЕП се мора иницирати унутар 72 сата након експозиције, али има више шанси за ефикасан учинак ако се укључи неколико сати (<4 сата) након излагања *HIV*-у. Ординира се тројна АРВ терапија: *TDF/FTC* (алтернатива: *ZDV/3TC*) + *LPV/r* или *RAL*. Иако се не зна које је оптимално трајање ПЕП режима, студије подржавају третман од 28 дана. Експонирана особа, након експозиције, наредних шест мјесеци мора да има заштићене сексуалне односе, не смије да буде донатор крви и органа, а мајке не смију да доје новорођену дјецу наредних шест мјесеци. У случају негативног теста експониране особе на *HIV*, тестирање треба поновити након 6 седмица, 3 мјесеца, те 6 мјесеци после експозиције. Ако је извор инцидента серонегативна особа, није потребно понављати тестирање. Неопходно је спровести профилаксу за *HBV* инфекцију. Уколико је изворна особа *HCV* позитивна, експонираној особи реализовати трансаминазе, *HCV-PCR* и *HCV* серологију у првом мјесецу.

Процедура за збрињавање здравствених радника након професионалне експозиције на крв и патогене који се преносе крвљу

Примарна профилакса
• Неспецифична профилакса (превенција експозиције) • Вакцинација против <i>HBV</i>-а
Деконтаминација мјеста експозиције
1. Мјесто повреде опрати водом и сапуном 2. Служнице испрати чистом водом 3. Очи испрати чистом водом или стерилном отопином за испирање
Евалуација експозиције
1. Посјетити савјетовалиште 2. Процјена експозицијског ризика: – Евалуација експозицијског инцидента: врста експозиције, врста и количина крви – Евалуација изворног болесника: одређивање инфективног статуса: <i>HbsAg</i>, анти-<i>HCV</i>, анти-<i>HIV</i> (ако је <i>HIV</i> статус непознат) – Ако је изворни болесник заражен <i>HIV</i>-ом и прима АРТ, реализовати тест резистенције уколико је виремја детектабилна – Евалуација експонираног здравственог радника: податак о <i>HBV</i> вакцинацији и одговору на вакцинацију; <i>HBV</i>, <i>HCV</i> и <i>HIV</i> серостатус 3. Савјетовање

Брза тријажа и започињање ПЕП-а
1. Постекспозицијски поступак за <i>HBV</i> • Имунопрофилакса (ако је индикована) 2. Постекспозицијски поступак за <i>HCV</i> • Серолошко праћење 3. Постекспозицијски поступак за <i>HIV</i> • Хемопрфилакса (<i>HIV</i> ПЕП)
Пријава експозицијског инцидента
1. Вријеме експозиције 2. Детаљи о околностима експозиције 3. Подаци о начину експозиције 4. Подаци о извору експозиције 5. Подаци о експонираној особи 6. Подаци о савјетовању, постекспозицијском поступку и праћењу
Клиничко праћење 1. Сљедећа контрола истог или идућег дана 2. Евидентирање и тестирање у дискрецији 3. Савјетовање 4. Превентивна едукација

АРВ опције за ПЕП за *HIV* инфекцију након професионалне експозиције у БиХ

Препоручена комбинација АРВ лијекова за постекспозицијску профилаксу	
<i>NRTI</i>	<i>PI</i>
<i>TDF + FTC</i> (Трувада) или <i>ZDV + 3TC</i> (Комбивир)	<i>LPV/r</i> (Калетра) или <i>RAL</i> (Исентрес)

2.20. Предекспозицијска профилакса (ПрЕП) у *HIV* превенцији

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

Двије европске студије о предекспозицијској профилакси (ПрЕП), под називима *PROUD* и *IPERGAY*, које су испитивале ефикасност предекспозицијске терапије тенофовир + емтрицитабин (Трувада), објавиле су резултате у фебруару 2015. године и доказале да је ПрЕП био изразито ефикасан у *HIV* превенцији, редуцирајући нове инфекције за 86%. Европска медицинска агенција – ЕМА, која даје лиценце за лијекове, као и Европски центар за превенцију и контролу болести – ЕЦДЦ, објавили су ове препоруке у својим билтенима за јавно здравство.

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

Нове ЦДЦ смјернице препоручују да се треба размотрити укључивање ПрЕП-а свим неинфицираним особама које су под ризиком од инфицирања *HIV*-ом. ПрЕП је начин на који особе које нису инфициране *HIV*-ом, узимањем једне таблете *TDF/FTC* сваки дан, могу да превенирају *HIV* инфекцију. Када се *TDF/FTC* узима конзистентно, показало се да ПрЕП знатно смањује ризик од *HIV* инфекције код особа које су под ризиком.

Комбинована таблета два АРВ лијека, тенофовир и емтрицитабин, била је одобрена од стране *US Food and Drug Administration* (ФДА) за употребу у третману *HIV*-а у 2004. години, а као ПрЕП у јулу 2012. године. У мају 2014. године, *US Public Health Service* је објавио прве смјернице за клиничку праксу о употреби ПрЕП-а (www.cdc.gov/HIV/pdf/guidelines/PrEP_guidelines_2014.pdf). Објављени су подаци из више државних и међународних студија које су евалуирале ПрЕП међу *MSM*, бисексуалним мушкарцима, хетеросексуалним мушкарцима и женама и *PWID*, и у свим овим студијама је ризик од инфицирања *HIV*-ом био нижи, чак и до 92% нижи, код учесника који су конзистентно узимали лијекове него код особа које нису узимали лијекове.

ПрЕП се препоручује особама које су у сталној вези с *HIV* позитивним партнерима; особама које нису у обострано моногамским везама с партнерима који су недавно имали *HIV* негативан тест; хомосексуалним или бисексуалним мушкарцима који имају анални секс без кондома или им је дијагностикована нека СПИ у посљедњих 6 мјесеци; хетеросексуалним паровима који не користе редовно кондоме током односа с партнерима непознатог *HIV* статуса који су под ризиком од *HIV* инфекције; особама које инјектирају дрогу; хетеросексуалним паровима у којима је један партнер *HIV* позитиван, а други је *HIV* негативан.

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

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

ПрЕП режим

TDF/FTC 300/200 *mg* једна таблета дневно. За *MSM* с веома ризичним сексуалним понашањем ПрЕП се може дозирати као двострука доза лијека 2–24 сата прије сваког полног односа, а након тога двије појединачне дозе лијека, прва након 24 сата а друга након 48 сати након узимања прве, односно двоструке дозе. Укупно дозирање не смије да буде веће од 7 таблета седмично.

2.20. Терапија као превенција (енг. TasP)

Раније администрирање АРТ-а је супериорна опција од које имају користи и *HIV* инфициране особе и њихови неинфицирани партнери. АРТ смањује виремију, тј. инфективност *HIV* заражених особа, те смањује ризик од вирусне трансмисије. *HPTN052* је прва рандомизована мултинационална клиничка студија спроведена од стране *HIV Prevention Trials Network* (HPTN), која је показала да третман *HIV* инфицираних особа АРТ-ом може да смањи ризик од сексуалне трансмисије *HIV*-а на незаражене партнере. У студији *HPTN 052*, у коју је било укључено 1.763 *HIV* дискордантна хетеросексуална пара из Африке, Азије и Америке, АРТ који је инициран пацијентима с вриједностима *CD4* између 350 и 550 ћел./*mm*³ смањио је *HIV* инциденцу код њихових *HIV* неинфицираних партнера за 96%, у поређењу с пацијентима којима је увођење АРТ-а било одложено до тренутка када су вриједности *CD4* биле испод 250 ћел./*mm*³. Међу 877 парова, који су били у групи с одгођеним иницирањем АРТ-а, било је 27 трансмисија *HIV*-а, за разлику од друге групе, у којој није био неопходан третман због њиховог сопственог здравља, с хитним увођењем АРТ-а јавила се само једна трансмисија *HIV*-а. *HPTN 052* студија даје убједљиве доказе за нове приступе у превенцији и њези *HIV*-а. Даје доказе да супресија виремије код пацијената с добром адхеренцијом на АРТ-у и без истовремених СПИ драматично смањује ризик од трансмисије *HIV*-а.

Плазма *viral load* је главна детерминанта у трансмисији *HIV*-а. Проспективна кохорт анализа међу дискордантним хетеросексуалним паровима у Африци показала је да је трансмисија *HIV*-а била рјеђа код оних на АРТ-у. У овој студији, већина трансмисија *HIV*-а (70%) су се догодиле када је виремија била већа од 50.000 копија/*mL*.

Укључивање АРТ-а пацијентима који су инфицирани *HIV*-ом може да буде ефикасна стратегија у смањењу трансмисије *HIV*-а. Имамо јаке доказе да АРВ лијекови спречавају инфекцију вирусом *HIV*-а. Повећан приступ *HIV* тестирању и савјетовању, као и АРВ терапији, су дали нове могућности за интеграцију превенције и његе. Стратегија “тестирај и третирај”, у којој се свим особама с позитивним тестом одмах укључује АРТ, без обзира на вриједности *CD4*, може да доведе до суштинског напретка у превенцији.

Важно је нагласити и неопходност добре адхеренције на ординирани режим уз конзистентну употребу кондома. Европска студија ПАРТНЕР, која је укључивала само *MSM* популацију и која је објавила своје резултате у марту 2014. године, навела је да није било ниједног случаја трансмисије *HIV*-а након 44.500 сексуалних односа без кондома. Очекују се коначни резултати студије који ће открити колики би могао да буде тај преостали проценат ризика.

Стопе ризичног понашања се могу повећати код прималаца моћне АРТ комбинације. Једна мета-анализа је показала да је преваленца незаштићених сексуалних односа била повећана код *HIV* инфицираних особа које су вјеровале да ако примају АРТ и имају супримиран *viral load*, самим тим и имају заштиту од трансмисије *HIV*-а. Одрживи *viral load* испод граница детекције може да драстично смањи, али не и гарантује апсолутно одсуство *HIV*-а у гениталним секретима.

Конзистентна и ефикасна употреба АРТ-а има за резултат смањење *viral load*а, уз конзистентну употребу кондома, сигурнијих сексуалних односа, сигурнијег конзумирања наркотика, откривање и лијечење СПИ, све заједно су есенцијални за превенцију трансмисије *HIV*-а путем крви или сексуалним односима.

ЛИТЕРАТУРА

1. Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. April 8, 2015.
<http://AIDSinfonihgov>
2. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. Version 8.0 October 2015.
<http://www.europaidsclinicalsociety.org>
3. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: Recommendation for a public health approach. June 2013.
4. INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. NEJM 2015, July.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26192873>
5. Gilead Sciences. Truvada Package Insert. 2013.
http://www.gilead.com/pdf/truvada_pi.pdf. Pristupljeno 18. februara 2014.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Guidance for clinicians considering the use of preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in heterosexually active adults. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012;61(31):586-589.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Guidance:preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in men who have sex with men. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011;60(3):65-68.
8. Clinical Practice Guidelines
[www.cdc.gov/HIV/pdf/guidelines/PrEPguidelines 2014.pdf](http://www.cdc.gov/HIV/pdf/guidelines/PrEPguidelines%202014.pdf)
9. S. McCormack, D. T. Dunn, M. Desai et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness result from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. The Lancet. September 9, 2015.
10. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaudo HJ et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2014;14:281-290.
11. Aidsmap
<http://www.aidsmap.com>
12. Bartlett J. G.: A Pocket Guide to Adult HIV/AIDS Treatment 2010-2011.
<http://www.hopkinsguides.com/hopkins/ub/learn#HIV>
13. Bartlett J. G. et al.: Medical Management of HIV Infection 2009-2010. Baltimore, MD:Johns Hopkins Medicine Health Publishing Business Group; 2010.
14. Donnell D. et al.: Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretrovirus therapy: a prospective cohort analysis. Lancet 2010;375(9731):2092-8.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.

3. HIV ИНФЕКЦИЈА КОД ДЈЕЦЕ

Више од 95% дјеце је инфицирано вирусом путем перинаталне трансмисије (вертикална трансмисија) у току трудноће, порођаја и дојења. У већини случајева (75–90%), *HIV* се преноси у периоду око и у току порођаја. Само мали дио дјеце је инфициран интраутерино, и то у току задњег триместра трудноће (10–25%).

Инфекција најчешће настаје у току контакта дјечје коже и слузница са секретима мајке при проласку кроз порођајни канал, при асцендентној инфекцији амнионске текућине и при трансфузији крви мајка–дијете у току порођаја.

Трансмисија дојењем је доста чешћа у сиромашнијим земљама, али игра малу улогу у развијеним земљама, гдје се дојење од стране мајке за коју се зна да је инфицирана *HIV*-ом не практикује. Повећано знање о томе како се *HIV* вертикално преноси је довело до доста дјелотворних интервенција за превенцију трансмисије и знатно смањење степена трансмисије на мање од 2%.

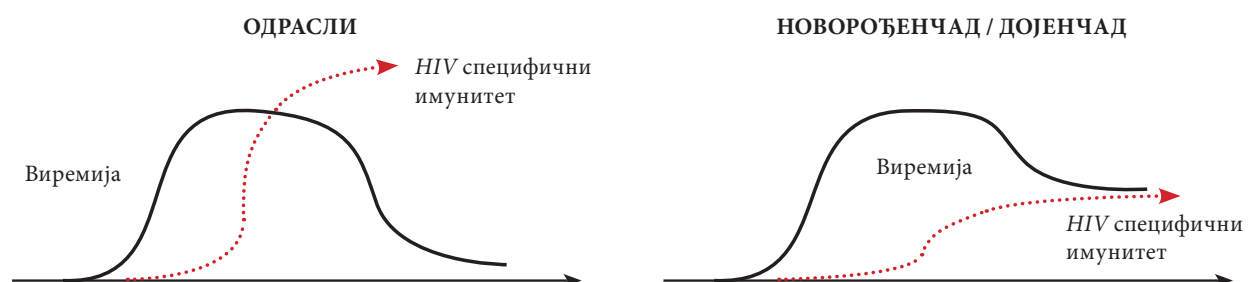
Инфекције код *HIV* експониране дјеце су још могуће:

- ако је *HIV* статус мајке непознат
- ако је превенција трансмисије непотпуна
- ако мајка нема доступност профилакси трансмисије током трудноће

Без АРТ-а, 10–25% дјеце инфициране вертикалном трансмисијом показује брзу прогресију у *AIDS* и потенцијално смртоносне компликације у првој години живота. У 75–90% од њих је пуно спорији ток болести, са просјечним трајањем више од осам година до појаве *AIDS* дефинишућих болести. Развој болести је углавном под утицајем дјелотворног АРТ-а.

При рођењу, виремија је обично ниска (<10.000 копија/*mL*), а затим расте брзо у прве двије седмице живота на вриједности изнад 100.000 копија/*mL*. Потом се полако смањује након доби од 4–5 година. Ове вирусне динамике знатно се разликују од наглог повећања и смањења вирусних честица код нелијечених одраслих у року од неколико мјесеци након акутне инфекције *HIV*-ом.

*Разлике у природном току *HIV*-а у првим мјесецима након инфекције/трансмисије виремије и разлике у *HIV* имунитету између одраслих и новорођенчади/дојенчади*



Код дјеце је већа количина вируса повезана са соматским растом лимфног система и немогућности незрелог имунолошког система да доведе до *HIV* специфичног одговора. Приликом процјене имунолошког система код дојенчади и дјеце, врло је важно упоредити дјететову количину *CD4* с вриједностима које одговарају доби. Број лимфоцита је врло висок код дојенчади и пада на вриједности код одраслих након доби од 6 година.

Код одраслих, типичне манифестације акутне *HIV* сероконверзије болести су грозница, грлобоља, лимфаденопатија и моноклеузи слична болест. *HIV* сероконверзијска болест није описана код перинатално заражене дјеце.

Симптоматска болест представљена у дјетињству је класификована према тежини симптома.

Ако је АРТ код дјеце дјелотворан, опортунистичке инфекције су ријетке. Али, ако је *HIV* откривен код дјетета рођеног од мајке чији је *HIV* статус био непознат и није било профилаксе трансмисије, опортунистичке болести ће се јављати често.

Табела 1: СЗО *HIV* Педијатријски класификациони систем 2006:
Имуне категорије базиране на вриједностима *CD4* зависним од доби

<i>CD4</i> вриједности повезане са доби			
<11 мјесеци (% <i>CD4</i>)	12–35 мјесеци (% <i>CD4</i>)	36–59 мјесеци (% <i>CD4</i>)	>5 година Апсолутни број/ μ L или % <i>CD4</i>
>35	>30	>25	>20 >500

Повећан број случајева *HIV/AIDS*-а код дјеце захтијева интензивне мјере у унапређењу преживљавања и квалитета живота обољеле дјеце. Обезбјеђење АРТ-а и оптимално ординирање АРТ-а су кључне компоненте у лијечењу *HIV*-ом инфициране дјеце.

Циљеви педијатријског АРТ-а су исти као и код одраслих и адолесцената, продужење живота и побољшање квалитета живота.

АРТ у педијатријским *HIV/AIDS* случајевима треба бити заснован на сљедећим принципима:

- АРТ треба бити доступан као дио укупне *HIV* његе.
- Треба да садржи и протокол “Превенција преноса *HIV*-а од *HIV*-ом инфицираних мајки на новорођенчад (PMTCT)”.
- Педијатри требају бити укључени у рутинске контроле и уско сарађивати са инфектолозима у циљу праћења прогресије *HIV*-а и потребе увођења АРТ-а.
- Треба се осигурати континуирана њега у току дјетињства, преласка у адолесцентни период и одраслу доб, те тако пратити протоколе за третман адолесцената и одраслих.

3.1. Лабораторијска дијагностика *HIV*-а

3.1.1. Дијагноза код дјеце млађе од 18 мјесеци

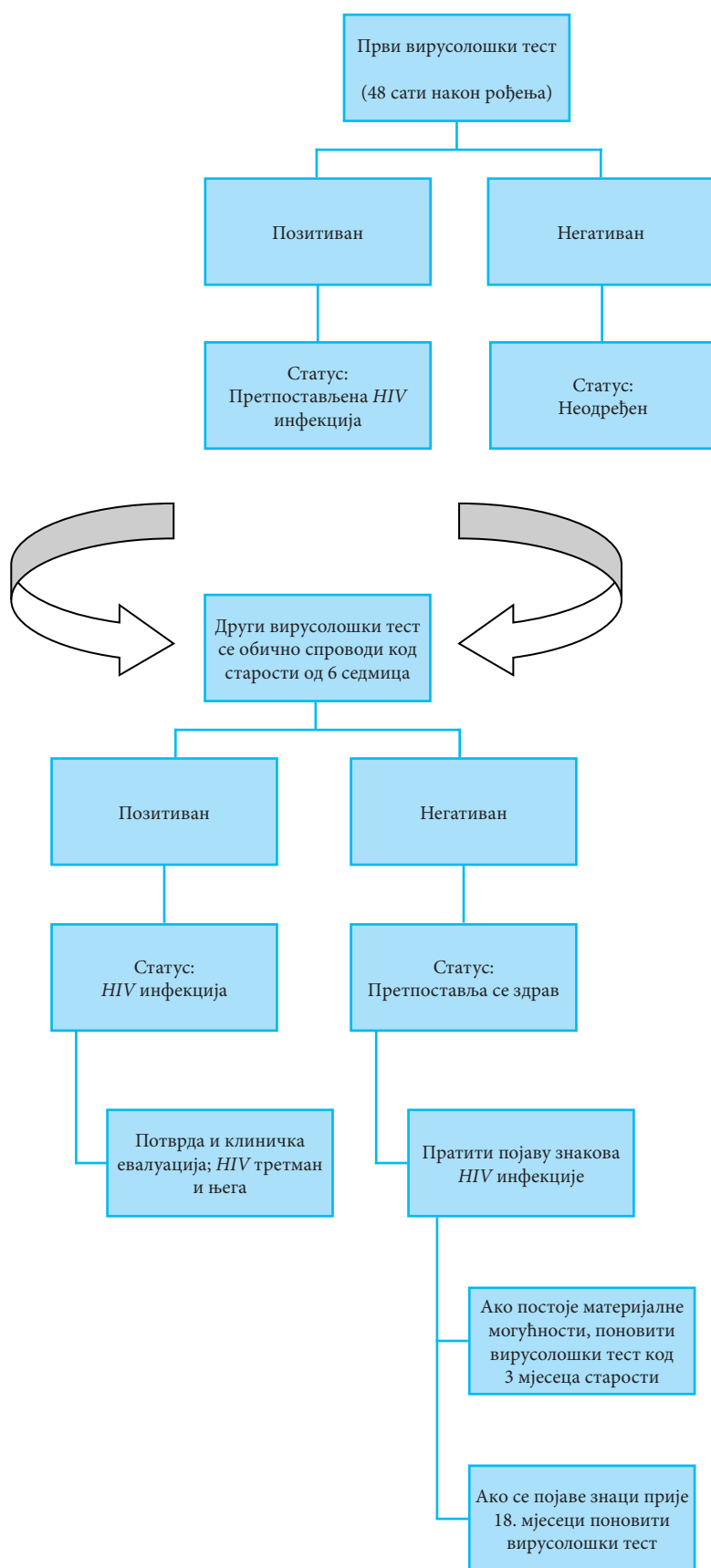
Код дјеце <18 мјесеци препоручује се вирусолошки тест за детекцију плазматске *HIV* ДНК, плазматске *HIV* РНК и имуни комплекс дисоцираног (ICD) *p24* антигена. У новије вријеме вирусолошки тестови су постали технички једноставнији за извођење, јефтинији и поузданији.

3.1.2. Дијагноза код новорођенчади која не доје

Вјероватноћа дијагнозе *HIV* ДНК тестовима повећава се са годинама; 38% инфициране дјеце имају позитиван ДНК *PCR* тест већ у доби од 48 сати. До старости од 28 дана ДНК *PCR* има 98% сензитивност и 99% специфичност у идентификацији *HIV* провиралне ДНК.

- Новорођенчад стара 48 сати са позитивним вирусолошким тестовима могу да имају интраутерину инфекцију.
- Новорођенчад са негативним вирусолошким тестовима у првој седмици живота и накнадним позитивним тестом имају интрапарталну инфекцију.
- *HIV* инфекција се може дијагностиковати преко *HIV* ДНК или РНК код већине новорођенчади која не доје до 1 мјесеца старости и код практично све инфициране новорођенчади до 6 мјесеци старости.
- Крвни узорци из умбиликалне вене не могу се користити за дијагнозу због потенцијалне контаминације крвљу мајке.
- Први вирусолошки тестови се требају урадити код новорођенчади до око 48 сати након порођаја, прије отпуста мајке и дјетета из болнице. Позитивни вирусолошки тест (обично ДНК) значи да је новорођенче “привремено инфицирано *HIV*-ом”; негативан резултат у овом стадијуму упућује на неодређен статус.
- Други вирусолошки тест се ради код старости око 6 седмица. Ово је кључни тест за новорођенчад чији је први вирусолошки тест био негативан. Ако је тест сада позитиван, потребно је према алгоритму за тестирање тражити потврду теста понављањем са другим узорком.
- Други позитиван вирусолошки тест упућује на то да је новорођенче инфицирано *HIV*-ом и да захтијева клиничку евалуацију.
- Ако је други вирусолошки тест негативан, сматра се да је новорођенче неинфицирано; ипак, потребно је редовно мјесечно праћење ради знакова инфекције *HIV*-ом и уколико постоје могућности, треба урадити и трећи вирусолошки тест када је дијете старо 3 мјесеца.

HIV ВИРУСОЛОШКА ДИЈАГНОЗА (*HIV*-1 ДНК или *HIV*-1 РНК)
КОД ДЈЕЦЕ РОЂЕНЕ ОД *HIV*+ МАЈКИ, А КОЈА НЕ ДОЈЕ



3.1.3. Дијагноза код новорођенчади која доје

Дојење се не препоручује код новорођенчади *HIV* инфицираних мајки. Уколико не постоји могућност алтернативне прехране, те дојенче и даље доји, вирусолошки тест се може урадити било кад. Уколико је резултат негативан, потребно је поновити тест најмање 6 седмица након прекида дојења како би се потврдило да новорођенче није инфицирано *HIV*-ом.

3.1.4. Дијагноза код новорођенчади која су изложена АРВ профилакси

АРВ профилакса како би се спријечио пренос са мајке на дијете не утиче на резултате *HIV* ДНК теста. *HIV* ДНК остаје детектабилна у моноклерним ћелијама периферне крви новорођенчади инфициране *HIV*-ом.

Сензитивност *HIV* РНК може бити промијењена АРВ профилаксом. Из тих разлога, ако је *HIV* РНК тест био негативан док је новорођенче узимало профилаксу, тест треба поновити најмање двије седмице по завршетку профилаксе.

Новорођенчад мајки које узимају АРТ или имају низак или недетектабилан ниво вируса на рођењу и које не доје имају низак ризик од инфекције.

Због релативно високог нивоа АРТ-а код дојенчади која доје, АРТ који узима мајка за вријеме дојења утиче на откривање *HIV* РНК код дјете.

ДНК детекција није под утицајем АРТ-а којег узима мајка.

3.1.5. Дијагноза код дјете ≥ 18 мјесеци

Већина неинфициране дјете која су изложена *HIV* инфекцији ће до старости од 12 мјесеци изгубити мајчина антителија. Тестирање на *HIV* антителија са позитивним резултатом у овој доби обично упућује на *HIV* инфекцију (специфичност 96%).

Дефинитивна дијагноза код дјете старости изнад 18 мјесеци (без обзира да ли је изложеност *HIV* инфекцији позната или непозната) може се спроводити тестовима откривања антителија (*ELISA* или брзи тест). Потврда *HIV* статуса се врши вирусолошким тестирањем.

Неке болести су веома ријетке у одсуству *HIV* инфекције (пнеумоцистис пнеумонија, езофагеална кандидијаза, лимфоцитни интерстицијални пнеумонитис /ЛИП/, Капошијев сарком, криптококозни менингитис). Дијагноза ових стања и других стања упућују на *HIV* инфекцију и индикују тестирање на *HIV* антителија.

3.1.6. Клиничка и лабораторијска евалуација дјете инфициране *HIV*-ом

Клиничка и лабораторијска евалуација новорођенчади и дјете са позитивним *HIV* статусом је усмјерена на одређивање клиничког стадијума *HIV* болести и имунодефицијенције, могућности примјене АРТ-а и постојања других морбидитета или других стања која се морају лијечити. Почетна обрада ће пружити могућност да се процијени стадијум *HIV* инфекције код дјетета, те може да послужи као прво успостављање везе у смислу даљег савјетовања и подршке инфицираној дјечи и њиховим родитељима/старатељима.

Родитељи и његоватељи дјеце инфициране *HIV*-ом требају да добију савјете о неколико ствари прије него се започне АРТ.

Придржавање АРТ-а је кључ за успјешан третман. Тиме се предвиђа и утиче на вирусолошки и клинички одговор на третман.

Клиничка и лабораторијска евалуација дјеце са <i>HIV</i> -ом треба да укључи сљедеће:	
Клиничке знаке и симптоме како би се одредио клинички стадијум	Лабораторијски и биохемијски мониторинг
Изложеност и ризик за коинфекцију (туберкулоза, хепатитис Б, хепатитис Ц)	Тестови на ТБ, хепатитис Б и Ц
Откривање коморбидитета и лијекова којима су лијечени	<i>CD4</i> ћелије (апсолутни број и проценат за дјецу млађу од 6 година)
Анамнезу о претходној изложености АРВ, укључујући и лијекове који су коришћени како би се спријечила трансмисија са мајке на дијете	Тест на трудноћу за адолесцентне дјевојчице
Даља евалуација се спроводи за вријеме каснијих посјета:	
• Антропометријска мјерења: тт, висина/дужина, обим главе • Ухрањеност: - о Врста конзумиране хране и процјена количине - о Апетит и дужина храњења - о Проблеми везани са узимањем хране - о Упознавање са старатељима/његоватељима који хране дијете	• Социјална обрада: - о Општа хигијена у домаћинству и доступност безбједне воде - о Доступност сигурног фрижидера за похрану лијекова - о Способност чланова породице и његоватеља да прате адхеренцију - о Психолошки статус и његоватеља и дјеце и когнитивно тестирање дјетета

Прехрамбена подршка значи обезбиједити адекватан унос хране, те давање микронутријената у количини која одговара препорученом дневном уносу.

- Унос енергената за асимптоматску новорођенчад и дјецу повећати до 10% препорученог дневног уноса у односу на доб и пол.
- За новорођенчад и дјецу која имају симптоме или се опорављају од акутне инфекције енергетски унос повећати за 20–30% препорученог дневног уноса.
- Није потребно повећавати унос протеина изнад препорученог код нормално избалансиране дјеце (12–15% укупног енергетског уноса).
- Суплементи витамина А требају се давати према препорукама СЗО-а за превенцију у високим дозама код дјеце са високим ризиком дефицијенције.
- Клиничка проматрања упућују на то да новорођенчад са *HIV/AIDS*-ом често имају привремену интолеранцију лактозе и протеина крављег млијека, те се препоручује да уколико се код дјетета јави пролив, дјетету треба дати млијеко без лактозе и протеине крављег млијека уколико је доступно.

3.2. АРТ код новорођенчади и дјеце

Табела 2: Индикације за третман, зависно од доби и клиничких, имунолошких и вирусолошких критеријума (модификоване PENTA Guidelines, 2009)

Старост дјетета	Препорука
0–11 мјесеци	Третирати сву дјецу
12–35 мјесеци	Третирати ако је ЦДЦ стадијум Б или Ц/СЗО стадијум 3 или 4 Третирати ако је број $CD4 < 20\%$ или 1.000 ћелија у μL Размислити о третману ако је вирусна копија > 10.000 копија/ mL
36–59 мјесеци	Третирати ако је ЦДЦ стадијум Б или Ц/СЗО стадијум 3 или 4 Третирати ако је број $CD4 < 20\%$ или 500 ћелија у μL Размислити о третману ако је вирусна копија > 10.000 копија/ mL
> 5 година	Третирати ако је ЦДЦ стадијум Б или Ц/СЗО стадијум 3 или 4 Третирати ако је број $CD4 < 20\%$ или 350 ћелија у μL Размислити о третману ако је вирусна копија > 10.000 копија/ mL

Кључно питање у клиничком третману дјеце инфициране *HIV*-ом је када започети са доживотном АРТ. Ефективност *HAART*-а се састоји у смањењу морбидитета и морталитета у вези са *HIV*-ом код новорођенчади и дјеце, и он је компарабилан са оним код одраслих.

Када започети АРТ је кључни моменат у процјени стања *HIV* инфициране дјеце. Веома је битно утврдити изложеност *ZDV*-у и *NVP*-у током трудноће, као и другим АРВ лијековима, што може да резултира резистенцијом. Имунолошки маркер $CD4$ се код дјеце изражава у процентима.

Адхеренција за дуже вријеме је код дјеце отежана, као и узимање лијекова у току спавања и боравка у школи, као и одбијање дјеце да узимају лијекове.

Дјеца могу да почну узимати терапију кад добију знаке и симптоме болести које дефинишу *AIDS* или тешка имунолошка оштећења. Проценат $CD4$ и старост дјетета могу да буду фактори на основу којих ће се донијети закључак о почетку АРТ-а.

Дјеца у великом ризику за клиничку прогресију, посебно за *HIV* енцефалопатију, могу да започну АРТ са високим процентом $CD4$.

3.2.1. АРВ третман *HIV*-ом новоинфициране дјеце од 1 године или старије

Број $CD4$ за препоруку АРТ-а у дјеце доби ≥ 5 година с минималним или без клиничких симптома повећан је са < 350 ћелија/ mm^3 на < 500 ћелија/ mm^3 .

Лијечење се такође препоручује за дјецу с минималним или без клиничких симптома и нормалног имунолошког статуса ($CD4 > 25\%$ ако је доб од 1 до < 5 година, или $CD4 > 500$ ћелија/ μL и ако је у доби ≥ 5 година) и ако је плазма *HIV* РНК ≥ 100.000 копија/ mL .

Лијечење се може препоручити за дјецу доби ≥ 1 година нормалног имунолошког статуса ($CD4 > 25\%$ ако је доб од 1 до < 5 година, или $CD4 > 500$ ћелија/ μL ако је у доби ≥ 5 година) и плазма *HIV* РНК < 100.000 копија/ mL .

Због споријег напредовања болести међу старијом дјецом без симптома узнатрдовале болести, важно је одвојити вријеме да се родитељима и старатељима дјеце објасни потреба за придржавањем третмана и за рјешавање потенцијалних проблема терапије. То нарочито вриједи за дјецу у доби ≥ 5 година.

Дјеци треба укључити АРТ када имају или манифестну *AIDS* болест или тешко имунолошко затајење. Одлука да се започне АРТ треба да се донесе на основу процента *CD4* лимфоцита и старости. Сада је могуће утврдити тачан ризик за прогресију у *AIDS* или смрти у току наредне календарске године на основу ових фактора (израчунавање ризика је доступно преко “Колаборативне студије *HIV* педијатријских прогностичких маркера”). Новорођенчад која имају висок ризик клиничке прогресије, посебно *HIV* енцефалопатије, требају да започну АРТ са вишим процентом *CD4* него старија дјеца.

Започињање АРТ-а код дјеце са потврђеном *HIV* дијагнозом треба бити засновано на препорукама СЗО-а за одређивање клиничког стадијума педијатријског *HIV/AIDS*-а, имунолошким критеријима и водичима педијатријске европске мреже за третман *AIDS*-а (PENTA – Pediatric European Network for Treatment of AIDS).

3.2.2. Имунолошки критеријуми за започињање АРТ-а повезани са старошћу дјетета

- Имунолошки маркери су надомјестак за клиничку обраду и из тих разлога треба их користити у складу са клиничким стадијумом.
- Значај нивоа *CD4* у тешкој имунодефицијенцији, као што је наведено у табели 4, изведен је из лонгитудиналних података добијених од новорођенчади инфициране *HIV*-ом и дјеце и који упућују на нивое код којих је препоручљиво увести АРТ. Уопштено, проценат *CD4* је поузданији маркер код дјеце старости испод 5 година, а број *CD4* се више препоручује за дјецу старију од 5 година.
- Уколико није могуће добити проценат *CD4*, може се користити апсолутни број *CD4* ћелија.
- За дјецу старију од 5 година горња граница нормалних вриједности је иста као и за одрасле ($200\text{--}350$ ћелија/ mm^3). Ризик од *AIDS*-а је значајан уколико постоји пад броја *CD4* испод 200, тако да то треба спријечити.
- Пад испод наведених вриједности треба спријечити, пошто се тада знатно повећава ризик од прогресије болести и морталитета. АРТ треба започети код ових граничних вриједности, без обзира на клинички стадијум.
- За дјецу са пулмоналном туберкулозом резултат *CD4* мјерења и клинички статус требају да буду водичи о одлучивању о започињању АРТ-а, односно одгађања увођења АРТ-а након *ATL* терапије, ради избјегавања ИРИС-а.

Прогресија *HIV* инфекције је бржа код дјеце него код одраслих. Предиктивна вриједност специфичног нивоа *HIV* РНК за прогресију болести је тешка за интерпретацију, посебно код новорођенчади, те се одређивање количине вируса не сматра неопходним прије почетка третмана. Ипак, ниво вируса остаје користан параметар у праћењу одговора на терапију и треба се одредити прије увођења АРТ-а и након једног, те након 3 мјесеца терапије уколико је то могуће. Циљ третмана је да се постигне недетектабилна количина вируса у серуму (дефинисана као <50 копија *HIV*/ mL плазме), што зауставља виралну репликацију и смањује шансе за настанак резистенције код примјене комбинованог АРТ-а.

Ризик од прогресије у *AIDS* или смрти у току 12 мјесеци с обзиром на доб, проценат *CD4* или број *CD4* или ниво вируса може да буде користан као комплементарна информација за клиничке и лабораторијске индикаторе за доношење одлуке о започињању терапије.

Табела 3: СЗО клинички стадијуми *HIV/AIDS*-а код новорођенчади и дјеце

Стадијум 1	Стадијум 2	Стадијум 3	Стадијум 4
Асимптоматски	Хепатоспленомегалија	Необјашњава малнутриција која не реагује на терапију	Тешка потхрањеност или малнутрицијски синдром
Перзистентна генерализована лимфаденопатија (ПГЛ)	Папуларни осип	Необјашњиви пролив	Рекурентне тешке бактеријске инфекције
	<i>Moluscum contagiosum</i>	Необјашњива температура	Хронична херпекс симплекс инфекција дуже од 1 мјесеца
	Љивична инфекција ноктију	Орална кандидијаза осим у прва 2 мјесеца живота	
	Рекурентне оралне улцерације	Орална власаста леукоплакија	Екстрапулмонална ТБЦ
	Ангуларни хеилитис	Некротизујући улцерозни гингивитис или стоматитис	Капошијев сарком
	Паротитис	Тешке рекурирајуће пнеумоније	Езофагеална кандидијаза
	Херпес зостер	Хронична <i>HIV</i> -ом асоцирана плућна болест	ЦНС токсоплазмоза
	Асимптом. лимфоцитни интерстицијски пнеумонитис (ЛИП)	<i>LIP</i>	<i>HIV</i> енцефалопатија
	Рекурентне или хроничне инфекције респираторног система	Необјашњива анемија и/или неутропенија Мање од $500/mm^3$	<i>CMV</i> инфекција
		Необјашњена тромбоцитопенија, траје дуже од 1 мјесец	Екстрапулмонална криптококоза
			Друге дисеминиране микозе
			Криптоспороидоза
			Изоспоријаза
			Дисеминирана нетуберкулозна микобактеријална инфекција
			НХЛ
			Лејомиосарком и други <i>HIV</i> повезани солидни тумори
			ПМЛ – прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија
			Висцералне херпес симплекс инфекције

ЦДЦ је критеријумима из 1994. године стадијуме болести обиљежио са Н, А, Б и Ц. Они су слични клиничким стадијумима СЗО-а.

Табела 4: Критеријуми за почетак АРТ-а код новорођенчади и дјеце

	Препоручени третман специфичан за доб	
	<12 мјесеци ^а	>12 мјесеци
1	Лијечити све	Број CD4 ^б
2	Лијечити све	Број CD4 ^б
3	Лијечити све	Број CD4 ^б
4 ^с	Лијечити све	

^а Препорука је да треба лијечити сву дјецу млађу од 12 мјесеци

^б Погледати табелу 5

^с Прије АРТ-а стабилизати ОИ

3.2.3. Имунолошки критеријуми, добно специфични за почетак АРТ-а

Проценат CD4 је веома сигуран параметар код дјеце старости испод 5 година, а број CD4 је бољи водич код дјеце изнад 5 година старости. Гдје проценат CD4 није доступан, може бити коришћен апсолутни број CD4. Код дјеце старије од 5 година вриједности за CD4 су исте као код старијих. Клинички статус, плућна ТБ и CD4 мјера су водиле за укључење или одлагање АРТ-а.

Табела 5: CD4 имунолошки критеријуми за почетак АРТ-а

Имунолошки маркер	Препоручени нивои за почетак АРТ-а			
	<11 мјесеци	12–35 мјесеци	36–59 мјесеци	>60 мјесеци
CD4 % и/или CD4 број	<25% (<1.500 ћел./μL)	<20% (<750 ћел./μL)	<15% (<350 ћел./μL)	<15% (<200 ћел./μL)

3.2.4. Прва линија HAART-а

Избор прве линије АРВ третмана за новорођенчад и дјецу укључује примјену истих принципа као и код одраслих, са неколико додатних напомена:

- Доб пацијента
- Прилагођеност одређених лијекова
- Профил нуспојава
- Могућност примјене одређених терапијских опција у будућности
- Сарадња пацијента
- Упоредо постојећа стања (коинфекције, малнутриција, метаболичке абнормалности)
- Ризик од трудноће код адолесценткиња
- Потенцијалне интеракције лијекова

У одсуству резистенције, дјеца која примају АРВ профилаксу требају се третирати стандардном првом линијом АРТ-а.

Новије препоруке се базирају на томе да се дјетету одмах укључи тројна терапија јер су досадашња искуства показала да су резултати пуно бољи, супресија виремије настаје брже и дуготрајнија је.

Табела 6: Прва линија АРТ-а код дјеце

Доб	АРВ класа лијекова	АРТ режим
Мање од 3 год. и 10 kg	2 <i>NRTI</i> * + 1 <i>PI</i> или 1 <i>NNRTI</i>	<i>ABC</i> + 3 <i>TC</i> или <i>FTC</i> + <i>LPV/r</i>
3 или више год.	2 <i>NRTI</i> + 1 <i>NNRTI</i> ***	<i>ABC</i> (или <i>ZDV</i>) + 3 <i>TC</i> + <i>EFV</i>

* *ZDV*, *ddI*, 3*TC*, *d4T*, *ABC*, *FTC*, *TDF*. Преферирана комбинација: *ABC* + 3*TC*, која има супериорну дугорочну дјелотворност наспрам *AZT* + 3*TC* и може се давати једном дневно дјеци старијој од 3 године, и млађој дјеци када се постигне вирусна супресија (*PENTA* 13 и *PENTA* 15; <http://www.pentatrials.org/>)

** Преферирани *PI*: *LPV/r*. За тинејџере, *ATV/r* се преферира јер има предност због давања једном на дан. Небустирани *PI* више се не препоручују. *ATV/r*, *FPV/r*, *DRV/r* и *SQV/r* имају упоређујућу дјелотворност са *LPV/r* код одраслих. *FPV/r* је лиценциран за дјецу старију од 6 година у Европи. *ATV/r* и *DRV/r* имају педијатријску лиценцу у САД-у, и лиценцирани су за дјецу у Европи 2009. год.

*** Преферирани *NNRTI*: *EFV* за доб ≥ 3 године, *NVP* у комбинацији са 2 *NRTI* у доби < 3 године.

Избор почетног лијечења би требао бити заснован на испитивању резистенције у третману *naive* болесника.

3.2.5. Иницијални третман

1. Започети АРТ за сву *HIV* инфицирану новорођенчад код којих је дијагноза постављена у првој години живота, без обзира на број *CD4* и клиничког стадијума СЗО
2. Започети АРТ за сву *HIV* инфицирану дјецу старости између 12 и 24 мјесеца без обзира на број *CD4* и клиничког стадијума СЗО
3. Без обзира на клинички стадијум СЗО, старости између 24 и 59 мјесеци са *CD4+* бројем ≤ 750 ћелија/ mm^3 или процентом *CD4+* ≤ 25 без обзира на клинички стадијум СЗО
4. Започети АРТ за сву *HIV* инфицирану дјецу старости > 5 година са *CD4+* бројем ≤ 350 ћелија/ mm^3 (као код одраслих), без обзира на клинички стадијум СЗО
5. Започети АРТ за сву *HIV* инфицирану дјецу са клиничким стадијима СЗО 3 и 4, без обзира на број *CD4+*

Жељена почетна терапија за сву новорођенчад и дјецу у доби од ≥ 14 дана до < 3 године јесте *LPV/r* плус два *NRTI*. Комбинација два *NRTI* са *NVP* је алтернативна комбинација за почетно лијечење у тој добној групи. На основу нових података о кардиотоксичности код недоношчади, *LPV/r* не треба давати новорођенчади у доби од 14 дана. За иницијалну терапију за дјецу доби ≥ 6 година, *ATV* с ниским дозама *RTV* је додан као други преферирани *PI*.

Под посебним околностима, троструки *NRTI* режим може се размотрити као алтернативна опција која поједностављује иницијални третман. То се односи и на специфичне ситуације које укључују трудне адолесценткиње са *CD4* бројем >250 ћел./ mm^3 за које су контраиндиковани *NVP* и *EFV*, као и за адолесценте са документованом лошом адхеренцијом, а третман је доступан као фиксна комбинација лијекова.

3.2.6. АРТ код новорођенчади изложених АРВ лијековима

Постоји могућност да новорођенчад и дјеца развију резистенцију на одређене АРВ лијекове *in utero*, интрапартално или постпартално (за вријеме дојења).

Резистентни вируси могу се преносити ако су мајке биле инфициране резистентним вирусом а нису примале АРТ, ако су примале АРТ прије трудноће или ако су примале АРТ у току трудноће. Не постоје јасни подаци о учесталости такве трансмисије, те као посљедица тога препоручени АРТ остаје као и за дјецу која нису изложена АРВ лијековима.

3.2.7. Изложеност преко *PMTCT*

Кад се *NVP* или *ЗТЦ* користе као профилакса у *PMTCT*, појединачно или у комбинацији, могуће су мутације, тако да се ова чињеница не треба занемарити при увођењу доживотног АРТ-а. До сада није разјашњено да ли трострука *NRTI* терапија пружа добити у таквим ситуацијама.

Иако се неки од АРВ лијекова (*NVP*, *ZDV*, *ЗТЦ*) налазе у мајчином млијеку, концентрација и количина коју тим путем узима дојенче је мања од терапијске дозе.

Уколико новорођенче које доји због степена болести захтијева АРТ, давање АРТ-а у стандардним педијатријским дозама мора се примијенити без обзира на то да ли мајка узима АРТ.

Стандард 2 *NRTI* + 1 *NNRTI* или 1 *PI* је прва линија терапије према препорукама у оваквим ситуацијама.

Код дјете се дозирање лијекова мора стално мијењати у складу са промјеном њихове тежине.

Свака три мјесеца треба се провјерити доза АРТ-а и прилагодити према дјететовој тежини. У супротном, постоји ризик од субдозирања и развоја резистенције. Дозе се рачунају или у милиграмима по килограму тјелесне тежине или у милиграмима по квадратном метру тјелесне површине. Веома је важна стандардизација да би и немедицинско особље могло да адекватно ординира и/или провјери дату терапију. То је осјетљива клиничка пракса заокруживања доза у дозе које су прихватљивије за родитеље. Боље је предозирати за око 10%, пошто дијете брзо расте, него субдозирати. За АРТ дозажу и остале препоруке погледати дио Водиља под насловом “Педијатријске формулације лијекова”.

Придржавање препорука је кључ за постизање ефективног клиничког, имунолошког и вирусолошког одговора на АРТ. За дјецу треба одабрати једноставне комбинације, са мало таблета и мало дозирања. Лијекове је давати најбоље у течном облику до момента кад могу да узимају таблете. Треба водити рачуна о узимању лијекова и хране и обавезно препоручити да се води рачуна о нежељеним дејствима лијекова и шта урадити у тим моментима.

Непридржавање терапијског режима, неадекватна доза АРВ лијекова или проблеми са активношћу и фармакокинетиком могу да воде неуспјеху третмана. Дјеца требају да узимају прву линију АРТ-а најмање 24 седмице уз придржавање прописаних мјера прије него се посумња на неуспјех третмана. Клинички и имунолошки критеријуми су параметри за неуспјех третмана.

3.2.8. Имунолошко затајење

Код затајења третмана, дјеца на АРТ-у остају на или иду испод годинама одређеног нивоа *CD4* при увођењу терапије (види табелу 4). Затајење је окарактерисано почетним опоравком имунитета након увођења АРТ-а, након чега слиједи пад *CD4* на или испод годинама одређеног нивоа при увођењу терапије. Из тих разлога, за праћење успјешности третмана неопходне су *CD4* вриједности прије почетка терапије како би се дефинисао неуспјех третмана употребом имунолошких критеријума.

3.2.9. Вирусолошко затајење

Дефиниција вирусолошког неуспјеха терапије је комплекснија. Укупан циљ третмана се састоји у томе да се смањи ниво вируса на ниво испод доње границе детекције, немјерљивости (<50 копија/*mL*), и да се он одржи колико дуго је то могуће. Већина дјеце на третману имају детектабилан проценат вируса између 1.000 и 50.000 копија/*mL*, али имају одличан клинички одговор и одржавају висок ниво *CD4*% вриједности. Пошто се не може дефинисати јасни ниво вируса за прелазак на АРТ друге линије, коначна одлука треба се донијети на основу разматрања клиничког и имунолошког статуса дјетета.

3.2.10. Клиничко затајење

Клиничко затајење код неуспјеха третмана се манифестује развојем нових или повратних болести стадијума 3 или 4 најмање 24 седмице након почетка терапије прве линије. Дјеца која су показивала добар одговор на терапију, упркос доброј исхрани, слабо или никако не расту. Психомоторни развој дјетета је у заостајању, са знацима смањења когнитивних функција и моторних дисфункција. Јављају се нове ОИ и малигнитети, као и реактивација старих инфекција, најчешће респираторне инфекције и кандидијаза.

Прогресија клиничке болести треба да се разликује од синдрома инфламаторне имуне реконституције (ИРИС).

3.2.11. АРТ друге линије

Само у случају имунолошког или клиничког затајења након 24 седмице третмана АРТ треба бити измијењен из прве линије у другу. Нови третман треба да укључи најмање три нова лијека, 2 *NRTI* и један из нове класе, у циљу повећања вјероватноће успјеха третмана и минимизовања ризика унакрсне резистенције. Лијечење, дакле, треба бити засновано на лијековима који задржавају активност против *HIV*-а.

Предности *PI* заснованог третмана укључује доказану клиничку ефикасност и добро описану токсичност. Због смањеног потенцијала готово свих нуклеозида друге линије, препоручује се бустерирани *PI* (*PI/r*).

3.2.12. Педијатријске формулације лијекова

NRTI

Комбинација два NRTI као дио АРТ-а је ефикасна и добро подношљива. Тешке нуспојаве су ријетке, али потенцијално опасне по живот, као што су млијечна ацидоза и масна јетра. Остале нуспојаве су неуромускуларна дисфункција, кардиомиопатија, панцитопенија, панкреатитис и неуропатија. Сви ови учинци вјероватно се односе на митохондријску токсичност узроковану NRTI. Због фармаколошког и антивирусног антагонизма, као и синергијске неуротоксичности, следеће комбинације се не препоручују: ZDV + d4T, ddI + TDF и FTC + 3TC. Учесталост липоатрофије код дјеце је непозната, јер дијагностички критеријуми нису утврђени. Кад год је могуће, замјена за d4T треба да буде ABC или TDF.

NRTI

Зидовудин (ZDV, AZT, Ретровир) је доступан у облику сирупа, капсула, таблета и концентрата за инјекције или интравенозне инфузије. Доза је 180 mg/m² орално на 12 сати. Максимална доза је 300 mg на 12 сати. Нежељени ефекат је анемија.

Ламивудин (3TC, Епивир) је доступан у облику оралног раствора и таблета. Дозирање је 4 mg/kg сваких 12 сати или 8 mg/kg свака 24 сата; максимална доза је 150 mg сваких 12 сати или 300 mg свака 24 сата. Код старије дјеце и адолесцената (>35 kg тјелесне тежине) комбинован са ZDV-ом (Комбивир) или абакавиром (Кивекса/Епзиком) може се користити, чиме је дневна велика количина таблета смањена. Код одраслих, 3TC има антивирусно дјеловање против вируса хепатитиса Б (HBV). Код HIV негативне дјеце с хроничним хепатитисом Б рано започињање са 3TC дјелује да би се постигла висока HBe и HBs стопа конверзије. Нема података код HBV коинфициране дјеце, а постоји бојазан да коришћење 3TC као јединог лијека активно против HBV-а код двојно заражене дјеце може да доведе до 3TC резистентног HBV-а. У ПЕНТА 15 студији праћени су фармакокинетика, изводљивост и прихватљивост дозирања ABC или ABC + 3TC као једном дневно код дјеце у доби од 3 мјесеца до <36 мјесеци. AUC (концентрација лијека у времену) за дозирање једном дневно и ABC-а и 3TC-а био је биоеквивалентан дозирању два пута на дан.

Диданозин (ddI, ВИДЕКС) је доступан у облику оралног раствора. Дозирање је 200 mg/m² једном дневно. Максимална доза је 400 mg (тјелесна тежина >60 kg) или 250 mg (тјелесна тежина <60 kg). Не препоручује се ddI за коришћење у комбинацији с TDF-ом. Прашак за орални раствор је реконституисан с водом и Mylanta Extra Strength или MaaloxPlus антацидном суспензијом. Узима се на празан желудац (2 сата после и 1 сат прије јела или млијека). Капсуле могу бити отворене и посуте преко хране, примјерице, јогурта, али ту постоји смањење у AUC. Не препоручује се ddI за прву линију терапије.

Абакавир (ABC, Зиаген) је доступан у облику оралног раствора. Дозирање је 8 mg/kg сваких 12 сати или 16 mg/kg свака 24 сата, максимална доза је 300 mg двапут дневно или 600 mg једном дневно. Дозирање једном дневно у комбинацији с 3TC се показало ефикасно као и два пута дневно (види ПЕНТА 15 истраживање горе). У ПЕНТА 5 истраживању, NRTI, ABC + 3TC показао је бољу ефикасност у погледу супресије виремије него ZDV + ABC и ZDV + 3TC. Постоји потенцијални ризик од реакција преосјетљивости (ХСР). Ако се појави хиперсензитивност на ABC и употреба лијека се прекине, никада више не би требала бити покренута јер, иако ријетко, смртни случајеви су описани у одраслих након поновног укључења. HLA B*5701 је повезан са хиперсензитивношћу и треба бити испитан прије прописивања ABC-а. Алтернативни NRTI се може користити код HLA B*5701 позитивне дјеце.

Емтрицитабин (FTC, Емтрива) је доступан у облику капсула и оралног раствора. Дозирање је 6 *mg/kg* једном дневно. Примјена капсула показује 20% већи ниво у плазми. Максимална доза је 200 *mg* на дан, смањење дозе је потребно код болесника с оштећењем бубрега. Нема контролисаних студија о ефикасности код дјеце.

Тенофовир (TDF, Виреад) је тренутно доступан само у облику таблета (300 *mg*). Одобрен је за примјену само код дјеце старије од 2 године. Дозирање код дјеце је 8 *mg/kg* једанпут дневно. Треба га узети с храном. Нема контролисаних студија о ефикасности TDF-а код дјеце. Показало се да TDF има метаболичке бубрежне и коштане нуспојаве које могу бити значајне за дјецу и требају се пажљиво пратити. TDF је такође ефикасан за лијечење против HBV-а. Код HBV коинфициране дјеце која захтијевају третман за HIV, комбинацију TDF + FTC (Трувада) треба узети у обзир, јер ће бити ефикасна против оба вируса.

Ставудин (d4T, Зерит) је доступан у облику оралног раствора и капсула. Дозирање је 1 *mg/kg* сваких 12 сати. Максимална доза је 40 *mg* сваких 12 сати. Треба се узимати на празан желудац. Не препоручује се за прву линију терапије јер има висок ризик од нежељеног дјеловања, липоатрофије.

NNRTI

NNRTI имају ниску генетску баријеру на резистенцију. Недовољно дозирање може да доведе до cross-класа резистентних мутација у року од неколико седмица, утичући на све доступне NNRTI.

NNRTI постоје у укуским сирупима, који су лакше и боље толерантни за дјецу од текућих PI раствора. Мора се имати на уму да изложеност једној дози невирапина као дијелу профилаксе перинаталне трансмисије може да утиче на даљи одговор на лијечење ако се NNRTI користе у почетном режиму за дојенчад.

NNRTI

Ефавиренц (EFV, Сустива, Стокрин) је доступан у облику капсула, таблета и оралног раствора. Дозирање за капсуле и таблете је 200 *mg* (тјелесне тежине 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*) једном дневно. Максимална доза је 600 *mg* једном дневно. Треба се узети на празан желудац. Треба избјегавати јако масна јела. Када се користи раствор, потребне су за 20% веће дозе него када се користе капсула или таблета. Симптоми од стране ЦНС-а (поспаност, несаница, абнормални снови, збуњеност, абнормално размишљање, недостатак концентрације, амнезија, узнемиреност, деперсонализација, халуцинације, еуфорија) појављују се чешће у одраслих него код дјеце. Кожни осип се појављује код <10%. Обично су лакши и нестају за неколико дана, упркос наставку коришћења ефавиренца. Ефавиренц може да узрокује повишене липиде код неких болесника.

Невирапин (NVP, Вирамун) је доступан у облику таблета и суспензије. Дозирање је 150 mg/m^2 једном дневно у току 14 дана, након чега слиједи 150 mg/m^2 сваких 12 сати, ако је функција јетре нормална. У ретроспективној анализи, једном дневно апликација – 300 mg/m^2 након друге седмице – била је једнако ефикасна као два пута дневно. Најчешћа нуспојава NVP-а је осип по кожи. То се догађа у до 16% дјеце током првих седмица лијечења, осип може да буде врло тежак (8%) и захтијева болничко лијечење. По живот опасне компликације (Стевенс–Џонсонов синдром, токсична епидермална некролиза) су ријетке. Хепатотоксичност се такође може појавити, и смртни случајеви су пријављени код одраслих. Ова нуспојава је мање честа код дјеце.

Етравирин (ETV, Интеленц) је доступан у облику таблета у дози од 100 mg и 25 mg. Таблете су растворљиве у води. ETR се узима са храном. AUC (испод кривуље концентрације у времену) је смањен за 50%, ако се узме на празан желудац. Дозирање је $5,2 \text{ mg/kg}$ код дјеце. Нуспојаве су пруритис и осип. Осип обично пролази иза 1–2 седмице. Етравирин може да буде ефикасан против HIV-а с неким NNRTI резистентним мутацијама, али се не користи широко због недостатка педијатријске формулације, недостатка педијатријских фармакокинетичких података, недостатка података о дјелотворности или сигурности код дјеце, и недостатка података код *naïve* болесника. Унутар једне мултицентричне ретроспективне студије код 23 вишеструко резистентна педијатријска болесника (5 дјеце и 18 адолесцената) забиљежен је одржив антивирусни одговор и побољшани имунолошки параметри када се етравирин користио као дио “режима спаса”.

PI

PI се могу користити у комбинацији с два NRTI-а. Они се разликују једни од других у односу на њихову подношљивост и нуспојаве. Требају бити бустирани са ритонавиром, што повећава плазматске концентрације терапијског PI. Као и код одраслих, дислипидемија је повезана с њиховим коришћењем. То укључује повишен укупни холестерол, триглицериде (ТГ) и липопротеине ниске густоће холестерола (LDL-C), тзв. лоше масноће, а смањује липопротеине високе густоће холестерола (HDL-C), тзв. добре масноће. Тачна преваленција липодистрофије код дјеце је непозната, а нема јасних дијагностички критеријума. Липодистрофија и дислипидемија коегзистирају, а њихова повезаност је нејасна. Остале класе попут NRTI (npr. *d4T*) и NNRTI (ефавиренц, не невирапин) такође могу да играју улогу у патогенези липодистрофије. Инсулинска резистенција је још једна нуспојава која се може јавити са или без гладовања хипергликемијом, с појавом новог дијабетес мелитуса и егзацербацијом постојећег дијабетеса. PI могу да утичу на метаболизам и минералну густоћу костију. Дугорочне посљедице АРТ-а које у себи садрже PI на раст и развој дјетета тренутно нису познате.

Лопинавир/р (LPV/r, Калетра) је коформулација LPV и RTV, у којој RTV дјелује као фармакокинетички појачивач (енг. booster). Доступан је као 200 mg LPV/50 mg RTV таблете или 100 mg LPV/25 mg RTV таблете или 133,3 mg LPV/33,3 mg RTV капсуле у неким земљама. Ту је и текући препарат неугодног укуса (5 mL = 400 mg LPV/100 mg RTV), који се чува у фрижидеру. Код терапијски *naïve* и терапијски искусне дјеце, комбинација LPV/r и NRTI или NNRTI показује високу ефикасност. Доза за новорођенчад/дојенчад (14 дана – 6 мјесеци) је 300 mg/m^2 два пута на дан; код старије дјесе $230\text{--}300 \text{ mg/m}^2$ (већина центара користи већу дозу) или $13 \text{ mg/kg LPV} / 3,25 \text{ mg/kg RTV}$ два пута дневно (тјелесна тежина 7 – <15 kg), 11 mg/2,75 mg (15–50 kg), 533 mg/33 mg (>50 kg). Интензивно фармакокинетско узорковање до 252 седмице је проведено проспективно код 31 новорођенчета у доби од двије седмице до шест мјесеци, а LPV/r-based АРТ у дози од $300/75 \text{ mg/m}^2$ LPV/r двапут дневно. Аутори закључују да је због ниске почетне LPV изложености код дојенчади <6 седмица пожељно често прилагођавање дозе због добијања на тежини и треба размотрити да се испита већа доза за врло малу дојенчад.

Прелиминарни подаци показују да је једном дневно дозирање изводиво код дјеце и адолесцената. ПЕНТА 18 студија ће се односити на овај проблем. *LPV/r* треба узети уз јело. Доза *LPV/r* мора бити повећана за 30% када је у комбинацији с *NNRTI*. Терапијско праћење лијека је корисно у овој ситуацији. Савјетује се опрезна употреба код болесника с јетреном инсуфицијенцијом.

Фосампренавир (FPV, Телзир) је доступан у облику таблета у дози од 700 mg и суспензија од 50 mg/mL. Текућина се даје уз или након јела да се побољша окус. Таблете се узимају без хране. Дозирање код дјеце је 30 mg/kg два пута на дан (2–5 година); >6 година (25–32 kg) *FPV/r*, 18 mg/3 mg/kg два пута на дан, тјелесна тежина (тт) 33–38 kg, *FPV/r* 18 mg/100 mg на kg два пута на дан, са храном; >39 kg: *FPV/r* 700 mg/100 mg/kg два пута на дан. Максимална дневна доза је 700 mg два пута на дан. Прелиминарни дугорочни резултати студије (>180 седмица) показују добро смањење виремије.

Ритонавир (RTV, Норвир) је доступан у облику капсула и оралног раствора. Већина дјеце не подноси окус оралног раствора. Доза је 350–400 mg/m² сваких 12 сати, максимално дозирање је 600 mg сваких 12 сати коју је потребно узети са храном. *RTV* се користи искључиво као *booster* за друге *PI*. Доза тога зависи од тога хоће ли коадминистрирани *PI* бити дат једном или два пута дневно. Нова таблетна формулација *RTV* недавно је одобрена од стране ФДА (Мелтрекс), требала би бити боље толерисана од капсуле и не захтијева чување у фрижидеру.

Саквинавир (SQV, Инвираза) је доступан у облику таблета. Дозирање код дјеце је непознато. Врло је ограничено искуство с 50 mg/kg сваких 12 сати. Треба се узимати с храном.

Атазанавир (ATV, Рејатаз) је доступан у облику капсула. Користи се бустериран са *RTV* због боље биорасположивости. Треба се узимати с храном. Омепазол и сви остали инхибитори протонске пумпе (ИПП) су контраиндиковани у примјени са *ATV*. Избјегавати лијекове за слабу пробаву. *ATV* је занимљив код дјеце због своје једном дневне примјене и ниже учесталости појаве дислипидемије. Дозирање *ATV/r* за дјецу је (15–25 kg) 150 mg/80 mg једном на дан; (25–32 kg) 200 mg/100 mg једном на дан; (32–39 kg) 250 mg/100 mg једном на дан; (>39 kg) 300 mg/100 mg једном на дан. Неки пацијенти добију жутицу.

Типранавир (TPV, Аптивус) је доступан у облику меких гел капсула у дози од 250 mg, које се дају уз или након јела. Дозирање *TPV/r*, од 2 године је 14 mg/kg / 6mg/kg два пута на дан или 375 mg/m² два пута на дан са *RTV* 150 mg/m² два пута на дан. Код већ третиране дјеце и адолесцената смањење виремије од 35% испод 50 копија/mL постигнуто је након 12 мјесеци). Повезана је са значајном хепатотоксичности у одраслих. Постоје сложене интеракције са лијековима *ABC* и *ZDV* које воде ка смањењу концентрације *TPV*-а.

Дарунавир (DRV, ТМС114, Презиста) је доступан у облику таблета у дози од 75 mg, 300 mg, 400 mg и 600 mg, даје се уз или након јела. Текућа формулација је у истраживању. Дозирање је *DRV/r* код дјетета >6 година (20–30 kg) је 375 mg/50 mg два пута на дан, у дјеце 30–40 kg доза је 450 mg/60 mg два пута на дан; >40 kg то је 600 mg/100 mg два пута на дан. Код већ третиране дјеце и адолесцената *DRV/r* постиже смањење виремије за 48% испод 50 копија/mL након 12 мјесеци.

Интеграза инхибитори и инхибитори уласка

Енфувиртид (T-20, Фузеон) се може користити код дјеце старије од 6 година. Лијек се убризгава субкутано у дози од 2 mg/kg сваких 12 сати. Студија с 14 дјеце није показала озбиљне нуспојаве, али након двије године трајања лијечења само 6 од 14 дјеце остало је на овој терапији. Разлози за прекид терапије су несклоност инјекцијама, локалне реакције на мјесту инјектирања, неефикасна супресија виремије, тромбоцитопенија и едем. Нема контролних студија о коришћењу *T-20* код дјеце.

Маравирук (MVC, Целсентри) је доступан у облику таблета у дози од 150 и 300 mg. Код одраслих пацијената, ефикасност и сигурност су доказани. Потребно је урадити један тест за тропизам прије употребе CCR5 антагониста. Нема података о употреби маравирока код дјеце.

Ралтегравир (RAL, Исентрес) је доступан као таблете од 400 mg. Прелиминарни подаци студије са таблетама за жвакање у дози 2x6 mg/kg/дан показују да је RAL био добро подношљив и сигуран). Дугорочни подаци о сигурности, фармакокинетика и ефикасност нису доступни; клиничко испитивање је у току.

3.2.13. Потпорно лијечење и профилакса

Опортунистичке инфекције постале су ријетке код перинатално заражене дјеце која доживљавају имунолошку реконструкцију АРТ-ом. Код већине те дјеце респираторне и друге инфекције нису пуно чешће него код здраве дјеце. Инциденција инвазивне пнеумококне болести међу перинатално HIV зараженом дјецом смањила се од увођења HAART-а. HIV-ом заражена дјеца која су третирана АРТ-ом и која су клинички стабилна чак могу да приме живу варицела вирус вакцину и покажу одређену реакцију, што је импресиван знак успјешне имунолошке реконституције.

PCP профилакса је индикована код све дјеце млађе од годину дана и дјеце с тежом супресијом имунитета у доби 1–6 година са CD4 ћелијама $<500/mm^3$ или процентом мањим од 15% или 6 година и старијих са CD4 ћелијама $<200/mm^3$ или процентом од 15%, понајприје са Сулфаметоксазол/Триметоприм (ДХХС ОИ HIV Pediatric).

Micobacterium avium complex профилакса са једноседмичном примјеном Азитромицина или Кларитромицина се препоручује за дјецу на основу њихове доби и CD4 T лимфоцита.

Још увијек постоје по живот опасне инфекције и смрти од HIV-а ако је перинатална HIV инфекција препозната или АРТ није довео до имунолошке реконституције.

Имунизација

Табела 7: Вакцине које се препоручују дјечи инфицираној HIV-ом

Вакцине	Асимптоматска HIV инфекција	Симптоматска HIV инфекција
БСЖ	не	Не
Хепатитис Б	да	Да
Hib	да	Да
OPV	не	Не
IPV	да	Да
Хепатитис А	да	Да
Пнеумококна вакцина	да	Да
MRP	да	Да
Варицела-зостер	Долази у обзир	Долази у обзир

ЗАКЉУЧЦИ

У многим аспектима *HIV* инфекција код дјеце је другачија од инфекције *HIV*-ом код одраслих. Раст и развој дјеце, њихова вирусна динамика и незрелост имунолошког система резултирају другачијим одговором на *HIV* у односу на одрасле. То има важне посљедице за дијагностику и лијечење *HIV*-а код дјеце. Циљ терапије је постићи максималну ефикасност, а избјегавање дугорочних нуспојава. Континуирани успјех у лијечењу дјеце с *HIV* инфекцијом зависи од:

- мултидисциплинарног приступа,
- стандардизованих протокола лијечења,
- учешћа у мултицентричним студијама,
- развоја нових лијекова, одговарајућих формулација и стратегија третмана за дјецу.

У развијеним земљама клиничка слика *HIV* инфекције код дјеце сада је промијењена из једне често фаталне у хроничну инфекцију која се може лијечити, а тиме и продужити живот дјетета. Опште је позната чињеница да су дјеца постали људи. Ова слика је посве другачија у земљама у развоју, гдје већина дјеце нема приступ АРТ-у. СЗО процјењује да мање од 30% од 1,2 милиона дјеце заражене *HIV*-ом <15 година прима АРТ (СЗО, 2010).

ЖИВЈЕТИ С *HIV*-ОМ

HIV позитивна дјеца могу да живе нормалан и здрав живот. Ипак, као и код одраслих особа, и код дјеце се појављују слични проблеми и питања, као што су: несигурност, стигма, туга и други проблеми с којима се треба носити.

Не постоји један одговор на сва ова питања, но о свему је могуће консултовати се са социјалним радницима и психолозима у свакој клиници.

Дјеца такође требају одговоре на своја питања, чак и врло малу дјецу занимаће зашто одлазе у болницу, зашто морају на претраге или зашто узимају лијекове. Свако дијете треба да добије објашњења примјерена својој доби.

Млађи адолесценти требали би бити у потпуности упућени о својој болести, што ће им омогућити да се укључе у доношење одлука и преузимање контроле над својим здрављем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretrovirus in Pediatric HIV Infection, 2014. <http://AIDSinfo.nih.gov>
2. European: <http://www.pentatrics.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: Y: 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 (2014).
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. СПРЕЧАВАЊЕ ТРАНСМИСИЈЕ *HIV*-а СА МАЈКЕ НА ДИЈЕТЕ (PMTCT)

Спречавање трансмисије *HIV*-а са мајке на дијете (PMTCT) је важан дио везан за *HIV*-ом инфициране труднице. Инфекција дјетета се може десити у било којем периоду трудноће, порода и постпартално у току дојења.

Око 75% случајева *HIV* трансмисија се дешава у току задњих седмица пред рођење дјетета. Око 10% вертикалне инфекције ће се десити прије 3. триместра и 10–15% ће бити узроковано дојењем. *HIV* трансмисија са мајке на дијете ће корелирати са бројем вирусних честица у крви. Пријевремени пород и руптура водењака ће повећати ризик *HIV*-а за дијете.

Повећање броја трудних жена које живе с *HIV*-ом носи висок ризик трансмисије *HIV*-а на њихову дјецу *in utero*, током порода или преко дојења. У одсуству терапије и других медицинских интервенција, ризик трансмисије *HIV*-а са мајке на дијете (MTCT) је 15–30%. Дојење повећава ризик на 20–45%.

Ефикасне интервенције за спречавање MTCT *HIV* инфекције су: АРВ профилакса током трудноће, порода и првих седмица живота, опстетрицијске интервенције које укључују царски рез (*HIV* РНК >1.000 копија/*mL*) и избегавање дојења. Кад се примјењују, ризик MTCT-а је <1–2%.

4.1. Иницијална евалуација трудница у претпорођајном периоду

Савјетовање и тестирање трудница на *HIV* прије порода је ефикасна медицинска интервенција која доприноси смањењу MTCT-а. Утврђивање *HIV* статуса диктира примјену адекватних мјера, третман и његу *HIV* позитивних жена и њихове дјеце.

Циљ је открити сваку *HIV* инфицирану трудну жену што је раније могуће, минимизујући ризик трансмисије *HIV*-а на дијете у току трудноће, порода и послје.

HIV тестирање би требало да буде добровољно, и не присилно, форсирано. Жене би требале да дају информисани пристанак за тестирање, као и имати могућност да га одбију. Уз тестирање би требало обавезно примијенити и савјетовање.

Почетна процјена за утврђивање *HIV* статуса би требала да укључи:

1. предтест савјетовање
2. серолошко тестирање на *HIV* антитијела (брзи тестови, *ELISA-Combo Ag/At 2x*), након чега слиједи *Western blot* потврдни тест ако је први позитиван, и
3. посттест савјетовање, укључујући информацију о смањењу ризичног понашања, без обзира на резултат

Партнеру *HIV* позитивне жене треба понудити тестирање.

За жене инфициране *HIV*-ом је потребна даља евалуација инфектолога, *HIV* специјалисте, да би се одредио клинички стадијум. Број *CD4* ћелија и *HIV* РНК *VL* (ако је доступан) су есенцијалне компоненте базичне евалуације свих трудница и водич стратегије да би се спријечио *MTCT*.

Евалуација трудница је иста као код осталих *HIV* инфицираних особа, дакле мора се урадити клиничка, имунолошка и вирусолошка евалуација.

У току почетне процјене, труднице заражене *HIV*-ом требају бити савјетоване о веома битним стварима за њихово и здравље дјетета:

- Употреба кондома за превенцију полног преноса *HIV*-а и других СПИ
- Ризик од преноса *HIV*-а на фетус/новорођенче и како га спријечити
- Ризици и користи од АРВ профилаксе као дијела *PMCT* стратегије
- Ризици од перинаталног преноса вируса хепатитиса Б и Ц (*HBV* и *HCV*) и како се могу смањити
- Ризици перинаталног преноса сифилиса и потреба за лијечење сифилиса
- Утицај дроге на фетални развој
- Упућивање на лијечење зависности ако је потребно

4.2. Имунолошке особености у трудноћи

Имуни систем труднице је прилагођен потребама одржавања плода као својеврсног алотрансплантата. У циљу одржавања трудноће одигравају се интензивне интеракције између имуног система мајке и плаценте, која формира међусклоп између мајке и фетуса.

Дакле, имуни систем мајке се модулира, у смислу мање цитотоксичности *NK* и *CD8* што води ка склоности ка баналним инфекцијама у трудноћи; инфекције су 2–3 пута чешће него код жена које нису трудне.

4.3. Особености имуног апарата фетуса

Годинама се сматрало да је фетус, па и новорођенче, првих мјесеци живота без сопствене имунолошке заштите. Данас се зна да имуни систем фетуса иако почиње рано, сазријева тек после 18 седмица од зачећа, а и касније због одређених специфичности, не обезбјеђује комплетну заштиту у односу на патогене чиниоце.

Иако је фетус способан да ствара специфична антитијела против *TI* (*T independent*) антигена преко *B1* лимфоцита, а од 19. седмице, када се из крви мајке преливају блокирајућа антитијела у крвоток фетуса, сопствена производња антитијела практично и престаје. То је разлог што новорођенче у својој крви има доминантно *IgG* антитијела/имуноглобулине од мајке, а остали су занемарљиво мало заступљени.

Ово је битно при утврђивању *HIV* статуса новорођенчета.

Нормални ниво *IgM* имуноглобулина дијете остварује тек после 12 мјесеци, *IgG* са 6 година, а *IgA* тек око пубертета, што објашњава велики дефицит специфичног хуморалног имунитета у првим годинама живота.

4.4. Превенција трансмисије *HIV*-а са мајке на дијете у претпорођајном периоду

Рандомизовани контролисани експерименти и студије су пружиле доказ дјелотворности АРВ профилаксе и царског реза у *РМТСТ*.

Одлука о томе да ли почети третман у првом тромјесечју или касније након 12. седмице трудноће зависиће од броја *CD4 T* лимфоцита (*CD4* ћелија), броја *HIV* РНК, те стања труднице (мучнина и повраћање). Раније започињање АРВ третмана може да буде ефикасније у смањењу преноса, али се мора мислити на могућност тератогеног дјеловања лијека на фетус у првом триместру. У првој линији АРТ-а не треба укључивати *EFV*.

Комбинација АРВ третмана треба да укључи два *NRTI* с високим нивоима трансплацентарног пролаза (*ZDV*, *3TC*, *FTC*, *TDF* или *ABC*) и један *NNRTI* или *PI*. *NVP* не би требало дати трудници која има >250 *CD4 T* лимфоцита. У случају неопходности може се дати и *NVP* када се процијени да је добит већа од ризика. *ZDV* дат рано у трудноћи, током порођаја и постпартум мајци и малом дјетету смањио је вертикалну трансмисију од 25,5% према 8,3% код родиља које нису дојиле.

Ако је мајка примала тројну комбинацију АРТ-а, укључујући *PI*, трансмисија са мајке на дијете се може смањити на 0,9–1,3%.

Примијећен је веома ниски ниво трансмисије код жена на терапији с немјерљивим вирусним копијама које су одлучиле родити вагинално.

Тест резистенције треба спровести прије почетка АРВ третмана ако је *HIV* РНК изнад прага за тестирање резистенције (>500–1000 копија/*mL*). Ако је *HIV* дијагностикован у другој половини трудноће, АРТ треба укључити одмах, без чекања на резултате тестирања резистенције.

У обради *HIV* позитивне труднице веома је битно сљедеће:

- a) Утврдити гестацијску старост
- b) Утврдити потребу за АРТ-ом
- c) Ако се донесе одлука да се пород уради царским резом, требало би га урадити у 38. седмици трудноће
- d) Утврдити претходни АРВ третман
- e) Утврдити присуство попутних болести или стања
- f) Доступност терапије

Мјере које се предузимају ради превенције трансмисије *HIV*-а са мајке на дијете су исте за све труднице.

Почетак АРТ-а код трудница инфицираних *HIV*-ом би се требао заснивати на клиничком стадију и имунолошким критеријима.

Прекид АРТ-а током трудноће може бити индикован у неким ситуацијама. То су: токсичност лијекова, трудноћом индукована мучнина и повраћање, акутне болести или планирање операција које спречавају орални унос лијекова, недостатак доступних лијекова, или на захтјев пацијента. Трудницама које имају прекид АРТ-а током трудноће, нпр. због мучнине и повраћања, треба поново укључити АРТ када се очекује добра толеранција лијека. У овом случају, као и у свим другим, правило је да се искључе сви лијекови (*NRTI* и *PI*) истовремено и поновно укључе истовремено. Изузетак су *NNRTI* због свог дугог полуживота.

NNRTI треба искључити до три седмице прије него *NRTI* како би се спријечио развој резистенције. Алтернативно, *NNRTI* се могу замијенити унапријед са *PI*. У другим случајевима – поготово ако се *HIV* у трудноћи дијагностикује врло рано, страх од могућих посљедица ембриотоксичности такође може да доведе до прекида АРТ-а до краја првог тромјесечја. Оштећење ЦНС-а због узимања *EFV*-а се може појавити у првих 6 седмица трудноће. Међутим, постоје извјештаји да је након прекида АРТ-а у трудноћи вирусна супресија касније много тежа, а ризик од преноса *HIV*-а на дијете је већи.

АРТ се препоручује трудницама ради њиховог здравља, а и за превенцију перинаталног преноса на дијете. Са предностима и потенцијалним нежељеним дјеловањима АРТ-а који би се могли десити током трудноће, порода и постпартално треба упознати сваку трудницу.

За праћење лијечења, број *CD4* и виремију треба пратити једном мјесечно. Такође треба пратити концентрацију хемоглобина (искључити у случају *ZDV* повезане анемије), трансаминазе за потенцијалну токсичност јетре, и концентрације лактата, ради раног откривања млијечне ацидозе. Ако је дат *PI*, од нарочите важности је праћење глукозе у крви). Тест резистенције се одређује на почетку обраде, и ако је могуће, у тренутку неуспјеха лијечења.

Терапија се примјењује према водичима за одрасле.

АРТ комбинација која се користи у трудноћи уопште треба да се састоји од два *NRTI* плус *NNRTI* или *PI*, у складу с принципима лијечења за жене које нису трудне, али узимајући у обзир оно што је познато о коришћењу лијекова у трудноћи и ризика од ембриотоксичности.

Третман започет током трудноће може да се промијени после порода укључењем других лијекова који нису били коришћени у трудноћи јер није било довољно података о сигурности или лијекови могу бити прекинути у жена које се не осјећају спремне за наставак цјеложивотног лијечења у том тренутку. Одлуку о АРТ-у након трудноће треба да донесе жена у консултацији са својим партнером, узимајући у обзир тренутне препоруке и животне околности.

Велика већина *HIV* позитивних трудница се уклапа у једну од следећих категорија (препоруке СЗО):

1. Које не требају АРТ (види табелу 1)
2. Које требају или би могле да требају АРТ (види табелу 2)
3. Које су започеле АРТ прије трудноће (види табелу 3)
4. Којима је *HIV* статус утврђен око порода (види табелу 4)

4.5. Препоруке ЕАЦС-а за лијечење трудница

Лијечење трудница

Труднице треба пратити сваког мјесеца и што је ближе могуће предвиђеном дану порођаја.

Критеријуми за започињање АРТ-а код трудница (видети различите сценарије)	Исти као код жена које нису у другом стању
Циљ лијечења код труднице	Пуна супресија <i>HIV</i> РНК у плазми до трећег триместра и посебно у тренутку порођаја
Тестови резистенције	Исти као код жена које нису трудне, тј. прије започињања АРТ-а и у случају вирусолошког неуспјеха
Сценарији: 1. Жена која затрудни док је на АРТ-у 2. Жена затрудни, никада није примала АРТ и испуњава критеријуме (<i>CD4</i>) за започињање АРТ-а 3. Жена затрудни, никада није примала АРТ и не испуњава критеријуме (<i>CD4</i>) за започињање АРТ-а 4. Трудна жена чије праћење започне после 28. седмице трудноће	1. Одржавати АРТ али замијенити лијекове који су потенцијално тератогени 2. Започињање АРТ-а на почетку другог триместра је оптимално 3. Започети АРТ на почетку 28. седмице трудноће (најкасније 12 седмица прије порођаја); започети раније уколико постоји високи број вируса у плазми или ризик од пријевременог порођаја 4. Започети АРТ одмах
АРТ режим у трудноћи	Исто као код жена које нису трудне: • Осим што треба избјећи примјену <i>EFV</i> • Не треба започети примјену <i>NVP</i> , међутим, примјену је могуће наставити уколико је употреба започета прије трудноће • Међу <i>PI/r</i> , дати предност <i>LPV/r</i> или <i>SQV/r</i> или <i>ATV/r</i> • <i>RAL</i> , <i>DRV/r</i> : доступно је мало података за труднице • <i>ZDV</i> треба да буде дио режима уколико је то могуће
Лијекови који су контраиндиковани у трудноћи	<i>EFV</i> , <i>ddI</i> + <i>d4T</i> , троструке комбинације <i>NRTI</i>
<i>IV</i> зидовудин током порођаја	Корист је несигурна уколико је број копија <i>HIV</i> РНК у плазми <50 копија/ <i>mL</i>
Невирапин у појединачној дози током порођаја	Не препоручује се
Царски рез (CS)	Корист је несигурна уколико је број копија <i>HIV</i> РНК у плазми <50 копија/ <i>mL</i> у временском периоду од 34. до 36. седмице У овом случају, имати у виду искључиво вагинални порођај

4.6. Препоруке Водича СЗО за Европу

Труднице које још не требају АРТ (Данашње су препоруке већином против монотерапије ZDV и комбинација с кратким давањем NVP-а)

Табела 1: Трудне HIV+ жене којима још не треба АРТ

Гестацијска старост и број CD4	АРВ за вријеме трудноће	АРВ за вријеме порођа	ПОСТПАРТАЛНА АРВ		Начин порођа
За 24–28 седмица CD4 >350 mL/mm ³	Ако је VL доступан и мањи од 10.000/mL и ако пацијенткиња није примала ZDV				
	ZDV + 3TC + LPV/r 2x дневно p.o. Праћење нивоа хемоглобина	Ако је CS, наставити ZDV сам Ако је спонтани пород прије CS: ZDV 300 mg свака 3 сата до порођа + 3TC 150 mg + Сингл доза NVP 200 mg	Са NVP за вријеме порођа	Мајка: ZDV 300 mg + 3TC 150 mg Дневно 7 дана после порођа. Новорођенче: ZDV сируп 4 mg/kg тт	CS у 38. седмици трудноће или спонтани пород
		У почетку порођа	Без NVP за вријеме порођа	Мајка: СТОП ZDV Новорођенче: ZDV сируп 4 mg/kg тт дневно BID 4–6 седмица. Почети у првих 6–8 сати.	
	Ако је VL недоступан или преко 10.000 копија или ако је примала ZDV				
	ZDV 300 mg + 3TC 150 mg + LPV/r Дневно 2x p.o.	Наставити са истим режимом до рођења	Мајка Стоп сва 3 лијека после рођења дјетета Новорођенче: ZDV сируп 4 mg/kg на 6 сати 4–6 седмица. Почети лијек у првих 6–8 сати	Ако је VL мањи од 1.000 копија/mL у 36–38. седмици чекати спонтани пород, ако је изнад-CS	

1. Ако је интравенозни (IV) ZDV доступан, почети континуирану *iv* инфузију четири сата прије CS (2 mg/kg за први сат и 1 mg/kg/сат до краја порода).
2. ZDV + 3TC током порода и 7 дана постпартум је да би се смањио ризик од NVP резистенције код мајке и новорођенчета. Ако мајка није примала NVP, прекид АРТ-а након CS.
3. Ако је мајка примила АРВ профилаксу мање од четири седмице током трудноће, мало дијете би требало да прима ZDV 4 седмице.
4. Код недоношчади би дозе ZDV требале да буду 1,5 mg/kg IV или 2,0 mg/kg p.o.
5. Жена би требала да донесе коначну одлуку о начину порода након објашњења ризика и предности. При вагиналном порођу, избјежавати агресивне опстетрицијске поступке, на примјер вакуум екстракцију или епизиотомију.
6. Ако је мајка узимала АРТ или је у ризику да има резистентан вирус, користити доступне водиче.
7. Адхеренција би могла бити проблематична због трудноће повезане са компликацијама.
8. Избјећи агресивне опстетрицијске поступке, на примјер вакуум екстракцију и епизиотомију.
9. Епизиотомија се не мора урадити рутински, али је примијенити за случајеве гдје постоји јасна опстетричка индикација за поступак.

Труднице којима треба АРТ

Трудницама којима треба АРТ за лијечење али још га нису примале треба дати прву линију *HAART* режима.

АРВ режим који садржи *ZDV*, *3TC* и *PI* је предложен као прва линија третманске опције и за превенцију *MTCT*-а.

АРТ треба бити настављен код сваке жене после порођа у корист њиховог здравља.

Табела 2: *HIV*+ трудне жене којима треба или може требати АРТ

Гестацијска старост и број <i>CD4</i>	АРВ током трудноће и порођа	Постпорођајна АРТ	Начин порођа
Било који стадијум трудноће <i>CD4</i> испод 200 ћелија/ <i>mm</i> ³	<i>ZDV</i> 300 mg ^a + <i>3TC</i> 150 mg + <i>LPV/r</i> <i>BID</i> или <i>3TC</i> 150 mg + <i>ABC</i> + <i>LPV/r</i> <i>BID</i>	Мајка: Наставити исту терапију Новорођенче: <i>ZDV</i> сируп (4 mg/kg тт <i>PO</i> , <i>BID</i> 4–6 седмица) Почети у првих 6–8 сати.	Ако је <i>VL</i> испод 1.000 копија/ <i>mL</i> ³ у 36–38. седмици, разумно је сачекати спонтани пород ^d Ако је <i>VL</i> изнад 1.000 копија/ <i>mL</i> ³ у 36–38. седмици, опција за <i>CS</i> је 38 седмица.
Било који стадијум трудноће <i>CD4</i> 200–350 ћелија/ <i>mm</i> ³	<i>ZDV</i> 300 mg ^a + <i>3TC</i> 150 mg + <i>PI</i> <i>BID</i>	Мајка: Одлука о наставку третмана ће се базирати на клиничким и имунолошким индикаторима. Нормалне физиолошке промјене, повећање циркулишућег плазма волумена смањује број <i>CD4</i> који се после порођа обнове. Новорођенче: <i>ZDV</i> сируп (4 mg/kg тт <i>PO</i> , <i>BID</i> 4–6 седмица ^c . Почети у првих 6–8 сати.	Ако је <i>VL</i> недоступан, и адхеренција <i>HAART</i> -а је мања од 95%, опција је <i>CS</i> у 38. седмици. Ако је <i>VL</i> недоступан, и адхеренција <i>HAART</i> -а је већа од 95%, опција је вагинални пород.

^a Праћење хемоглобина је обавезно. *ZDV* може бити замијењен *TDF*-ом или *ABC*-ом код малокрвних симптоматских жена.

^b Ако је мајка примала АРВ профилаксу мање од четири седмице током трудноће, новорођенче би требало да прима *ZDV* 4 седмице. За дјecu рођену прије времена доза *ZDV* би требала да буде 1,5 mg/kg *iv* или 2 mg/kg *p.o.*

^c Ризици и користи требати бити расправљене са женом, која ће донијети коначну одлуку. У случају вагиналног порођа, избежавати агресивне опстетрицијске поступке као на примјер вакум екстракција и епизиотомија.

^d *LPV/r* (400/100 mg *BID*) или *FPV* (1.250 mg *BID*, *PO*). Ако су *PI* недоступни, *EFV* може бити дат, али не раније од другог и трећег триместра због ембриотоксичности при употреби у првом триместру.

Труднице које су започеле АРТ прије трудноће

Већина трудница, сматра се више од 50%, примале су терапију прије трудноће. Код њих треба примијенити терапију са ZDV уколико нема анемије или ZDV резистенције. Тада из NRTI користити комбинације 3TC или FTC, ddI, ABC (послије теста HLAB*5701) или TDF/r.

Табела 3: Трудне HIV+ жене које су започеле АРТ прије трудноће

Гестацијска старост	АРВ за вријеме трудноће и порођа	АРВ после порођа	Начин порођа
Било која доб	Наставити АРТ уколико не садржи EFV Ако је жена на режиму који садржи EFV[*] и у првом је триместру трудноће, замијенити га са LPV/r 800/100 mg^b или ABC, а гдје су CD4 испод 250 ћелија/mm³ може се користити NVP^c. BHIVA не препоручује апсолутно искључење EFV-а. Користи од друге линије АРТ режима су мање од ризика. Задржати постојећи АРТ режим за вријеме трудноће, порођа и после.	Мајка: Наставити истим АРВ третманом после порођа Новорођенче: ZDV сируп (4 mg/kg тт PO, BID 4–6 седмица) Почети у првих 6–8 сати. Код пријевремено рођене дјеце ZDV доза је 1,5 mg/kg iv или 2 mg/kg p.o.	Ако је VL испод 1.000 копија/mL у 36–38. седмици, разумно је сачекати спонтани порођ^d. Ако је VL изнад 1.000 копија/mL³ у 36–38. седмици, опција за CS је 38 седмица. Ако је VL недоступан и адхеренција HAART-а је мања од 95%, опција је CS у 38. седмици. Ако је VL недоступан и адхеренција HAART-а је већа од 95%, опција је вагинални порођ^d.

* BHIVA је промијенила ову препоруку, јер су истраживања показала да при примјени EFV-а нема евидентно више малформација него код трудница које нису инфициране HIV-ом.

Труднице са првим симптомима *HIV* инфекције око порода

Жене које долазе на пород без претходних контрола у току трудноће често су из рањиве популације, као на примјер *PWID* или *SW*. Веома је важно процијенити њихов *HIV* статус како би се одредио ризик за плод. Треба понудити брзи тест и АРВ профилаксу за *PMTCT* ако је нађено да је трудница *HIV* позитивна, након потврде *Western blot* тестом.

Новооткривене трудне *HIV* позитивне жене у току порода (никакав АРВ третман током трудноће)

Табела 4: Труднице први пут *HIV*+ током порода (нису користиле АРВ током трудноће)

Вријеме пријема у болницу	АРВ за вријеме трудова и порода	АРВ после порода	Начин рађања
За вријеме трудова и порода	<i>ZDV</i> 300 <i>mg</i> свака 3 сата до порода + <i>3TC</i> 150 <i>mg</i> једном дневно + <i>NVP</i> 200 <i>mg</i> x 1 + евентуално <i>RAL</i> Брзо пролази плаценту и рапидно смањује <i>VL</i> .	Мајка <i>ZDV</i> 300 <i>mg</i> + <i>3TC</i> 150 <i>mg</i> <i>BID</i> 7 дана после порода ^a новорођенче ^b <i>ZDV</i> ^c 4 <i>mg/kg</i> тт <i>BID</i> 4 седмице + <i>3TC</i> 2 <i>mg/kg</i> тт <i>BID</i> 4 седмице + <i>NVP</i> 2 <i>mg</i> прва доза у 2–48 сати а друга 48–72 сата ако мајка није примила <i>NVP</i> . Ако јесте, једна доза у доби од 72 сата ^d .	Спонтани вагинални пород ^e Избјежавати инвазивне порођајне процедуре као што су вакуум екстракција и епизиотомија

^a Даља стратегија за АРТ у случају да је *HIV* инфекција труднице откривена у току порода би се требала заснивати на броју *CD4*, *VL* и клиничком испитивању што је прије могуће након порода.

^b *ZDV* и *3TC* за новорођенче треба дати између 8 и 12 сати након рођења, ако је мајка примала *ZDV* и *3TC* профилаксу током порода и што је прије могуће након рођења ако мајка није примила АРВ профилаксу током порода.

^c Код пријевремено рођене дјете, доза *ZDV*-а би требала да буде 1,5 *mg/kg* *IV* или 2,0 *mg/kg* *p.o.*

^d Ако мајка прескочи дозу *NVP*-а или узме *NVP* мање од два сата прије порода, тада новорођенчету дозу *NVP*-а треба дати одмах по рођењу, а следећу у старости дјетета од 72 сата.

^e За жене гдје није започео пород и са интактном феталном мембраном, *CS* може бити предложен.

4.7. PMTCT код HIV инфицираних трудница с активном туберкулозом

Због потребе одлагања АРТ-а у коинфекцији HIV/ТБ, потребно је придржавати се препорука. За труднице с активном туберкулозом (ТБ), приоритет би требао да буде лијечење ТБ.

- ПРВА ЛИНИЈА анти-ТБ лијекова је сигурна за употребу током трудноће изузев стрептомицина, који је ототоксичан за фетус.
- Ако дужина ТБ третмана угрози АРВ профилаксу PMTCT, АРВ профилакса мора бити прописана заједно са ТБ третманом.
- АРВ режим који садржи *NVP* или небустирани *PI* не би требао бити коришћен заједно с рифампицином због интеракција.
- Препоручени АРВ третман за PMTCT код HIV инфицираних трудних жена које примају Рифампицин је *ZDV + 3TC + SQV/r*. Мониторинг јетрених ензима је обавезан. У одсуству *SQV/r*, *ABC* може такође бити укључен.
- *ZDV/3TC/ABC* су доступни у фиксној комбинацији (три лијека у једној таблети). Међутим, они ће бити мање потентни од *NNRTI* или бустер *PI* режима.
- Доза Рифабутина се може повећати ако се да заједно са *LPV/r*; консеквентно, доза Рифабутина може бити редуцирана.

4.8. Имунизација новорођенчета

У земљама с инциденцом већом од 20 ТБ случајева на 100.000 људи, сва HIV експонирана асимптоматска дјеца би требала бити имунизирана бе-се-же вакцином у породичком одјељењу према истом распореду као и дојенчад која нису била изложена HIV-у.

У земљама с ниском инциденцом ТБ, бе-се-же вакцину не треба дати дјечи инфицираној HIV-ом без обзира на њихову клинички стадиј или имунодефицијентни статус.

Ако је мајка *HBS* антиген позитивна, дјетету дати пасивну имунопрофилаксу.

Друге вакцинације би требале бити размотрене узимајући у обзир програм вакцинације унутар државе.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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>
Приступљено у априлу 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>
Приступљено у априлу 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/>
Приступљено у априлу 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>
Приступљено 7. јуна 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>
Приступљено у априлу 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/
Приступљено у априлу 2012.

5. HIV/AIDS ТРЕТМАН И ЊЕГА ОСОБА КОЈЕ ИНЈЕКТИРАЈУ ДРОГЕ (PWID)

Процјењује се да у свијету има око 15,9 милиона особа који су PWID; 47% ове популације су из само пет земаља: Кине, Вијетнама, Малезије, Русије и Украјине. Глобално око 3 милиона, или 13,1% PWID живе с HIV-ом. Но, само 4% њих прима антиретровирусну терапију (АРТ). Међу регионима у којима је висока преваленција HIV-а међу особама које користе дроге су Источна Европа, Централна Азија и Источна и Југоисточна Азија.

Стога Свјетска здравствена организација (СЗО) снажно подупиरे програме редукције штете као на доказима заснован приступ HIV превенцији, те третман и његу PWID, а што укључује следећих девет интервенција:

1. Програми размјене шприцева и игала
2. Супституциона терапија опијатима и други начини лијечења болести зависности
3. HIV тестирање и савјетовање
4. АРТ
5. Превенција и третман сексуално преносивих болести (СПИ)
6. Дијељење кондома PWID и њиховим сексуалним партнерима
7. Едукација и информисаност зависника и њихових сексуалних партнера
8. Вакцинација, рана дијагноза и лијечење вирусних хепатитиса
9. Превенција, дијагноза и лијечење туберкулозе

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

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

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

Експлозија HIV епидемије међу PWID може да буде посљедица недостатка превенције и третмана у комбинацији са трансмисијом вируса крвљу током међусобног дијељења употребљених шприцева и игала, те другог прибора за убризгавање дрога. Битна је и висока виремија карактеристична за прве седмице и мјесеце након сероконверзије.

Предекспозицијска профилакса (ПрЕП) је профилакса антиретровирусним (АРВ) лијековима који се узимају прије могућег излагања *HIV*-у. Истраживања су спроведена о потенцијалној употреби ПрЕП-а за *PWID* у Бангкоку, а коришћењем тенофовира смањио се пренос *HIV*-а за 49%. Међутим, студије попут ове су ријетке, а СЗО још не препоручује ПрЕП за *PWID*.

5.1. Здравствене и социјалне посљедице убризгавања дрога

- **Здравствени проблеми *PWID*:**

- Инфекције крвљу преносивим вирусима – вирусима хепатитиса Б, Ц и Д, са посљедичном болести јетре
- Бактеријске инфекције: туберкулоза, бактеријска пнеумонија, ендокардитис и сепса
- Предозирање (енг. overdose)
- Алкохолизам и алкохолна болест јетре
- Психијатријски проблеми, укључујући депресију
- Остали често присутни здравствени проблеми *PWID*: дубока венска тромбоза и плућна емболија, инфекције меких ткива и крвних судова (апсцеси коже, тромбофлебитиси), те повећан ризик хроничних болести повезаних са пушењем дувана!

- **Социјални проблеми:**

- Стигматизација, дискриминација и социјална маргинализација
- Сиромаштво
- Бескућништво
- Незапосленост
- Породична и социјална дисфункционалност
- Криминално понашање и боравци у затвору

5.2. Супституциона терапија опијатима

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

5.3. Организација и менаџмент *HIV* третмана код *PWID*

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

1. Општа медицинска њега и/или одјељење за инфективне болести
2. Програм смањења штете (енг. harm reduction)
3. Лијечење зависности од дрога
4. Психосоцијална подршка

1. Општа медицинска њега подразумијева:

- Доступност
- Бесплатност
- Пријатељски приступ пацијенту
- Прилагођеност потребама појединца
- Континуирану бригу о пацијенту кроз здравствени сервис, заједницу, породицу...

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

- Клиничар, инфектолог или неки други специјалиста
- Медицинска сестра
- Социјални радник
- Савјетник
- Психијатар или психолог

Медицинска њега мора да буде свеобухватна и обезбјеђује:

- Третман *HIV/AIDS*-а
- Лијечење зависности, укључујући и супституциону терапију опијатима
- Дијагностику и лијечење других пратећих и са убризгавањем дрога повезаних болести
- Профилаксу/супресију ОИ специфичних за *HIV*
- Вакцинацију против хепатитиса Б
- Његу и лијечење пацијената са узрапредовалом болести

Но, изузетно је важно обезбиједити и:

- Сарадњу пацијента
- Смањење коришћења дрога и сексуално ризичног понашања
- Образовање о техникама коришћења инјекција у сврху смањивања броја инфекција
- Подршку сексуалним партнерима
- Социјалну подршку
- Смањење стигматизације и дискриминације уз гарантовану повјерљивост података

2. Програм смањења штете

Кључне компоненте овог дијела су:

- Теренски рад у заједници, са нагласком на групе вршњачке подршке
- Процес промјене понашања различитим средствима комуникације
- Размјена шприцева и игала
- Лијечење зависности, нарочито примјеном супституционе терапије опијатима
- *HIV* тестирање и савјетовање
- Дистрибуција кондома, превенција сескуално преносивих болести и њихово лијечење
- Примарна здравствена њега, укључујући вакцинацију против хепатитиса Б, лијечење инфекција везаних за убризгавање дрога, лијечење предозираности
- Подршка у законској регулативи

3. Лијечење зависности

Оно такође подразумијева мултидисциплинарни приступ. Тим чине доктори, сестре, савјетници, социјални радници и фармацеути. Органи власти, удружења грађана и заједница требају бити укључени у дјеловање ових тимова.

Лијечење зависности, укључујући и супституциону терапију опијатима, нарочито је корисно у превенцији и лијечењу *HIV/AIDS*-а:

- Побољшањем приступа третману *HIV*-а и општој здравственој њези
- Задржавањем активних *PWID* у лијечењу
- Смањењем преноса *HIV*-а, вирусних хепатитиса и бактеријских инфекција
- Смањењем потреба за хоспитализацијом
- Побољшањем и подстицањем пристајања на лијечење *HAART*-ом

Такође утиче на:

- Смањење незаконите употребе дрога
- Смањење криминалних активности
- Смањену смртност од предозирања
- Смањене високоризичног понашања за трансмисију *HIV*-а
- Побољшану социјалну интеграцију

Користи супституционе терапије могу да буду максималне ако се:

- Прописују више дозе метадона или бупренорфина
- Програм усмјерава ка одржавању, а не апстиненцији
- Понуди процјена и третман пратећих психијатријских и социјалних проблема
- Осигура лак приступ сервису, правилним одабиром његове локације, радним временом и приступачном цијеном
- Обезбиједи пријатељско окружење и атмосфера.

Када је супституциона терапија доступна, треба понудити медицинску његу *HIV/AIDS*-а и обезбиједити HAART на истом мјесту на којем је осигурана супституциона терапија. Такав приступ може:

- Получити максималан ниво супервизије третмана
- Побољшати ефикасност
- Смањити ризик развоја АРВ резистенције
- Побољшати надзор над интеракцијама између метадона и *HIV/AIDS* лијекова

4. Психосоцијална подршка

Подразумијева постојање:

- Сервиса подршке за правилно узимање прописане АРВ терапије
- Психолошке подршке, као што је групна терапија за *PWID* и чланове њихових породица
- Група вршњачке подршке
- Програма едукације
- Психијатријско/психолошких сервиса за дијагностику и лијечење нарушеног менталног здравља
- Социјалне службе која ће рјешавати проблеме који се односе на запошљавање, финансије, легислативу, дискриминацију...

5. Модели свеобухватне *HIV/AIDS* његе *PWID*:

- На једном мјесту медицинска њега *HIV/AIDS*-а и лијечење зависности
- Раздвојени медицинска њега *HIV/AIDS*-а и лијечење зависности, са добром координацијом и повезаношћу
- Примарна њега за болест зависности и *HIV/AIDS* преко специјалисте породичне медицине

6. Затвори

Свеобухватни програми медицинске његе затвореника укључују:

- Информације, едукацију и разговоре о *HIV/AIDS*-у
- Добровољно савјетовано тестирање
- Дистрибуцију кондома
- Програм размјене шприцева и игала
- Доступност дезинфицијенаса
- Супституциону терапију

5.4. Клинички менаџмент *HIV* инфицираних *PWID*

Брига о *HIV* позитивном *PWID* мора да буде усмјерена ка:

- Супстанци од које је особа зависна
- Психичким и социјалном посљедицама зависности
- Медицинским компликацијама повезаним са убризгавањем дрога и *HIV/AIDS*-ом

5.4.1. Утврђивање зависности

Пацијент, зависник, мора бити прво прегледан. Физикални преглед може да упути на зависност од одређене супстанце или на компликације везане са узимањем дрога. Прецизно се мора дефинисати зависност, тј. морају се дознати:

- Које супстанце се користе, укључујући и алкохол и комбинације дрога
- Животна доб у којој је први пут узета дрога
- Начини уношења дрога
- Колико се дуго дроге узимају
- Промјене у ефектима дрога временом
- Анамнеза о толеранцији, предозирању и синдрому устезања
- Периоди апстиненције и покушаји да се прекине
- Компликације коришћења дрога (хепатитис, апсцеси...)
- Текући проблеми, укључујући и тежину зависности
- Типови и исходи ранијих третмана зависности

5.4.2. Утврђивање *HIV/AIDS* статуса

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

- Савјетовање прије тестирања и информисање о *HIV* инфекцији
- Урадити серолошки *HIV* тест (уобичајено *ELISA* и/или брзи тест), са сљедственим *Western blot* потврдним тестом
- Савјетовање после тестирања, укључујући информације о редукцији ризичног понашања, без обзира да је резултат теста позитиван или негативан

5.4.3. Даља клиничка евалуација

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

- Анамнезу
- Физикални преглед
- Процјену менталног здравља и социјалног статуса
- Процјену спремности за лијечење
- Рутинске лабораторијске претраге
- Одређивање *CD4* лимфоцита и процјена тежине имунодефицијенције
- Одређивање *PCR HIV* РНК квантитативно
- Анамнеза о узимању контрацепције и тест трудноће, уколико је индикован
- Тестове на хепатитис Б и Ц
- Преглед на ТБ
- Тестирање на СПИ
- Процјену психијатријског поремећаја
- Тјелесну тежину
- Друга тестирања које одређује пацијентово тренутно здравствено стање

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

- Орална кандидијаза и тешкоће у гутању, које упућују и на езофагеалну кандидијазу
- Незацјељење гениталне или аналне улцерације, које упућује на херпес симплекс
- Повишена тјелесна температура са кашљем, кратким дахом, што упућује на бактеријску пнеумонију, ТБ плућа или *PCP*

5.4.4. Психосоцијална процјена

Истраживања упућују да 25–50% *PWID* има нарушено ментално здравље! Стога иницијална евалуација треба бити фокусирана на:

- Било који извор нестабилности, који може да негативно утиче на пријемчивост за третман
- Депресију
- Друге психијатријске проблеме

Социјални фактори, битни за процјену, укључују:

- Социјалну стабилност, подршку породице и заједнице
- Бескућништво
- Финансијску сигурност
- Исхрањеност

5.4.5. Менаџмент зависности од опијата

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

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

5.4.5.1. Супституциона терапија опијатима

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

- Терапију одржавања агонистом, са метадоном или лево-алфа-ацетил-метадолом (ЛААМ)
- Терапију одржавања са парцијалним агонистом, са сублингвалним бупренорфином или комбинацијом бупренорфина и налаксона
- Терапију одржавања са антагонистом, оралним налтрексоном
- Програме детоксификације

У ЕВРОПИ СУ НАЈЧЕШЋЕ ДОСТУПНЕ ДВИЈЕ СУПСТИТУЦИОНЕ ТЕРАПИЈЕ ОПИЈАТИМА: метадоном и бупренорфином. Високе дозе метадона (>60 mg) и бупренорфина боље смањују ниво недопуштеног узимања опијата у поређењу са ниском дозом метадона (<60 mg).

Важно је имати на уму да:

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

Метадон

Најефективнији и најчешће кориштени фармаколошки опијат супституционе терапије (ОСТ). Клиничка испитивања су показала успјешност метадонског одржавања у лијечењу зависности од опијата и у превенцији *HIV* инфекције.

Дозирање метадона је различито и креће се од 20 mg до 120 mg по дану, а понекад је и веће. Препоручују се дозе између 60 и 80 mg дневно.

Употреба метадона повезана са смањењем употребе хероина смањује дијелење шприцева и игала и побољшава квалитет живота. Због његовог учинка на пражњење желуца и метаболизам цитохрома *P (CYP)450* изоензима *2B6*, *3A4* и *2D6* често се јављају интеракције са АРВ лијековима, што може да умањи ефикасност обје ове терапије, узрокује синдром устезања од опијата или предозирање, повећа токсичност метадона и/или смањи ефикасност АРТ-а. Пацијенти морају бити информисани о могућности настанка овакве интеракције. *EFV*, *NVP* и *LPV/r* могу да значајно сниже ниво метадона. Клинички учинак ће се видјети након 7 дана коадминистрације и може се ријешити повећањем дозе метадона, уобичајено 5–10 mg дневно, док се не постигне жељени ефекат.

Бупренорфин

Користи од примјене бупренорфина су сличне оним наведеним за метадон, те се стога повећава број *PWID HIV* инфицираних на бупренорфину који се успјешно лијече АРТ-ом. Однедавно, бупренорфин, парцијални опијатски агонист, користи се успјешно и за детоксикацију и терапију одржавања. Доза одржавања је између 12 и 34 *mg*, просјечно 16 *mg*.

Бупренорфин се ординира сублингвално и често је коформулисан са налоксоном. У поређењу са метадоном, бупренорфин има нижи ризик респираторне депресије и предозирања. Мало је тренутно доступних информација о интеракцијама између бупренорфина и АРТ-а. Налази доступних студија показују да је, ако је ријеч о интеракцијама лијекова, предност на страни бупренорфина у односу на метадон.

Налтрексон

Налтрексон се ординира једном мјесечно интравенски и однедавно је одобрен у превенцији релапса у пацијената који су прошли програм детоксификације. Такође је индикуван у третману алкохолне зависности. Не метаболизује се преко *CYP450* ензимског система и стога се не очекује интеракција са инхибиторима протеаза или нуклеозидним инхибиторима реверзне транскриптазе.

Бупренорфин/налоксон 2 *mg*/0,5 *mg* сублингвалне таблете

Свака таблета садржи 2 *mg* бупренорфина (у облику бупренорфинхлорида) и 0,5 *mg* налоксона (у облику налоксонхлорид дихидрата).

Терапијске индикације: Супституционо лијечење зависности од опиодних лијекова у оквиру медицинског, социјалног и психолошког лијечења. Сврха налоксона је одвратити од интравенске злоупотребе овог лијека. Лијечење је намијењено код одраслих и адолесцената старијих од 15 година који су пристали на лијечење зависности.

Дозирање и начин примјене: Лијечење се мора одвијати под надзором доктора с искуством у лијечењу зависности од опиоида/зависности.

Прије почетка терапије препоручује се направити основне претраге функције јетре и статус вирусног хепатитиса. Препоручује се редовно праћење функције јетре. Прије почетка лијечења, мора се утврдити о којој се врсти зависности од опиоида ради (тј. краткодјелујућим или дугодјелујућим опиоидима), времену од задње употребе опиоида те степену зависности од опиоида.

Препоручена почетна доза у одраслих и адолесцената старијих од 15 година је једна до двије таблете бупренорфин/налоксона 2 *mg*/0,5 *mg*. Додатне једна или двије таблете бупренорфин/налоксона 2 *mg*/0,5 *mg* могу се примијенити првог дана зависно од потреба појединог болесника. Током почетка лијечења, препоручује се свакодневно контролисати узимање лијека како би се осигурало правилно сублингвално постављање таблете (табелта) и проматрати одговор болесника на лијечење, као показатељ успјешног титрирања дозе према клиничком учинку.

Прилагођавање дозе и терапија одржавања

Након увођења терапије 1. дана, болесника треба стабилизovati на дози одржавања током сљедећих неколико дана, прогресивним прилагођавањем дозе према клиничком учинку у појединог болесника.

Доза сетитрира у корацима од 2 до 8 *mg* у складу с поновном процјеном клиничког и психолошког стања болесника те не смије да премаши максималну појединачну дневну дозу од 24 *mg*.

Дозирање рјеђе од једном дневно

Након што се постигла задовољавајућа стабилизација, учесталост примјене може се смањити на сваки други дан, с тиме да се даје двострука дневна доза коју поједини болесник иначе прима. На примјер, болеснику чије је стање стабилно уз дневну дозу од 8 *mg* може се дати 16 *mg* сваки други дан, без примјене лијека у међувремену. У неких болесника учесталост примјене, након што је постигнута задовољавајућа стабилизација, може се смањити на 3 пута недељно (на примјер, понедјељком, сриједом и петком). Доза која се даје понедјељком и сриједом треба да буде двоструко виша од индивидуално титриране дневне дозе, а доза петком треба да буде три пута виша од индивидуално титриране дневне дозе, без узимања дозе у међувремену. Међутим, свеукупна дневна доза никада не смије бити виша од 24 *mg*. За болеснике којима је потребна титрирана дневна доза >8 *mg*/дневно овакав режим дозирања можда неће бити прикладан.

5.4.5.2. Програми детоксификације

Програми детоксификације су иницијална компонента неких програма лијечења, но никада их не треба сматрати довољним у лијечењу зависности од опијата. Њиховом примјеном обезбјеђује се сигурно и мање некомфорно престајање узимања дрога, но већина пацијената ће имати убрзо релапс узимања опијата. Проценат оних са релапсом може да буде смањен ако се понуди терапија антагонистима, као што је налтрексон.

5.4.5.3. Друге могућности лијечења

- Терапијске заједнице/комуне
- Групе самопомоћи...

5.5. Менаџмент зависности од неопијата (укључујући кокаин и стимулансе типа амфетамина-ATS)

Симптоми и медикација:

- Агитација и акутна депресија често прате нагли прекид узимања кокаина и ATS, а лијече се благим транквилизерима, као што је диазепам кроз краће вријеме.
- Психотични симптоми, као што је параноја, захтијевају антипсихотичне лијекове.
- Палпитације се лијече пропранололом, који смањује и употребу кокаина међу онима који су имали тешке симптоме апстиненције.
- Лијекови који стимулишу допамински систем у мозгу могу да помогну у лијечењу депресивног синдрома код тешких зависника од кокаина.

5.6. Менаџмент HAART-а код PWID са HIV/AIDS-ом

Убризгавање дрога је у САД други најчешћи пут трансмисије HIV инфекције. Особе које не убризгавају дроге знатно учествују у сексуалној трансмисији HIV-а. Инјекциона и неинјекциона недозвољена опојна средства укључују: хероин, кокаин, марихуану и клупске дроге (енг. *club drugs*:

methamphetamine, ketamine, gammahydroxybutyrate, amyl nitrate), чија употреба постепено расте у посљедњих неколико година међу особама које живе са *HIV*-ом или које су у ризику стицања *HIV* инфекције. *MSM*, а склони су високоризичном сексуалном понашању, најчешће узимају *methamphetamine* и *amyl nitrate*.

Узимање недозвољених опојних средстава повезано је са депресијом и тјескобом, што је нарочито битно у третману *HIV*-а, јер депресија је најјачи предиктор лоше адхеренције за лијечење и лошег терапијског одговора. Лијечење *HIV*-а код зависника може да буде успјешно, но оно подразумијева нарочит приступ оваквим пацијентима, који укључује:

- Увид у медицинске коморбидитете и ментално стање пацијента
- Лошију адхеренцију за терапију
- Нуспојаве лијекова и њихову токсичност
- Неопходност лијечења болести зависности
- Интеракције лијекова, које компликују *HIV* третман

Приступ АРТ код *PWID* окружен је контроверзама и стигмом у многим дијеловима свијета, упркос чињеници да су људи на лијечењу увелико смањили своје изгледе за даљи пренос *HIV*-а (третман као превентивни приступ). У неким земљама се захтијева апсолутна апстиненција од незаконитог коришћења дрога прије увођења АРТ-а.

Други проблем који се може наметнути код корисника дрога је интеракција између дроге и АРВ лијекова. Дрога може да убрза или успори активност јетре која разграђује АРВ лијекове. Већа вјероватност је да уз *HIV* постоји и хепатитис Ц коинфекција код *PWID* која доводи до већег морбидитета и морталитета.

Као посљедица ранијих експозиција нестерилним шприцевима, иглама и прибору за убризгавање дрога, зависници болују од хепатитиса Ц или Б, ТБ, кожных инфекција и инфекција меких ткива, рекурирајућих бактеријских пнеумонија и ендокардитиса. Присутне су и друге болести, као што су неуролошке и бубрежне. Ови коморбидитети су повезани са вишим ризиком предозирања код зависника који имају *HIV*, а што је посљедица лезије јетре, те респираторних и неуролошких оштећења повезаних са самом болести од *HIV*-а. *PWID* имају отежан приступ *HIV* третману, у чему учествују сљедећи фактори: још увијек активно узимање дрога, женски пол, недоступност рехабилитационих програма и медицинских радника обучених за *HIV* третман оваквих болесника. Нестабилан и хаотичан живот већине зависника, снажна подршка коју им пружају опојне супстанце, уз недостатак објективног расуђивања о опасности њиховог узимања, поништавају користи *HIV* третмана и резултирају лошом адхеренцијом.

Први корак је у обезбјеђивању његе и третмана ових болесника је препознавање постојања проблема зависности.

Резултати доступних студија показују да је ефикасност лијечења бивших *PWID* АРТ-ом слична онима у другим популацијама. Нужна је тијесна сарадња са програмима лијечења болести зависности и одговарајућа подршка и пажња усмјерена ка овој популацији, што подразумијева мултидисциплинарни приступ, који ће онда резултирати успјешним *HIV* третманом.

PWID у поређењу са особама које користе дроге на други начин имају нежељене нуспојаве АРТ-а, што је наравно посљедица често заступљених болести јетре, бубрега, гастроинтестиналног тракта и ЦНС-а у овој популацији. Стога се о овим коморбидитетима мора размишљати када се зависницима ординира АРТ, као и о чињеници да већ узимају у већини случајева супституциону терапију опијатима: метадон, бупренорфин/налуксон и продужено-отпуштајући налтрексон.

Закључак:

- Укључивање АРТ-а је ријетко хитно.
- Пацијенти морају бити добро информисани и мотивисани за лијечење, а потенцијалне запрехе пријемчивости за лијечење отклоњене.
- Здравствени радници морају да пруже писане информације о АРТ-у пацијенту и члановима породице прије укључивања лијекова.

Припрема за укључивање АРТ обухвата и:

- Лијечење зависности
- Стабилизацију услова живљења
- Третман психијатријских поремећаја
- Стабилизацију озбиљних медицинских поремећаја

Укључивање АРВ лијекова *HIV* инфицираним *PWID* мора да прати следеће препоруке:

Табела 1: Препоруке за укључивање АРТ-а особама које живе са *HIV*-ом

СЗО клинички стадијум	CD4 лимфоцити	Препорука
1	$>200/mm^3$	Лијечити
	$200-350/mm^3$	Размотрити третман
2	$>200/mm^3$	Лијечити
	$200-350/mm^3$	Размотрити третман
3	$<350/mm^3$	Лијечити
4	Независно од налаза CD4 лимфоцита	Лијечити

При избору *HAART* режима код *PWID* мора се имати на уму да:

- Активни хепатитис може да се погорша чешће *NVP*-ом него другим лијековима.
- Хепатотоксичност може да буде посљедица директне хепатотоксичности лијека или имуног реконституционог синдрома у пацијената са хепатотропним вирусима.
- Ако пацијент болује од хепатитиса Б, *ЗТС*, *FTC* и *TDF* су активни против обје инфекције.
- Код алкохоличара, могућност панкреатитиса се повећава са ординирањем *ddI*.
- Код алкохоличара, могућност периферне неуропатије повећава се ординирањем *d4T*.
- Ако пацијент болује од ТБ, преферира се *EFV* (опција је *ABC*).
- Рифампицин се не ординира у терапији ТБ пацијентима који се лијече *PI*, може се употријебити рифабутин!
- Интолеранција *NNRTI* као посљедица болести јетре (*HBV*, *HCV*) или психијатријских болести може да захтијева употребу *PI* или *ABC* у режиму прве линије.

Табела 2: HAART режим који се препоручује PWID у различитим клиничким ситуацијама

Клиничка ситуација	Прва линија препорука	Прва линија, алтернатива	Друга линија препорука	Друга линија алтернатива
PWID којима треба само АРТ	ZDV + 3TC + (или FTC) + EFV Метадон може знатно да повећа концентрацију ZDV. EFV може знатно да смањи концентрацију метадона (60%). Знатно повећање дозе метадона (нпр. 50%) је неопходно!	TDF или d4T могу да замијене ZDV. ABC или NVP или TDF могу да замијене EFV.	ABC + 3TC + LPV/r (или SQV/r) LPV/r може да захтијева повећање дозе метадона!	FPV може да замијени LPV/r или SQV/r. ZDV или d4T може да замијени ABC ако се ниједан не користи у првој линији. EFV или NVP могу да замијене ABC ако ниједан од ових није употребљен у првој линији!
PWID са HBV/HIV коинфекцијом и са индикацијом за лијечење хепатитиса Б и употребу АРТ-а	ZDV + 3TC (или FTC) + EFV	TDF или d4T могу да замијене ZDV. ABC, NVP или TDF могу да замијене EFV! NVP може у овој ситуацији да замијени EFV ако нису могуће друге опције, но мора се пажљиво пратити.	ABC + 3TC + LPV/r (или SQV/r) и одржавање 3TC и/или TDF	FPV може да замијени LPV/r или SQV/r. ZDV или d4T може да замијени ABC ако се ниједан не користи у првој линији. EFV или NVP могу да замијене ABC ако ниједан од ових није употребљен у првој линији!
PWID са ТБ/ HIV који користе рифампицин и треба им АРТ	ZDV + 3TC (или FTC) + EFV	TDF или d4T могу да замијене ZDV. TDF може да замијени EFV.	ABC + 3TC + LPV/r + RTV (или SQV + RTV) LPV/r са екстра дозом RTV	Наставити инхибиторе протеазе и замијенити рифампицин са рифабутином, са прилагодбама у АРВ дозама ако су потребне.
PWID са HCV/HIV коинфекцијом који користе анти-HCV терапију и АРТ	ZDV + 3TC (или FTC) + ABC ABC може да благо снизи ниво метадона.	TDF или d4T могу да замијене ZDV. TDF може да замијени ABC.	Консултовати специјалисту са искуством лијечења обију болести!	

Мора се водити рачуна о интеракцији АРВ лијекова и лијекова ординираних као супституција опијатима.

Табела 3: Интеракција АРВ лијекова и лијекова ординираних као супституција опијатима

Супституција опијатима	АРТ	Фармакокинетичке интеракције Клинички коментари/Препоруке
Бупренорфин	<i>EFV</i>	бупренорфин $AUC \downarrow 50\%$; норбупренорфин $AUC \downarrow 71\%$ Нема извјештаја о синдрому устезања опијата. Не препоручује се прилагођавање дозе, но неопходан је мониторинг симптома устезања.
	<i>ETR</i>	бупренорфин $AUC \downarrow 25\%$ Није потребно прилагођавање дозе.
	<i>ATV</i>	бупренорфин $AUC \uparrow 93\%$; норбупренорфин $AUC \uparrow 76\%$; $\downarrow$ <i>ATV</i> нивоа, могуће Не ординирати бупренорфин без повећања дозе <i>ATV</i> .
	<i>ATV/r</i>	бупренорфин $AUC \uparrow 66\%$; норбупренорфин $AUC \uparrow 105\%$ Надзор седације. Редукција дозе бупренорфина може да буде неопходна.
	<i>DRV/r</i>	бупренорфин: нема значајног учинка; норбупренорфин $AUC \uparrow 46\%$ и $C_{min} \uparrow 71\%$ Није потребно прилагођавање дозе.
	<i>FPV/r</i>	бупренорфин: нема значајног учинка; норбупренорфин $AUC \downarrow 15\%$ Није потребно прилагођавање дозе.
	<i>TPV/r</i>	бупренорфин: нема значајног учинка; норбупренорфин AUC , C_{max} и $C_{min} \downarrow 80\%$; $TPV C_{min} \downarrow 19-40\%$ Подразумијева се мониторинг нивоа <i>TPV</i> !
	<i>3TC, ddI, TDF, ZDV, NVP, LPV/r, FPV</i>	Нема значајног учинка. Није потребно прилагођавање дозе.
	<i>ABC, d4T, FTC, ETR, IDV +/- RTV, SQV/r, RAL, MVC, T20</i>	Нема података.

Супституција опијатима	АРТ	Фармакокинетичке интеракције Клинички коментари/Препоруке
Метадон	<i>ABC</i>	метадон <i>clearance</i> ↑ 22% Није потребно прилагођавање дозе.
	<i>d4T</i>	<i>d4T</i> <i>AUC</i> ↓ 23% и $C_{\max}$ ↓ 44% Није потребно прилагођавање дозе.
	<i>ZDV</i>	<i>ZDV</i> <i>AUC</i> ↑ 29–43% Надзор над <i>ZDV</i> повезаним нежељеним ефектима.
	<i>EFV</i>	метадон <i>AUC</i> ↓ 52%; Синдром устезања опијата; Неопходно повећање дозе метадона.
Метадон, (наставак)	<i>NVP</i>	метадон <i>AUC</i> ↓ 41% <i>NVP</i> : нема значајног ефекта Синдром устезања опијата; Неопходно повећање дозе метадона.
	<i>ATV/r, DRV/r, FPV/r, IDV/r, LPV/r, SQV/r, TPV/r</i>	Са <i>ATV/r, DRV/r, FPV/r</i> : R-метадон (<i>b</i>) <i>AUC</i> ↓ 16–18%; Са <i>LPV/r</i> : метадон <i>AUC</i> ↓ 26–53%; Са <i>SQV/r</i> 1000/100 mg <i>BID</i> : R-метадон <i>AUC</i> ↓ 19%; Са <i>TPV/r</i> : R-метадон <i>AUC</i> ↓ 48% Синдром устезања опијата мало вјероватан, али се јавља. Обично није потребно прилагођавање дозе метадона; међутим, потребан је мониторинг симптома суштезања и повећање дозе метадона које је клинички индиковано.
	<i>FPV</i>	Нема података са <i>FPV</i> . Са <i>APV</i> : R-метадон $C_{\min}$ ↓ 21%, нема значајних промјена у <i>AUC</i> Мониторинг и титрирање метадона клинички индиковано. Интеракција са <i>FPV</i> се претпоставља да је слична.
	<i>FPV</i>	метадон <i>AUC</i> ↓ 40% Синдром устезања опијата јавља се ријетко. Мониторинг и титрирање метадона клинички индиковано. Може да буде неопходно повећање дозе метадона.
	<i>ddI</i> (EC капсуле), <i>3TC, TDF, ETR, RTV, ATV, IDV, RAL, FTC, MVC, T20</i>	Нема значајног ефекта. Није потребно прилагођавање дозе.
	<i>FTC, MVC, T20</i>	Нема података.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eramova I., Matic 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. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Geneva, World Health Organization, 2014.

6. ИНТЕРАКЦИЈЕ ЛИЈЕКОВА КОД АНТИРЕТРОВИРУСНЕ ТЕРАПИЈЕ

Интеракције међу лијековима представљају велики изазов за доктора током лијечења *HIV* инфекције. Болесници у терапији најчешће узимају најмање три АРВ лијека, а поред тога користе и друге лијекове за лијечење коморбидитета.

Најзначајнија ствар у процесу превенције интеракција, односно превенције значајног нежељеног ефекта насталог као посљедица интеракције два или више лијекова јесте детаљно упознавање са целокупном терапијом коју болесник користи, укључујући и препарате без рецепта (енг. OTC; over-the-counter). Пожељно је болесника на почетку АРТ-а упознати са лијековима који су контраиндиковани, односно чија употреба се не препоручује током АРТ-а, као и са чињеницом да је прије употребе сваког новог лијека у терапији, било да је препоручен од стране другог доктора или да се ради о OTC препарату неопходно да о томе обавијести свог доктора.

6.1. Опште препоруке

Приликом сваке посјете болници, доктор би требао да детаљно проучи историју медикације, као и лијекове које болесник тренутно користи, укључујући и OTC препарате.

Доктор би требао да класификује АРТ лијекове према њиховој способности да индукују или инхибирају одређене ензиме CYP 450 ензимског система, те уколико су њихови супстрати.

Доктор би требао да дефинише евентуална ограничења у исхрани болесника који је на терапији АРВ лијековима у зависности од интеракција у које лијекови улазе са одговарајућим намирницама.

6.2. Класификација интеракција

Интеракције међу лијековима могу бити класификоване у двије групе: фармакокинетичке и фармакодинамичке интеракције. Фармакокинетичке интеракције су учесталије и теже за предвиђање због комплексног механизма метаболизма лијекова. Клинички значајне реакције су оне које доводе до 30%-тне промјене фармакокинетичких параметара, али то може да варира. Приликом прописивања или замјене једног или више АРВ лијекова, неопходно је размотрити интеракције које могу да утичу на АРВ терапију, као и сам утицај АРВ терапије на целокупну терапију коју болесник користи.

У табели 1 су приказани најчешћи механизми интеракција међу лијековима.

Табела 1: Механизми интеракција

Тип интеракције	Опис	Примјер
Фармакокинетичке интеракције		
Апсорпција	Храна или конкомитантна терапија проузрокује повећање или смањење апсорпције и тиме повећава или смањује биорасположивост	Антациди са <i>Mg</i> и <i>Al</i> , инхибитори протонске пумпе и антагонисти H_2 -рецептора могу да значајно смање апсорпцију атазанавира и рилпивирина
Дистрибуција	Истовремена терапија истискује лијек из веза са транспортним протеинима плазме и на тај начин мијења активност истог	Сулфаметоксазол/триметоприм истискује варфарин из везе са албуминима, што проузрокује повишене вриједности <i>INR</i> -а
Метаболизам	Терапија индукује или инхибира <i>CYP450</i> ензиме, чиме повећава или смањује концентрације лијека	Рифампицин је индуктор <i>CYP3A4</i> , чиме значајно смањује концентрације инхибитора протеазе у серуму
Излучивање	Конкомитантна терапија повећава или смањује реналну екскрецију	Пробенецид смањује реналну екскрецију пеницилина
Фармакодинамичке интеракције		
Адитивни ефекат	Истовремена терапија има адитивни ефекат	Адитивна супресија коштане сржи истовременом употребом <i>ZDV</i> и ганцикловира
Синергистички ефекат	Истовремена терапија проузрокује експоненцијално појачање ефекта	Истовремена примјена <i>ZDV</i> , <i>3TC</i> и <i>IDV</i> доводи до ефекта који је већи од суме ефеката појединачно употребљених лијекова
Антагонистички ефекат	Истовремена терапија проузрокује смањење ефекта оба лијека	Истовремена употреба <i>ZDV</i> и <i>d4T</i> доводи до смањења <i>APB</i> ефекта

Фармакокинетичке реакције

Фармакокинетичке реакције између лијекова се могу десити у току процеса апсорпције, дистрибуције, метаболизма или излучивања. Најчешће интеракције међу *APB* лијековима одвијају се на нивоу метаболизма или апсорпције лијекова.

6.3. Метаболизам лијекова

Интеракције лијекова на нивоу метаболизма су најчешће и најтеже су за предвиђање. Лијекови који припадају АРТ режиму, а нарочито *PI* и *NNRT*, метаболишу се путем цитохрома *P450* (*CYP450*) ензимског система. Специфични ензим из наведеног ензимског система одговоран за метаболизам највећег броја лијекова је *CYP3A4*, затим слиједе *CYP2C19*, *CYP2D6* и у нешто мањој количини *CYP1A2*. Лијекови улазе у интеракцију са *CYP450* ензимским системом на један од три начина: инхибирају га, убрзавају га или представљају његове супstrate. Поједини лијекови међусобно реагују на више од једног начина истовремено (нпр. могу да буду индуктори и инхибитори ензима *CYP450* система).

CYP450 ензимски систем је присутан у јетри и у ентероцитима танког цријева. Лијекови који дјелују као инхибитори ензима *CYP450* ензимског система углавном смањују метаболизам лијекова који су супstrати одређеног ензима, што проузрокује повећање серумске концентрације лијека која има за посљедицу повећан ризик од токсичности. Иако је наведена инхибиција најчешће реверзибилна, може да дође и до ирреверзибилне инхибиције која захтијева синтезу нових *CYP450* ензима да би се та реакција превазишла. Инхибиција метаболизма лијека настаје релативно брзо (у зависности од полувремена елиминације лијека), са максималним ефектом у тренутку постизања максималне концентрације лијека.

Индукција *CYP450* ензимског система проузрокује убрзану елиминацију лијека који је супstrат одређеног ензима. Када се болеснику аплицира лијек који је индуктор *CYP450* ензимског система, тијело реагује тако што повећава продукцију одређеног ензима што доводи до убрзаног метаболизма и смањене концентрације лијека који је супstrат датог ензима.

Најзначајнији инхибитори, индуктори и супstrати ензима *CYP450* ензимског система наведени су у табели 2.

Табела 2: Најзначајнији индуктори, инхибитори и супстрати CYP450 система

	1A2	2C19	2D6	3A4
Индуктори	Ритонавир, рифампин, фенитоин, омепразол, фенобарбитал, Никотин	Рифампин, карбамазепин, ритонавир, ефавиренц	Рифампин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин	ефавиренц, невирапин, рифампин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, глюкокортико-иди, кантарион, ритонавир, етравирин
Инхибитори	Флуорохинолони, циметидин, тиклопидин, флувоксамин, амиодарон, атазанавир	Циметидин, кетоназол, омепразол, флуоксетин, лансопризол, пароксетин, етравирин	Ритонавир, пароксетин, сертралин, флуоксетин, циметидин, целекоксиб амиодарон, квинидин, метадон	ритонавир, индинавир, нелфинавир, ампренавир, атазанавир, саквинавир, делапирдине, флуконазол, кетоназол, итраконазол, амиодарон, дилтиазем, флувоксамин, нефазодон, флуоксетин, кларитромицин, еритромицин, посаконазол, сок од грејпфрута
Супстрати	Халоперидол, теофиллин, Зилеутон, амитриптилин, циклобензаприн, Оланзапин	Нелфинавир, лансопризол, омепразол, пантопризол, Диазепам, фенитоин, вориконазол етравирин	Метопролол, Карведилол, кодеин декстрометорфан, трамадол венлафаксин	кларитромицин, циклоспорин, еритромицин, алпразолам, мидазолам, триазолам, симвастатин, ловастатин, аторвастатин, нифедипин, нисолдипин, фелодипин, <i>PI</i> , невирапин, ефавиренц (2B6>3A4), делапирдин, сертралин, бепридил, пропафенон, амиодарон, флекаинид, ириротекан, пимозид, ерготамин, етравирин, маравирик

6.4. Апсорпција лијекова

Интеракције лијекова које се дешавају на нивоу апсорпције лијекова доводе до смањења биорасположивости другог лијека. Смањена апсорпција је узрокована једним од четири наведена механизма: 1) измјена проузрокована присуством или одсуством хране, 2) промјена pH узрокована антацидима, блокаторима H_2 рецептора или инхибиторима протонске пумпе, 3) хелација лијека од стране калцијума, магнезијума или жељеза, 4) инхибиција P -гликопротеина или неке друге транспортне пумпе. Посљедњи механизам није дефинитивно разјашњен.

6.4.1. Фармакодинамске интеракције

Фармакодинамске интеракције настају када један лијек проузрокује измијењен фармаколошки одговор (ефекат лијека) другог лијека без промјене концентрације лијека или његових фармакокинетичких параметара. Код овог типа интеракције, фармаколошки одговор другог лијека може да буде антагонистички, адитивни или синергистички. Антагонистички ефекат наступа када је фармаколошки ефекат једног лијека смањен истовремено примијењеним другим лијеком, као нпр. истовремена примјена зидовудина и ставудина. Адитивни ефекат је проузрокован повећаним фармаколошким ефектом лијекова који се аплицирају истовремено. Синергистички ефекат представља повећани фармаколошки ефекат два лијека који је већи од суме ефеката сваког од лијекова понаособ; значи, ефекат је експоненцијалан, а не адитиван.

У табели 3 приказан је главни пут елиминације АРВ лијекова, те њихов ефекат на $CYP450$ ензимски систем.

Табела 3: Пут елиминације лијекова и ефекат на CYP ензимски систем

Лијек	Пут елиминације	Ефекат на $CYP450$
<i>NRTI</i>		
Абакавир	Хепатички	Безначајан
Диданозин	Ренални 50%	Не
Емтрицитабин	Ренални 86%	Не
Ламивудин	Ренални 70%	Не
Ставудин	Ренални 50%	Не
Тенофовир	Ренални 70–80%	Не
Залцитабин	Ренални 70%	Не
Зидовудин	Хепатички метаболизам, затим ренална екскреција	Не

Лијек	Пут елиминације	Ефекат на CYP450
<i>NNRTI</i>		
Делавирдин	Хепатички	CYP3A4 инхибитор
Ефавиренц	Хепатички	CYP3A4 индуктор (индуктор <i>in vivo</i>)
Етравирин	Хепатички	CYP3A4 индуктор, CYP2C9 и CYP2C19 инхибитор
Невирапин	Хепатички	CYP3A4 индуктор
<i>PI</i>		
Ампренавир, Фосампренавир	Хепатички	CYP3A4 индуктор/инхибитор
Атазанавир	Хепатички	CYP3A4 инхибитор, CYP1A2, CYP2C9 инхибитор
Дарунавир	Хепатички	CYP3A4 инхибитор
Индинавир	Хепатички	CYP3A4 инхибитор
Лопинавир/ритонавир	Хепатички	CYP3A4 инхибитор, CYP2D6 инхибитор (3A4 инхибиција >2D6) 3A4 и CYP1A2 индуктор
Нелфинавир	Хепатички	CYP3A4 инхибитор/индуктор
Ритонавир	Хепатички	CYP3A4 инхибитор, CYP2D6 инхибитор (3A4 инхибиција >2D6) 3A4 и CYP1A2 индуктор
Саквинавир	Хепатички	Слаби CYP3A4 инхибитор
Типранавир/ритонавир	Хепатички	CYP3A4 инхибитор, Потентни P-gp индуктор
<i>Инхибитори фузије</i>		
Енфувиртид (Т-20)	Хепатички	Не
<i>CCRP антагонисти</i>		
Маравирок	Хепатички (3A4 супстрат)	Не
<i>Инхибитори интегразе</i>		
Ралтегравир	Хепатички (фаза 2)	Не
Долутегравир	Хепатички	Не
Елвитегравир	Хепатички	Не

6.5. Интеракције лијекова АРТ режима

У овом дијелу описане су најчешће интеракције међу лијековима који улазе у АРТ режим.

6.5.1. *NRTI*

Интеракције лијекова на нивоу метаболизма су минималне у овој групи лијекова будући да се они излучују путем бубрега и не метаболишу се путем *CYP450* ензимског система. Двије врсте интеракција се јављају у овој групи: фармакокинетичке интеракције узрокујући промјене у апсорпцији или елиминацији и фармакодинамске које подразумевају антагонистички ефекат.

6.5.1.1. Специфичне интеракције

ZDV и d4T не би требало аплицирати истовремено јер испољавају антагонистички ефекат. Лијек *ddI* се налази у формулацији капсуле са гастрорезистентним филмом и пуферованог прашка за оралну солуцију. Употреба било које пуфероване формулације може да доведе до интеракције када се аплицира истовремено са флуорохинолонима и тетрациклинима. Наиме, пуфер може да смањи антимикробну активност флуорохинолона формирањем хелата чиме се смањује ресорпција. Пуфероване таблете *ddI* значајно смањују апсорпцију ципрофлоксацина приликом истовремене употребе. Требало би аплицирати *ddI* најмање два сата прије или шест сати после флуорохинолона како би се могућност интеракције свела на минимум. Будући да пуферована таблета *ddI* смањује апсорпцију *ATV*-а, болесника би требало напоменути да узме *ddI* два сата прије или један сат после узимања *ATV*-а. Ове интеракције је могуће избјећи примјеном капсула са гастрорезистентним филмом које не садрже пуфер. Међутим, лијекове ни у том случају не треба узимати истовремено јер *ddI* капсуле са гастрорезистентним филмом треба узети на празан стомак, а *ATV* у току obroка.

Промјене у гастричном *pH* као посљедица примјене *ddI* или антацидних лијекова смањују апсорпцију азолних антимикотика, као што је кетоконазол и итраконазол. Пуферовани иданозин значајно смањује апсорпцију итраконазола. Због тога, кетоконазол и итраконазол треба узети најмање два сата прије *ddI*. Између *ddI* и флуконазола не постоји клинички значајна интеракција.

Површина испод криве вријеме–концентрација (*AUC*) *ddI* може да буде значајно увећана (чак до 4 пута) при истовременој примјени са алопуринолом код болесника који имају реналну инсуфицијенцију. Због потенцијалне токсичности *ddI*, истовремена употреба са алопуринолом се не препоручује. Диданозин пуфероване таблете смањују редукцију *AUC* делауирдина и *IDV*, те ове лијекове треба аплицирати један сат прије *ddI*. Када се *ddI* таблета са гастрорезистентним филмом аплицира истовремено са *TDF*, *AUC ddI* се повећава за 60%; када се аплицира два сата прије *TDF*-а, *AUC* диданозина се повећа за 44%. Сходно томе, дозу *ddI* таблета са гастрорезистентним филмом треба смањити на 250 *mg* дневно код болесника са *tt* >60 *kg* или на 200 *mg* дневно код болесника са *tt* <60 *kg* при истовременој употреби са *TDF*.

6.5.2. *NNRTI*

NNRTI се интензивно метаболишу путем *CYP50* ензимског система: *NVP* је индуктор *CYP3A4*, делауирдин је инхибитор *CYP3A4*, и *EFV* је *in vitro* мјешовити инхибитор/индуктор *CYP3A4* (у клиничким студијама је показано да је *EFV* индуктор). У овој групи лијекова очекиване су интеракције са лијековима који се метаболишу путем *CYP3A4*. *In vitro* етравирин је супстрат

CYP3A4, 2C19 и 2C9, а такође подлијеже и глукуронидацији. Поред тога, наведени лијек инхибира 2C9 и 2C19 и благи је индуктор CYP3A4, 2B6 и глукуронидације *in vitro*.

6.5.2.1. Специфичне интеракције

Невирапин је потентни индуктор CYP3A4, са максималном индукцијом у периоду од 2–4 седмице од почетка терапије. Будући да индуктори ензима генерално доводе до повећаног метаболизма истовремено примијењених лијекова, очекује се смањење концентрације истих. Истовремена употреба NVP и оралних контрацептива може да доведе до недовољне заштите, па би доктор требао да препоручи алтернативне методе контрацепције. Појава апстиненцијалног синдрома код употребе метадона је пријављена код болесника који се истовремено лијече NVP-ом, па би доктор требао да прати појаву знакова и симптома код ових болесника.

Рифабутин и рифампин, који су потентни индуктори CYP3A4, смањују минималне концентрације NVP-а у серуму за 16% и 37%. У болесника који се лијече од инфекције *Mycobacterium avium complex* или *Mycobacterium tuberculosis* преферира се рифабутин са циљем избјегавања редукције серумских концентрација NVP-а.

Ефавиренц примарно индукује CYP3A4 *in vivo*, међутим *in vitro* подаци указују да он може да инхибира CYP3A4, 2C9 и 2C19. Све фармакокинетичке студије су показале да је EFV индуктор CYP3A4 ензима, што може да доведе до смањења серумске концентрације истовремено примијењених лијекова. Због бојазни да инхибицијом CYP3A4 EFV проузрокује повећану токсичност, његова употреба заједно са мидазолом, триазолом и дериватима ерготамина је контраиндикована, иако не постоје извјештаји који потврђују или негирају валидност оваквих интеракција.

Рифампин смањује AUC и C_{max} ефавиренца; међутим, клинички значај ове интеракције није јасан. Водичи препоручују разматрање повећања дозе EFV на 800 mg/дан при истовременој употреби са рифампицином с циљем превазилажења ове интеракције. При истовременој употреби EFV са рифабутином, водичи препоручују повећање дозе рифабутина на 450–600 mg/дан или 600 mg три пута седмично. Током разматрања одабира макролидног антибиотика код болесника на терапији EFV-ом, треба узети у обзир да истовремена употреба ових лијекова доводи до смањења AUC и C_{max} кларитромицина за 39%, односно 26%, док се AUC и C_{max} активних метаболита кларитромицина повећавају за 34%, односно 49%. Клиничка значајност ове интеракције није јасна; међутим, учесталост појаве осипа је била 46% код болесника који су истовремено узимали наведене лијекове. Уколико је могуће, употребу кларитромицина би требало избјежавати код болесника који су на терапији EFV-ом и размотрити азитромицин као могућу алтернативу.

Делавирдин (DLV) је потентни инхибитор CYP3A4, према томе може да повећа серумске концентрације, а самим тиме и токсичност истовремено аплицираних лијекова који се метаболишу овим путем. Лијекови који се метаболишу путем CYP3A4 укључују ергот алкалоиде, силденафил, симвастатин, ловастатин, алпразолам, мидазолам и триазолам. Наведене лијекове би требало избјежавати или употребљавати са максималним опрезом код болесника који узимају DLV.

Други лијекови који индукују CYP3A4 смањују AUC делавирдина. На примјер, показано је да рифампин и рифабутин смањују AUC делавирдина за 96%, односно 80%. Због ризика од субоптималног АРТ-а, истовремена употреба рифампина и рифабутина са DLV је контраиндикована. Минималне серумске концентрације DLV могу да буду увећане за 50% при истовременој употреби са кетоконазолом или флуоксетином, према томе требало би избјежавати истовремену употребу ових лијекова.

Антиконвулзанти лијекови карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин индукују CYP3A4, чиме могу да значајно смање серумске концентрације делавирдина, *EFV*, *NVP* и *ETR*, те истовремену употребу ових лијекова – уколико је могуће – треба избјежавати. Као алтернативна терапија предлажу се валпроинска киселина и леветирацетам.

Етравирин је благи индуктор CYP3A4 и инхибитор CYP2C9 и CYP2C19. Истовремена администрација са неинтензивираним режимом *PI* се не препоручује с обзиром на значајно смањење серумских концентрација *PI* *ETR*. Поред тога, не препоручује се истовремена администрација са интензивираним режимима *TPV*, *FPV* и *ATV* од стране произвођача с обзиром на значајно повећање серумских концентрација *ETR*. Клинички значај ових интеракција није сасвим јасан.

AUC DRV се повећава за 15%, док се *AUC* и C_{min} *ETR* смањују за 37%, односно за 49% истовременом употребом ових лијекова. Упркос значајној редукцији серумске концентрације *ETR*, у клиничким студијама је примијећен добар вирусолошки одговор при употреби стандардних доза *ETR*.

Други ненуклеозидни инхибитори не би се требали употребљавати јер могу да смање (нпр. *EFV*, *NVP*) или повећају (нпр. *DLV*) серумску концентрацију *ETR*, узрокујући тако смањену ефикасност или повећану токсичност.

Истовременом употребом са инхибиторима *HMG-CoA* редуктазе, дозу аторвастатина би требало повећати, док росувастатин и правастатин не улазе у интеракцију и преферирају се у односу на ловастатин, симвастатин и флувастатин.

Код болесника на терапији макролидним антибиотцима, истовремена употреба кларитромицина и етравирина доводи до повећања *AUC ETR* за 42% а смањења *AUC* кларитромицина за 39%. Као алтернативни антибиотик у овом случају се препоручује азитромицин.

Рифабутин смањује *AUC* и C_{min} етравирина за 37%, односно за 35%. Иако се препоручује употреба стандардне дозе од 300 *mg*/дан, истовремену употребу са *DRV/r* и *SQV/r* би требало избјећи због потенцијално адитивног смањења серумске концентрације *ETR*.

6.5.3. *PI*

Терапију инхибиторима протеазе често компликује присуство интеракција међу лијековима с обзиром да су они потентни инхибитори CYP3A4. Истовремену употребу многих лијекова би требало избјежавати код болесника који се лијече *PI* због могућности за испољавање токсичности, односно смањеног ефекта аплицираних лијекова.

Лопинавир/ритонавир

LPV се у потпуности метаболише од стране CYP3A. *RTV* инхибира метаболизам *LPV*, чиме узрокује повећање серумске концентрације овог лијека који је тиме одговоран за антивирусни ефекат.

Потребан је опрез приликом истовремене употребе *LPV* са лијековима који продужују *PR* интервал (нпр. бета блокатори, блокатори калцијумових канала, дигоксин, *ATV*), нарочито уколико се метаболишу путем CYP3A.

RTV је најпотентнији инхибитор *CYP3A4* у групи *PI* (саквинавир је најмање потентан). *RTV* такође инхибира *CYP2D6*, додуше у мањем обиму у односу на *CYP3A4*, а може да индукује *CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP3A4*. Утицај *RTV* на велики број ензима *CYP450* ензимског система значајно компликује, повећава број и озбиљност интеракција са другим лијековима. Његова способност да инхибира метаболизам других *PI* лијекова може да се употреби у сврху повећања фармакокинетичких параметара истих. Показано је да *RTV* инхибира транспорт посредован *P*-гликопротеином у гастроинтестиналном тракту, што за последицу има повећање ресорпције лијека на животињским моделима. И други *PI* имају способност да инхибирају *P*-гликопротеин, али је *RTV* најпотентнији.

6.5.3.1 Инхибитор цитохрома *P450*

Кобицистат (Cobi) је инхибитор цитохрома *P450* 3A (*CYP3A*) и 2D6 (*CYP2D6*) ензима, као и инхибитор ћелијског транспортера *P*-гликопротеин, *BCRP*, *OATP1B1* и *OATP1B3* који нема дјеловање на *HIV*. Према томе, кобицистат може да узрокује клинички значајне промјене концентрације разних других лијекова у серуму, укључујући и *APB* лијекове, који се метаболишу истим путем или су супстрати ових система.

Конкомитатна промјена доводи до повећања концентрације одређених блокатора калцијумских канала, бета-блокатора, инхибитора *HMG-CoA* редуктазе (статици), антиаритмика, седатива/хипнотика, лијекова за лијечење еректилне дисфункције, инхалаторних кортикостероида и норгестимата.

Кобицистат доводи до повећања серумске концентрације инхибитора интегразе-елвитегравира и неколико инхибитора протеазе, укључујући атазанавир и дарунавир. FDA је одобрила употребу кобицистата као фармакокинетичког појачивача елвитегравира, атазанавира и дарунавира. Употреба кобицистата са другим инхибиторима протеазе или администрација са елвитегравиром и инхибиторима протеазе се не препоручује. Исто тако, истовремена примјена са *NNRTI* ефавиренцом, етравирином и невирапином се не препоручује.

Метаболизам кобицистата врши се преко *CYP2D6* и *CYP3A*, тако да лијекови који индукују или инхибирају дјеловање ових изоензима могу да промијене концентрације кобицистата у серуму. Азолни антифунгални лијекови и кларитромицин могу да повећају концентрације кобицистата у серуму (и кобицистат може истовремено да повећа серумски ниво антимикробних лијекова). Рифабутин и неки антиепилептички лијекови (нпр. карбамазепин и фенитоин) су међу лијековима који могу да смање ниво кобицистата у серуму.

6.5.4. Антагонисти корецептора *CCR5*

Маравирок (MVC) је супстрат *CYP3A* и *P*-гликопротеина. Ризик од интеракција са *NRTI* и енфувиртидом је минималан. Препоручује се смањење дозе на 150 *mg* два пута на дан, када се *MVC* аплицира истовремено са инхибиторима *CYP3A* (са или без индуктора *CYP3A*). Ово подразумијева *PI* (осим *TPV/r*), делагавирдин, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин и друге снажне *CYP3A* инхибиторе (нпр. нефазодон, телитромицин). Редукција дозе се такође препоручује за конкомитантну примјену са *LPV/r* плус *EFV* или *SQV/r* плус *EFV*.

Повећање доза на 600 *mg* два пута на дан препоручује се када се *MVC* комбинује са *CYP3A* индукторима (без снажног *CYP3A* инхибитора), као нпр. *EFV*, *ETR*, рифампин, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин.

6.5.5. Инхибитори интегразе *HIV-1*

Долутегравир (ДТГ) се метаболише првенствено путем *UGT-1A1* глукуронидације, те у мањој мјери од стране изоензима *CYP3A*.

Употреба *NNRTI* ефавиренца и етравирина и комбинованих *PI* фосампренавир/ритонавир и типранавир/ритонавир може да узрокује значајније смањење нивоа долутегравира у серуму, што доводи до прилагођавања дозе или одабира алтернативне терапије.

Рифампин и остали јаки индуктори *UGT 1A1*, као што су карбамазепин и фенитоин, могу да смање ниво долутегравира. Истовремена примјена са рифампином захтијева прилагођавање дозирања долутегравира (истовремена примјена са другим снажним метаболичким индукторима се не препоручује због недостатка података о интеракцијама). Посебно је важно да се избјегавају индуктори метаболизма долутегравира код болесника за чији *HIV* вирус је познато или се сумња да је резистентан на долутегравир, као и код болесника код којих су потребне високе концентрације долутегравира да би се постигао терапијски ефекат.

Гастроинтестинална апсорпција долутегравира је значајно измијењена истовременом примјеном поливалентних катјона (нпр. алуминијумских, калцијумских, жељезних, магнезијумских катјона), укључујући и оне садржане у неким антацидима, лаксатива, пуферованим лијековима и минералима. Поливалентне катјоне треба узети ≥ 2 сата прије или ≥ 6 сати након долутегравира, премда се суплементи калцијума или жељеза могу узети са долутегравиром ако су узети са храном. Инхибитори протонске пумпе и антагонисте *H2*-рецептора не утичу на концентрацију долутегравира.

Елвитегравир (ЕВГ) се метаболише путем цитохрома *P450 3A* (*CYP3A*) ензима, тако да лијекови који индукују или инхибирају дјеловање *CYP3A* могу да утичу на серумски ниво елвитегравира. У неким случајевима, ове интеракције могу да буду терапијски значајне. На примјер, од *NNRTI* ефавиренца и невирапина се очекује да смање серумски ниво елвитегравира због чега се не користе у комбинацији са елвитегравиром. Истовремена употреба рифамицина (нпр. рифампицин и рифабутин), неких антиконвулзива (нпр. карбамазепин и фенитоин) и кантариона могу да смање концентрацију елвитегравира док азолни антифунгални лијекови могу да је повећају због чега је контраиндикована истовремена употреба са елвитегравиром.

Кобицистат и ритонавир снажно инхибишу *CYP3A*, и на тај начин повећавају концентрацију елвитегравира; елвитегравир се мора примјењивати у комбинацији с једним од ових лијекова да би се постигао ниво у серуму одговарајући за сузбијање *HIV* репликације. Двовалентни катјони (нпр. магнезијум- или алуминијум-антациди) могу да вежу елвитегравир и на тај начин ометају активност против интегразе. Фармакокинетичка студија је показала да примјена антацида који садрже дво валентне катионе са елвитегравиром доводи до смањења серумске концентрације елвитегравира за више од 40%. Ефекат је био минималан ако су антациди узети 4 сата размака од инхибитора интегразе. Инхибитори протонске пумпе и антагонисти *H2*-рецептора не утичу на концентрацију елвитегравира.

Ралтегравир (RAL) се метаболише путем *UGT-1A1* глукуронидације. Није супстрат, инхибитор или индуктор *CYP* ензимског система. Као потентан *UGT1A1* индуктор, рифампин смањује *AUC* и C_{min} *RAL* за 40%, односно 61% те би истовремену употребу требало избјегавати услед недостатка клиничких података. Слично, истовремена употреба са фенобарбиталом и фенитоином може значајно да смањи серумску концентрацију *RAL*-а, те би требало избјегавати истовремену употребу. Насупрот томе, *ATV* (са или без *RTV*) представља снажан инхибитор *UGT1A1*. Иако је плазма концентрација *RAL*-а увећана истовременом употребом са *ATV*, није потребна корекција дозе *RAL*-а.

6.5.6. Антиконвулзиви

ПРЕПОРУКА: Доктор треба да прати серумске концентрације антиконвулзива код болесника којима се истовремено аплицира АРТ. Уколико је могуће, требало би избјећи примјену карбамазепина, фенобарбитала и фенитоина код болесника на терапији са *NNRTI* или *PI*. Као алтернативу треба размотрити леветирацетам.

Подаци о интеракцијама са антиконвулзивима су ограничени. С обзиром на способност фенитоина, фенобарбитала и карбамазепина да индукују метаболичке ензиме, примјену ових лијекова би требало избјегавати код болесника на терапији са *NNRTI* или *PI*. Фенитоин и фенобарбитал би требало избјегавати или примјењивати са опрезом код болесника на терапији *RAL*-ом због ризика од значајне редукције серумске концентрације *RAL*-а. Потребно је размотрити примјену алтернативног антиконвулзива као што је леветирацетам. Потребан је интензиван мониторинг серумских концентрација антиконвулзива, а понекад, уколико је могуће, и *APB*.

6.5.7. Антифунгални лијекови

ПРЕПОРУКА: Вориконазол не би требало прописивати болесницима који се лијече са *RTV* (400 *mg* сваких 12 сати). Потребан је опрез приликом истовремене примјене вориконазола и *NNRTI* или непотенцираних *PI*.

Фунгициди се код обољелих од *HIV* инфекције употребљавају за лијечење оралне кандидијазе и у терапији одржавања у лијечењу криптококног менингитиса. Подаци о интеракцијама између флуконазола и *PI* лијекова су показали да оне имају мали клинички значај. Кетоконазол је потентан инхибитор *CYP3A4* и показано је да повећава серумске концентрације *SQV*, ампренавира и *IDV*. При истовременој употреби кетоконазола са *SQV* и ампренавиrom, примјењују се стандардне дозе оба лијека док произвођач *IDV*-а препоручује његово смањење дозе на 600 *mg* три пута на дан. Насупрот томе, *RTV* и *LPV/r* повећавају серумску концентрацију кетоконазола три пута приликом истовремене употребе, те се овдје не препоручују дозе кетоконазола >200 *mg*/дан.

Произвођач вориконазола наводи да нема клинички значајне интеракције истовременом употребом са *PI* *IDV*. Када се *RTV* у дози од 400 *mg* сваких 12 сати или 100 *mg* сваких 12 сати аплицира истовремено са вориконазолом, смањује се *AUC* вориконазола за 82%, односно за 39%, а концентрација *RTV* се не мијења. *RTV* у наведеним дозама не би требало користити истовремено са вориконазолом. Препоручује се мониторинг серумских концентрација вориконазола при истовременој употреби са ритонавиrom или употреба алтернативног лијека.

EFV смањује *AUC* вориконазола за 77%, а *AUC EFV* се повећава за 44%; међутим, није било значајних промјена у *AUC* вориконазола и *EFV* када је вориконазол аплициран у дози од 400 *mg* сваких 12 сати плус ефавиренц 300 *mg*. Према томе, у случају истовремене примјене *EFV* и вориконазола неопходна је корекција дозе. Потребан је опрез при примјени вориконазола са другим *NNRTI*.

6.5.8. Антимикробни лијекови

ПРЕПОРУКА: Рифампин не би требало примјењивати истовремено са *PI*. Потребно је размотрити употребу рифабутина са адекватним корекцијама дозе.

Интеракције између АРТ-а и антимикробних лијекова (рифампина, рифабутина и кларитромицина) су добро документоване. Највећа забринутост постоји код примјене рифампицина са *PI* због значајног смањења серумске концентрације ових лијекова. Сходно томе, препоручује се избегавање истовремене примјене рифампина (рифампицина) са *PI*. Пријављене су измјене у серумским концентрацијама кларитромицина током истовремене терапије са *PI*.

У табели 4 дати су подаци о могућој употреби рифампина и рифабутина са АРВ лијековима.

Табела 4: Дозвољене комбинације са рифампицином и рифабутином

Уз адекватне корекције дозе рифампицин се може употребљавати са доле наведеним лијековима	
<i>NtRTI</i>	Ефавиренц са <i>NtRTI</i> или <i>NRTI</i> – нема клиничких података, потребан је интензиван мониторинг
Енфувиртид	
Маравирук	
Уз адекватне корекције дозе рифабутин се може употребљавати са доле наведеним лијековима	
<i>NRTI</i>	Лопинавир/ <i>r</i>
<i>NtRTI</i>	Маравирук
Атазанавир/ <i>r</i>	Нелфинавир
Дарунавир/ <i>r</i>	Ралтегравир (нема интеракције)
Енфувиртид	Ритонавир
Етравирин	Ефавиренц у комбинацији са 2 <i>NRTI</i>
Фосампренавир/ <i>r</i>	Невирапин у комбинацији са 2 <i>NRTI</i>
Индинавир/ <i>r</i>	Саквинавир + ритонавир

У табели 5 су приказане клинички значајне интеракције АРТ лијекова и антимикобактеријске терапије.

Табела 5: Интеракције АРТ-а и антимикобактеријских лијекова

АРТ	Рифампин (RM)	Рифабутин (RB)	Кларитромицин (CL)
<i>NNRTI</i>			
Делавирдин (DLV)	↓ <i>DLV AUC</i> 96%, контраиндиковано	↓ <i>DLV AUC</i> 80% ↑ <i>RB AUC</i> 100% контраиндиковано	↑ <i>CL</i> 100%, смањити <i>CL</i> дозу у реналној инсуфицијенцији
Ефавиренц (EFV)	↓ <i>EFV AUC</i> 22% Размотрити ↑ <i>EFV</i> дозе на 800 <i>mg p.o./</i> дан. Нема промјене у концентрацији <i>RM</i> .	↓ <i>RB AUC</i> 35% у режимима без <i>PI</i> : Размотрити ↑ <i>RB</i> на 450–600 <i>mg/дан</i> или 600 <i>mg</i> 3х седмично	↓ <i>CL AUC</i> 39% Пратити ефикасност терапије или користити алтернативни лијек
Невирапин (NVP)	↓ <i>NVP AUC</i> 37–58%. Потребан је интензиван клинички и вирусолошки мониторинг. Употребљавати само у случају да нема друге терапијске опције.	↓ <i>NVP AUC</i> 16%. Није потребна модификација дозе	↓ <i>CL AUC</i> 31% Метаболит 14- <i>OH-CL</i> ↑ 42%. Пратити ефикасност терапије или користити алтернативни лијек
<i>PI</i>			
Атазанавир (ATV)	Не препоручује се	↑ <i>RB AUC</i> 250% ↓ <i>RB</i> на 150 <i>mg</i> на други дан или 3х седмично	↑ <i>CL AUC</i> 94% i може да проузрокује продужење <i>QTc</i> интервала ↑ <i>ATV AUC</i> 28%. Размотрити алтернативну терапију
Фосампренавир (f-APV)	↓ <i>APV AUC</i> 82%. Не препоручује се	Са <i>APV</i> ↓ <i>RB</i> на 150 <i>mg/дан</i> или 300 <i>mg</i> 2–3х седмично	
Индинавир (IDV)	↓ <i>IDV AUC</i> 89%. Не препоручује се	↓ <i>IDV AUC</i> 32% ↑ <i>RB AUC</i> 204% ↑ <i>IDV</i> на 1000 <i>mg</i> сваких 8 сати, и <i>mRB</i> на 150 <i>mg/дан</i> или 300 <i>mg</i> 3х седмично	↑ <i>CL AUC</i> 53%. Није потребна модификација дозе
Лопинавир/ритонавир (LPV/r)	↓ <i>LPV AUC</i> 75% Не препоручује се	↑ <i>RB AUC</i> 3 пута ↓ <i>RB</i> на 150 <i>mg</i> сваки други дан	<i>RTV</i> ↑ <i>CL AUC</i> 77%. Фармакокинетички ефекти комбинације <i>LPV</i> и <i>RTV</i> на <i>CL</i> нису испитивани. Модификовати дозу <i>CL</i> код реналне инсуфицијенције

Нелфинавир (NFV)	↓ <i>FPV</i> AUC 82% Не препоручује се	↓ <i>FPV</i> AUC 32% ↑ <i>RB</i> AUC 207% ↑ <i>FPV</i> на 1000 <i>mg</i> сваких 8 сати, и ↓ <i>RB</i> на 150 <i>mg</i> /дан или 300 <i>mg</i> 3х седмично	Нема података
Ритонавир (RTV)	↓ <i>RTV</i> AUC 35%. Нема модификације дозе. Могућа је хепатотоксичност.	↑ <i>RB</i> AUC 430% Нема промјене у <i>RTV</i> концентрацији. ↓ <i>RB</i> на 150 <i>mg</i> сваки други дан или 150 <i>mg</i> 3х седмично	↑ <i>CL</i> AUC 77% Модификовати дозу <i>CL</i> код реналне инсуфицијенције
Саквинавир (SQV)	↓ <i>SQV</i> AUC 84%. Контраиндиковано	↓ <i>SQV</i> AUC 43% Контраиндиковано без коадминистрације <i>RTV</i>	↑ <i>CL</i> 45% ↑ <i>SQV</i> 177%. Нема модификације дозе.

6.5.9. Лијекови за лијечење еректилне дисфункције

Силденафил, варденафил и тадалафил се екстензивно метаболишу путем *CYP3A4*. Када се силденафил примијени истовремено са *IDV*, *SQV* или *RTV*, повећава се *AUC* силденафила за 2–11 пута. *AUC* варденафила и тадалафила се повећава при истовременој употреби са *RTV*.

На основу наведених података при истовременој употреби лијекова за лијечење еректилне дисфункције и *PI*, препоручује се следеће:

1. Силденафил – примијенити редуковану иницијалну дозу од 25 *mg* сваких 48 сати и пратити евентуалну појаву нежељених ефеката
2. Тадалафил – примијенити редуковану иницијалну дозу од 5 *mg* и не прекорачити 10 *mg* у једној дози у 72 сата
3. Варденафил – примијенити редуковану иницијалну дозу од 2,5 *mg* и не прекорачити 2,5 *mg* у једној дози у току 72 сата

6.5.10. Ергот алкалоиди

ПРЕПОРУКА: Не би требало примјењивати ергот алкалоиде истовремено са *PI*. Потребно је размотрити алтернативну терапију.

Истовремена примјена деривата ерготамина са *PI* је контраиндикована због ризика од појаве ерготизма који је узрокован повећаном концентрацијом лијека услед инхибиције његовог метаболизма. Иако је већина описаних случајева укључивала *RTV*, други лијекови повезани са овом интеракцијом су *IDV* и *FPV*.

6.5.11. Биљни лијекови

ПРЕПОРУКА: Употреба бијелог лука и кантариона је контраиндикована код болесника који се лијече са *PI* или *NNRTI*. Све биљне лијекове је потребно узимати са опрезом током АРТ-а.

Истовремена примјена кантариона и непотенцираног *IDV*-а резултује 57%-тним смањењем *AUC*-а *IDV*. Постоје подаци који показују да истовремена примјена капсула бијелог лука смањује серумску концентрацију *SQV* за 51%. Десет дана након узимања посљедње таблете бијелог лука, *AUC*, минимална концентрација и C_{max} *SQV* су достигли вриједности тек 60–70% од базалних, што потврђује дуготрајан ефекат бијелог лука.

6.5.12. Инхибитори *HMG-CoA* редуктазе

ПРЕПОРУКА: Симвастатин или ловастатин не би требало прописивати болесницима на терапији *PI*.

Дислипидемија настаје код приближно 70% болесника на терапији са *PI*, што доводи до примјене инхибитора *HMG-CoA* редуктазе. Испитивањем истовремене употребе статина са *RTV/SQV*, уочено је да је *AUC* симвастатина повећан 32 пута, а аторвастатина 4,5 пута, док је *AUC* правастатина смањен за пола. Клинички значајне реакције уочене су и примјеном *LPV/r* са симвастатином или аторвастатином, гдје је *AUC* аторвастатина повећан 5,9 пута, а серумске концентрације правастатина смањене за 0,3 пута. Слични подаци забиљежени су истовременом употребом *FPV* и аторвастатина или симвастатина.

Ловастатин и симвастатин су контраиндиковани за истовремену употребу са свим *PI* и *DLV*.

1. Правастатин је најбезбједнији лијек за лијечење хиперлипидемије код болесника који се лијече са *PI*.
2. Аторвастатин се може примјењивати уз опрез у мањим дозама (5–10 *mg*).
3. Росувастатин се може примјењивати у нижим дозама (5 *mg*).

6.5.13. Орални контрацептиви

ПРЕПОРУКА: Потребан је опрез код употребе оралних контрацептива у болесника на *АРТ* режиму због варијације у ефекту на серумске концентрације етинил естрадиола. Потребно је савјетовати болеснице које се лијече са *EFV*, *NVP*, *LPV/r*, *FPV*, *RTV*, *TPV/r*, *DRV/r* или *SQV* да примјењују алтернативне или додатне методе контрацепције.

Подаци за *IDV* и непотенцирани *ATV* су показали повећање *AUC*-а етинил естрадиола и норетиндрона. Према томе, при истовременој примјени са непотенцираним *ATV*, максимална доза етинил естрадиола износи 30 μg . Међутим, када се примјењује заједно са *ATV/r*, орални контрацептив мора да садржи најмање 35 μg етинил естрадиола.

Истовременом употребом са *ETR* *AUC* етинил естрадиола се повећа за 22%, а *AUC* норетиндрона се смањи за 5%. *MVC* не мијења серумску концентрацију Левоноргестрела. Интеракција између оралних контрацептива и *RAL* је мало вјероватна.

6.5.14. Седативи/хипнотици

ПРЕПОРУКА: Мидазолам или триазолам не би требало прописивати болесницима на терапији са *PI*. Потребно је размотрити лоразепам или оксазепам као алтернативу.

Показано је да *RTV* значајно омета елиминацију алпразолама и триазолама код здравих добровољаца. Потенцијал за повећање концентрације бензодиазепина може да проузрокује повећање ефекта седације и респираторне депресије. Иако су испитивања вршена углавном са ритонавиром, истовремена употреба са свим лијековима из групе *PI* је контраиндикована. Као алтернативни лијекови препоручују се золпидем, лоразепам или темазепам.

6.6. Модификације доза лијекова у АРТ режиму

Вишеструке модификације доза лијекова су неопходне код болесника који се лијече са *PI* и *NNRTI*.

6.6.1. Комбинације *PI* у *NNRTI*

NNRTI, *EFV* и *NVP* индукују *CYP3A4*, што проузрокује значајне редукције у серумским концентрацијама *PI* при истовременој употреби ових лијекова. При истовременој употреби *EFV* и *NVP* са *IDV*, *AUC* индинавира је смањен за 31%, односно за 28%. Слични ефекти забиљежени су приликом истовремене примјене *EFV* или *NVP* са *LPV/r*. Сходно овим подацима, дозу *LPV/r* треба повећати у току примјене са *NVP* или *EFV*: дозу *IDV* треба повећати на 1000 *mg* сваких 8 сати (или размотрити *IDV* 800/*RTV* 100–200 *mg* два пута на дан); дозу *LPV/r* треба повећати на 600 *mg*/150 *mg* два пута на дан.

DLV је потентан инхибитор ензима *CYP3A4*, и прелиминарни резултати показују да при истовременој употреби са *IDV*, *DLV* значајно повећава *AUC IDV*. Усљед тога, произвођач препоручује смањење дозе *IDV* на 600 *mg* сваких 8 сати током употребе са *DLV*.

Конкомитантном употребом *ATV* и *EFV* долази до смањења *AUC*-а *ATV* за 74%, те је дозу *ATV* потребно смањити на 300 *mg p.o.* дневно и додати *RTV* 100 *mg p.o.* дневно.

6.7. Модификације доза АРВ лијекова у бубрежној и хепатичкој инсуфицијенцији

Уколико је код болесника на АРТ режиму присутна ренална или хепатичка инсуфицијенција, често је неопходна модификација доза АРВ лијекова. Препоручене дозе су приказане у наредној табели.

Табела 6: Препоручене модификације доза лијекова у бубрежној и хепатичкој инсуфицијенцији

Назив лијека	Бубрежна инсуфицијенција – препоручене дозне модификације	Хепатичка инсуфицијенција - препоручене дозне модификације
Абакавир	Није потребна модификације дозе. Не дијализира се.	Child-Pugh score 5-6: 200 mg два пута на дан Child-Pugh score >6: произвођач не препоручује употребу
Атазанавир	Није потребна модификације дозе. Не дијализира се.	Опрез! Болесници са хепатитисом Б или Ц су у повећаном ризику од хепатичке декомпензације. Child-Pugh class B: редукција дозе на 300 mg Child-Pugh class C: не препоручује се употреба
Кобицистат	Није потребна модификација дозе.	Child-Pugh class A или B: није потребна модификација дозе Child-Pugh class C: не препоручује се употреба
Дарунавир	Није потребна модификација дозе. Не дијализира се.	Child-Pugh class C: не препоручује се употреба
Делавирдин	Није потребна модификација дозе.	Није потребна модификација дозе.
Диданозин	Клиренс креатинина 30-59 mL/мин (<60 kg тт): 150 mg/дан подијељено у 1-2 дозе Клиренс креатинина 30-59 mL/мин (>60 kg тт): 200 mg/дан подијељено у 1-2 дозе Клиренс креатинина 10-29 mL/мин (<60 kg тт): 100 mg/дан Клиренс креатинина 10-29 mL/мин (>60 kg тт): 150 mg/дан Клиренс креатинина <10 mL/мин (<60 kg тт): 75 mg/дан Клиренс креатинина <10 mL/мин (>60 kg тт): 100 mg/дан CAPD: не дијализира се, <60 kg тт: 75 mg/дан, >60 kg тт: 100 mg/дан HD, HDF/High flux: дијализира се, <60 kg тт: 75 mg/дан, >60 kg тт: 100 mg/дан CAV/VVHD: дијализира се, <60 kg тт: 100 mg/дан, >60 kg тт: 150 mg/дан	Није потребна модификација!

Назив лијека	Бубрежна инсуфицијенција – препоручене дозне модификације	Хепатичка инсуфицијенција - препоручене дозне модификације
Долутегравир	Није потребна модификација дозе	Child-Pugh class A или B: није потребна модификација дозе Child-Pugh class C: не препоручује се употреба
Ефавиренц	Није потребна модификација дозе. Не дијализира се.	Child-Pugh class B или C: не препоручује се употреба
Елвитегравир	Није потребна модификација дозе.	Child-Pugh class A или B: није потребна модификација дозе Child-Pugh class C: не препоручује се употреба
Емтрицитабин	Клиренс креатинина 30–50 mL/мин: 200 mg сваких 48 сати Клиренс креатинина 15–30 mL/мин: 200 mg свака 72 сата Клиренс креатинина <15 mL/мин: 200 mg сваких 96 сати CAPD, HD, HDF/High flux: дијализира се, 200 mg сваких 96 сати CAV/VVHD: дијализира се, 200 mg свака 72 сата	Није потребна модификација!
Енфувиртид	Није потребна модификација дозе. Највјероватније се не дијализира.	Није потребна модификација!
Етравирин	Није потребна модификација дозе. Највјероватније се не дијализира.	Није потребна модификација!
Фосампренавир	Није потребна модификација дозе. Највјероватније се не дијализира.	Child-Pugh score 5-6: 700 mg два пута на дан Child-Pugh score 7-9: 700 mg два пута на дан без ритонавира или 450 mg два пута на дан са ритонавиром Child-Pugh score 10-15: 300–350 mg два пута на дан
Индинавир	Није потребна модификација дозе. Највјероватније се не дијализира.	Блага до умјерено тешка инсуфицијенција узрокована цирозом: 600 mg сваких 8 сати
Ламивудин	Клиренс креатинина 30-50 mL/мин: 150 mg/дан Клиренс креатинина 15-30 mL/мин: 150 mg иницијално, а затим 100 mg/дан Клиренс креатинина <15 mL/мин: 150 mg иницијално, а затим 25–50 mg/дан CAPD, HD, HDF/High flux, CAV/VVHD: не дијализира се, 150 mg иницијално, а затим 25–50 mg/дан	Нема података, опрез!
Лопинавир	Није потребна модификација дозе. Највјероватније се не дијализира.	AUC лопинавира може да буде повишен за 30%, опрез!
Нелфинавир	Није потребна модификација дозе. Не дијализира се.	Child-Pugh class B или C: употреба се не препоручује

Назив лијека	Бубрежна инсуфицијенција – препоручене дозне модификације	Хепатичка инсуфицијенција - препоручене дозне модификације
Невирапин	Није потребна модификација дозе. Не дијализира се.	Child-Pugh class B или C: употреба се не препоручује
Рилпивирин	Није потребна модификација дозе. Не дијализира се.	Није потребна модификација!
Ритонавир	Није потребна модификација дозе. Не дијализира се.	Није потребна модификација! Мониторинг је потребан због могућег смањења серумске концентрације лијека.
Ралтегравир	Није потребна модификација дозе. Не дијализира се.	Није потребна модификација!
Саквинавир	Није потребна модификација дозе. Највјероватније се не дијализира.	Нема података. Опрез!
Ставудин	Клиренс креатинина 26–50 mL/мин (<60 kg тт): 15 mg/дан, два пута на дан Клиренс креатинина 26–50 mL/мин (>60 kg тт): 20 mg/дан, два пута на дан Клиренс креатинина <25 mL/мин (<60 kg тт): 15 mg/дан Клиренс креатинина <25 mL/мин (>60 kg тт): 20 mg/дан CAPD, HD, HDF/High flux: дијализира се, тт <60 kg: 15 mg/дан, тт >60 kg 20 mg/дан CAV/VVHD: није познато да ли се дијализира, тт <60 kg: 15 mg, два пута на дан, тт >60 kg 20 mg, два пута на дан	Нема података.
Тенофовир	Клиренс креатинина 30–50 mL/мин: 245 mg сваких 48 сати Клиренс креатинина 10–30 mL/мин: 245 mg сваких 72–96 сати Клиренс креатинина <10 mL/мин: 245 mg иницијално сваких 7 дана CAPD, HD, HDF/High flux: дијализира се, 245 mg иницијално сваких 7 дана CAV/VVHD: дијализира се, 245 mg сваких 72–96 сати	
Типранавир	Није потребна модификације дозе. Не дијализира се.	Child-Pugh class B или C: не препоручује се употреба
Зидовудин	Клиренс креатинина >10 mL/мин: 100% уобичајене дозе сваких 8 сати Клиренс креатинина <10 mL/мин: 50% уобичајене дозе сваких 8 сати CAPD, HD, HDF/High flux: не дијализира се, 50% уобичајене дозе сваких 8 сати после дијализе CAV/VVHD: не дијализира се, 100% уобичајене дозе сваких 8 сати	Нема података. Опрез!

Напомена: У табелама (у Анексу) приказане су интеракције између АРВ лијекова, као и интеракције АРВ лијекова са другим лијековима. Табеле је урадила Фармаколошка групе за HIV Универзитета у Ливерпулу (www.HIV-druginteractions.org) и у њима се дају препоруке за истовремену употребу два лијека које упозоравају на постојање или одсуство клинички значајне интеракције, те у складу са тим савјетују избегавање истовремене употребе датих лијекова. Истовремена употреба је дозвољена уз мониторинг, промјену дозе, времена апликације или истовремена употреба се препоручује будући да не постоје клинички значајне интеракције.

За специфичне препоруке о модификацији дозе лијекова који улазе у клинички значајне интеракције потребно је консултовати другу литературу или магистра фармације.

ЛИТЕРАТУРА

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>
Пристапљено 14.10.2015.
4. Hansten PD. Drug interactions. U: Koda-Kimble MA, et al, eds. Applied therapeutics: The clinical use of drugs. Vancouver: Applied Therapeutics, Inc., 2009.
5. HIVInSite. Comprehensive, upto date information on HIV/AIDS treatment, prevention and policy from the University of California, San Francisco.
<http://HIVinsite.ucsf.edu/InSite>
Пристапљено 19.10.2015.
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.; October, 20, 2015.
<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>
Пристапљено 19.10.2015.
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. April 8, 2015; 1-288
<http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
Пристапљено 19.10.2015.
10. Patel N, Abdelsayed S, Vee 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
Пристапљено 15.09.2012.
13. Ramanathan S, Mathias AA, German P, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the HIV integrase inhibitor elvitegravir. *Clin Pharmacokinet.* 2011 Apr.; 50(4):229-44.
14. Tivicay prescribing information. ViiV Healthcare: Research Triangle Park, North Carolina.
15. Gallant J, Koenig E, Andrade-Villanueva J, et al. Cobicistat versus ritonavir as pharmacoenhancers in combination with atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine: phase 3 randomized, double blind, active-controlled trial, week 48 results. In: Program and abstracts of the XIX International AIDS Conference; July 22-27, 2012; Washington. Abstract TUAB0103.
16. Elion R, Cohen C, Gathe J, et al; GS-US-216–0105 Study Team. Phase 2 study of cobicistat versus ritonavir each with once-daily atazanavir and fixed-dose emtricitabine/tenofovir df in the initial treatment of HIV infection. *AIDS.* 2011 Sep 24; 25(15):1881-6.

7. ЛИЈЕЧЕЊЕ ОБОЉЕЛИХ СА КОИНФЕКЦИЈАМА

Хепатитис Б вирус (HBV), хепатитис Д вирус (HDV), хепатитис Ц вирус (HCV) и *HIV* имају врло сличне путеве преношења, али се сматра да је хепатитис Б вирус око 100 пута инфективнији од *HIV*-а. Симултане инфекције тим вирусима обично доводе до израженије и прогресивније болести јетре, већа је учесталост цирозе, хепатоцелуларног карцинома (ХЦЦ) и смртност коинфициране особе. Стога је више вјероватно да је потребно лијечење коинфицираних особа. Уопште, доминантан вирус је одговоран за болест јетре и треба идентификовати почетно лијечење циљано према том вирусу. Из ових разлога, према подацима СЗО, близу 70% особа које живе са *HIV*-ом ће показати да имају позитивне маркере хепатитиса који указују на прошли или садашњи контакт са *HBV*-ом. Сретна околност је да *HBV* ипак показује мању учесталост у развоју цирозе јетре него хепатитис Ц. Наиме, сматра се да ће 5–10% развити хронични хепатитис, а 30% оних са хроничним активним хепатитисом Б у наредних 30 година ће прећи у цирозу јетре. Код отприлике једне четвртине обољелих од цирозе доћи ће до декомпензације у току наредних 5 година, а настанак карцинома видјеће се у 5–10%.

Процјењује се да 5–15% од 34 милиона *HIV* заражених особа у свијету имају коинфекцију хроничног хепатитиса Б, а посебно у југоисточној Азији и субсахарској Африци.

Поставља се, наравно, питање међусобног утицаја ова два вируса, тј. да ли и на који начин доводе до погоршања друге болести, односно инфекције? Доказана је бржа прогресија хроничног *HBV* хепатитиса према цирози и/или хепатоцелуларном карциному уколико се ради о *HBV/HIV* коинфицираним пацијентима него ако се ради само о *HBV* инфекцији. У неким кохортним истраживањима нађено је да је смртност услед оштећења јетре 2–3 пута већа код *HIV/HBV* коинфекције него оних са моноинфекцијом *HIV*-ом. Појединачни извјештаји наводе и до 17 пута. Такође, *HIV* може да мијења и акутни ток *HBV* инфекције, са мањом појавом иктеричног синдрома, и мањим процентом спонтаног уклањања *HBV* из организма. Особе са коинфекцијом имају више нивое *HBV* ДНК, нижи проценат особађања од *HbeAg*, као и ниже серумске нивое трансаминаза.

Иако су подаци о *HBV/HIV* коинфекцији ограничени, резултати лијечења код тих пацијената ће вјероватно бити знатно различити од оних са *HBV* моноинфекцијом.

Према препорукама *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach* (Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013), ажурираним 2015., код *HBV/HIV* коинфицираних појединаца треба започети АРТ код свих оних с доказима о тешким хроничним болестима јетре, без обзира на број *CD4* ћелија; и свих оних с бројем $CD4 \leq 500$ ћел./ mm^3 , без обзира на фазу болести јетре.

Насупрот томе, изгледа да присуство *HBV* не утиче на прогресију тока *HIV* инфекције. Ипак су описане и неке компликације јетре које могу да доведу до поновног разбуктавања *HBV* инфекције. Прекид двоструко активне АРВ терапије или токсичност АРВ медикамената може да утиче на лијечење *HIV* инфекције ако постоји коинфекција са *HBV*. То може да изазове следеће посљедице:

1. *FTC*, *3TC* и *TDF* су лијекови који имају двоструку активност и према *HIV*-у и према *HBV*-у. Прекид лијечења овим лијековима може да доведе до озбиљних хепатоцелуларних оштећења, што опет доводи до реактивирања *HBV*-а.
2. Ентекавир има и дејство на *HIV* (мада знатно мање од *TDF*-а), али његова употреба за лијечење *HBV*, без АРТ-а код особа са коинфекцијом са *HIV*-ом, може да доведе до селекције мутација *M184V*, коју дијели са *FTC* и *3TC*. Зато се Ентекавир смије користити само уз пуни АРВ режим лијечења код *HIV/HBV* коинфекције.
3. *3TC* резистенција се развија након 4 године код 90% особа које примају *3TC* као једини лијек за *HBV* инфекцију.

Дијагноза *HBV/HIV* коинфекције

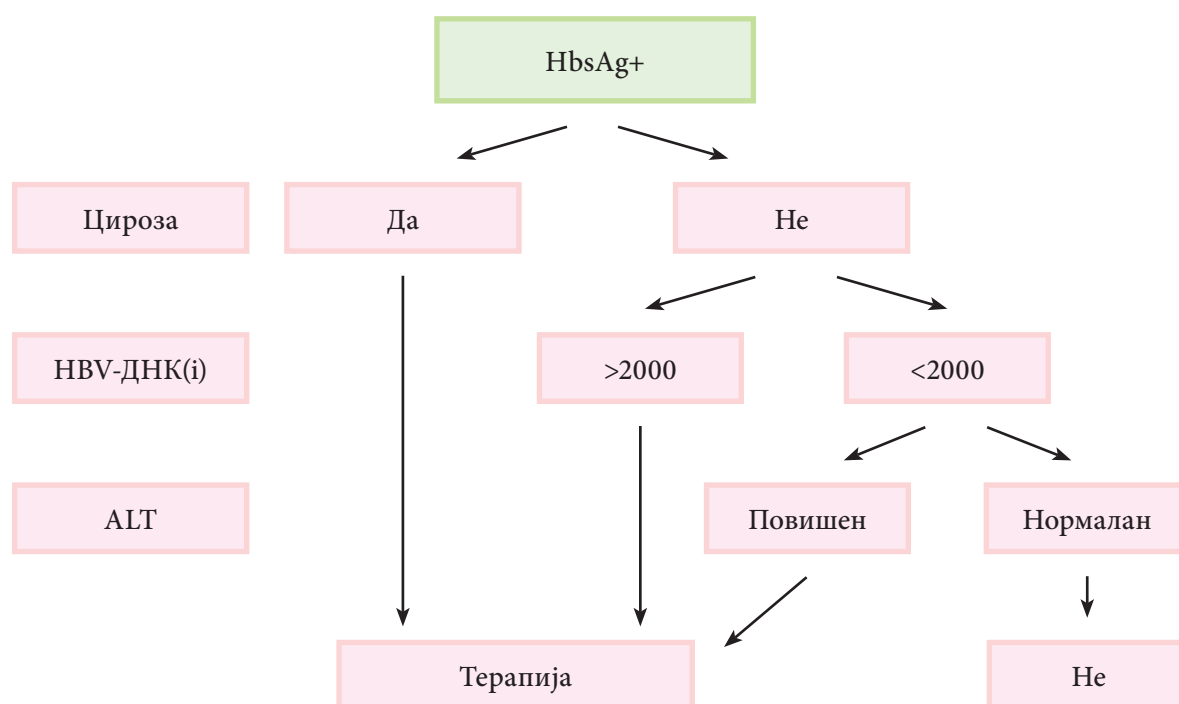
Правило је да се све *HIV* позитивне особе тестирају на присуство *HbsAg*. Ако су *HbsAg* негативни, требало би у сљедећем кораку тестирати на присуство *HbcAb* и *HbsAb* да бисмо могли процијенити контролу раније инфекције или вакцинацију. С обзиром да *HBV* ДНК може да остане неограничено дуго у организму, уколико постоји присуство *HbcAb*, може доћи до реактивације вируса, чак и поред присуства *HbsAb* уколико се развије озбиљнија имуносупресија усљед присуства *HIV*-а. Шта може изазвати изолована *HBcAb*, чак и у одсуству *HBsAg* или *HbsAb*:

1. Окултну виремију: *HBV* виремија може се доказати код 4–88% особа које су *HbcAb* позитивне. Клинички значај ове окултне виремије није познат, али ипак морамо узети у обзир да чак и ниска виремија може довести до оштећења јетре и настанка обољења јетре. Из овога разлога неки експерти сматрају да и ове пацијенте треба третирати као пацијенте са хроничном *HBV* инфекцијом.
2. Слаб *HbsAb* одговор: Губитак антитијела може се јавити временом, а посебно ако пацијент има ослабљени имуни систем. Међутим, ови пацијенти могу да одговоре позитивно на бустер вакцину, мада у малом проценту (7–16%), што указује на то да треба завршити комплетну вакцинацију са три дозе.
3. Лажно позитиван *HBcAb*: Особе које не одговоре на бустер *HB* вакцинацију могу да имају лажно позитиван *HbcAb* тест или могу да имају оштећен имуни одговор. Препоручује се комплетна вакцинација.

Препоручује се такође да се особе тестирају на *HCV* и *HAV* те ако је индиковано, вакцинишу за хепатитис А вирус.

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

Алгоритам 1. Процјена терапијских индикација за *HBV* инфекцију код *HIV* позитивних особа



ⁱ = IJ/mL

Напомена: Код пацијената са значајном хроничном фиброзом јетре (F2 – F3), *HBV* лијечење се може разматрати чак и када је серумски *HBV*/ДНК испод 2000 IJ/mL, а јетрини ензими нису повишени.

Лијечење *HBV/HIV* коинфекције

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

Потребно је лијечити обје инфекције. Смјернице ажуриране 2015. године препоручују да код *HIV/HBV* коинфекције треба истовремено третирати обје вирусне инфекције, и *HIV* и *HBV*, и примати АРТ који је ефикасан против оба вируса како би се смањио ризик од резистенције.

Препоруке за лијечење *HBV/HIV* коинфициране особе заснивају се на смјерницама СЗО из 2013., те консолидованим смјерницама о употреби АРВ лијекова за лијечење и превенцију *HIV* инфекције, који су ажуриране 2015. године.

Код особа са *HIV/HBV* коинфекцијом треба примијенити пуни АРТ, али у лијечењу се морају примијенити најмање два лијека која дјелују и на *HBV*.

Лијекови који имају потенцијал да дјелују на оба вируса су *FTC* *3TC* и *TDF*.

Тенофовир је темељ препорученог лијечења. Третман треба да садржи тенофовир/ламивудин, емтрицитабин/тенофовир или (под условом да нема контраиндикација за тенофовир), заједно с трећим лијеком, ефавиренцом, како би се спријечио избор *HIV* резистентних мутаната. Тенофовир је доступан заједно формулисан с ламивудином или емтрицитабином и ефавиренцом. Ова стратегија лијечења је постигла високе стопе *HBV* ДНК сузбијања (90%), *HBeAg* губитка (46%) и *HBsAg* губитка (12%) код *HbeAg* позитивних болесника након пет година лијечења, без доказа о резистенцији. Смањена је прогресија у цирозу, без значајне разлике у одговору на оне са или без *HIV* коинфекције. До данас, није описан случај вирусне резистенције на тенофовир *in vivo*. Иако је ризик од развоја цирозе занемарљив код *HBV/HIV* коинфицираних особа на дугорочној терапији тенофовира с емтрицитабином или ламивудином, ризик од *HCC* и даље постоји, али је низак.

За особе код којих се тенофовир не може давати услед реналне инсуфицијенције или неке друге нетолеранције може се примијенити Ентекавир (као друга линија режима) уз прилагођавање дозе реналној функцији, мада је његово дејство на *HIV* слабије.

Табела 1: Препоруке за прву линију АРТ режимима за одрасле, адолесценте, труднице и дојиље и дјецу, укључујући и особе с *HBV/HIV* коинфекцијом

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

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

^a *ABC* или појачани *PI* (*ATV/r*, *DRV/r*, *LPV/r*) се могу користити у посебним околностима.

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

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

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

Уз све раније наведено, повишење вриједности трансаминаза може да буде и знак сероконверзије *HbeAg*, те прије прекидања ових лијекова треба неизоставно процијенити стање *HbeAg*.

Све *HIV* позитивне особе које су *HbsAg* или *HbsAb* негативне, или немају окултну виремију, требале би се обавезно вакцинисати.

Праћење обојелог

Честе контроле су неопходне код *HBV/HIV* коинфекције. За обојеле које су на АРВ режиму са *PI*, или *NNRTI*, а то су практично сви, потребно је пратити нивое серумских аминотрансфераза сваки мјесец прва три мјесеца терапије, а потом свака три мјесеца да би открили хепатотоксичност везану за лијекове. Број *CD4* ћелија треба пратити сваких 3–6 мјесеци, а ниво *HIV* ДНК у плазми сваких 6–12 мјесеци.

7.1. Хепатитис Ц вирус и *HIV*

Према подацима СЗО, данас у свијету живи око 180 милиона особа које су хронични носиоци *HCV*-а. Ова инфекција спада – као и *HIV* – у крвљу преносива обољења и сматра се да је то доминирајући начин трансмисије. С обзиром да се овај начин преношења инфекције веже и за *PWID*, постаје јасно зашто је коинфекција изазвана са ова два узрочника тако честа. Ако посматрамо европски регион, преваленца *HCV* инфекције међу особама које живе са *HIV*-ом је у просјеку 40%, али у урбаним срединама досеже и 50–90%. У БиХ, у популацији *PWID* на жалост и даље је у високом проценту присутна пракса дијељења прибора за инјектирање. Број особа код којих је идентификован овај пут преношења *HIV*-а показује тенденцију опадања са 14 на 8% у БиХ, али је и даље присутна висока преваленца *HCV*-а. Посљедња истраживања ризичних понашања међу *PWID*, које је спровео УНИЦЕФ, показују преваленцу *HCV* инфекције унутар ове популације у урбаним срединама која се креће од 19% до 46%. Ово је забрињавајући податак ако узмемо у обзир чињеницу да су студије дуготрајног праћења особа са хроничним хепатитисом Ц показале да се код 2–20% развија цироза јетре унутар 20 година. Овај проценат се још увећава уколико је удружен са другим факторима ризика као што су алкохолизам или *HIV* инфекција или убризгавање дрога, а увећава се и са старошћу особе. У метаанализама се показало да се у случају коинфекције са *HIV*-ом овај ризик развијања цирозе утростручава, а даље расте обрнуто пропорционално броју *CD4* ћелија. Узимајући у обзир раније поменути чињеницу да већина АРВ има и хепатотоксично дејство, то додатно усложњава лијечење *HIV* инфекције и доприноси слабијим ефектима ових лијекова. Прогноза за ову коинфекцију је знатно лошија у односу на све друге и повезана је са већом смртношћу и ризиком напредовања *HCV* оштећења јетре код особа које су *HIV* позитивне. Слично као и за *HBV*, особе које живе са *HIV*-ом имају повећану смртност и бржи ток прогресије *HCV* обољења јетре, али какав је утицај *HCV*, и да ли га има, на *HIV* инфекцију још није утврђено.

Велика опсервацијска кохортна студија о токсичности специфичних АРТ режима није показала знатне разлике, мада се увијек мора водити рачуна о интеракцијама. Тако нпр. рибавирин има важне фармаколошке интеракције са *ABC*, *AZT*, *ATV*, *d4T* и *ddl* који повећавају токсичност ако се користе истовремено. Многе друге студије су показале да је одрживи вирусолошки одговор на *HCV* терапију знатно нижи ако је особа коинфицирана вирусом *HIV* него ако се ради о моноинфекцији *HCV*-ом.

Процјена стања

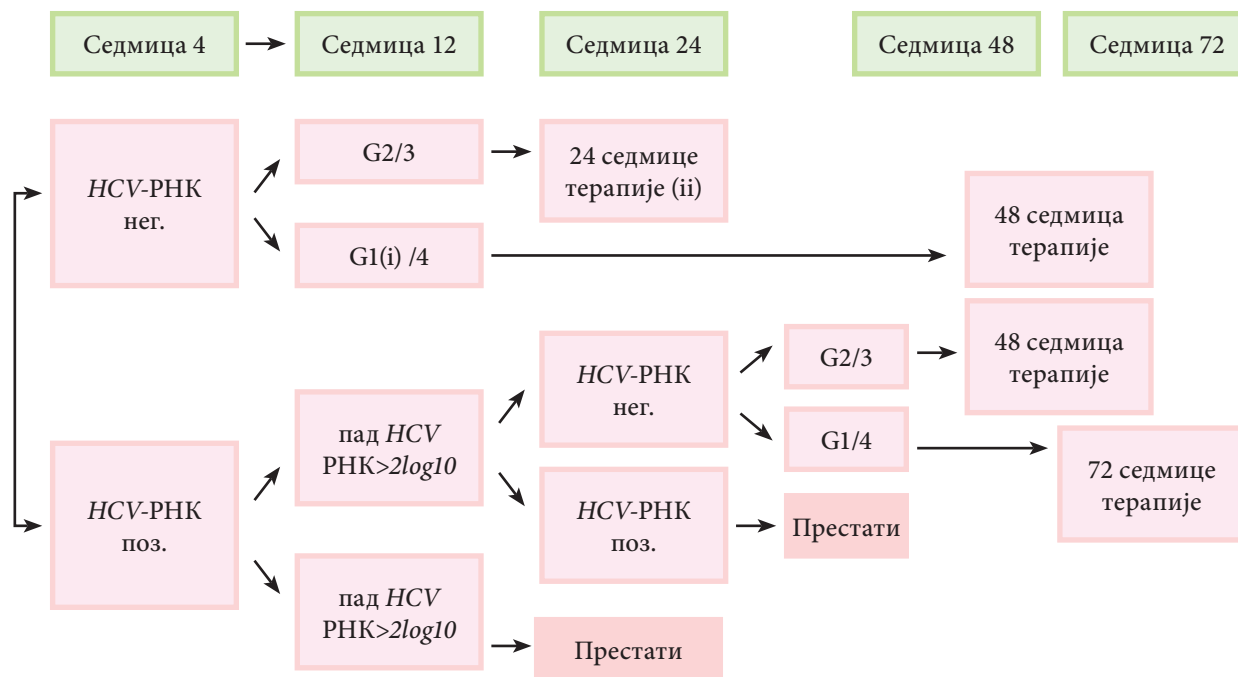
Свим особама које живе са *HIV*-ом треба направити тест на присуство *HCV*-а. Ако је тест негативан, треба га понављати барем једном годишње. Особама које су серопозитивне на *HCV* треба обавезно урадити *HCV* РНК квалитативно и квантитативно да би се утврдило постојање акутне инфекције.

Сваком обољелом од *HCV/HIV* коинфекције треба слично *HBV/HIV* коинфекцији савјетовати хигијенско-дијететски режим (некоришћење алкохола, дијета, мировање, процјена маркера *HBV*, те по потреби савјетовати и провести имунизацију на хепатитис А и Б). Лијечење *HCV* инфекције, без обзира да ли се ради о самосталном обољењу или коинфекцији са *HIV*-ом, према строго утврђеним критеријумима је доступно у БиХ. Наравно, мора се спровести комплетна процјена стања *HCV* инфекције. Поред комплетног прегледа и процјена свих лабораторијских параметара, а нарочито процјене *PCR* методом *HCV* РНК, такође треба урадити и генотипизацију. Ово је важно не само ради терапије, него и ради евентуалног лијечења. Често је неопходна биопсија јетре да би се утврдило постојање *bridging* некрозе или порталне фиброзе.

Лијечење *HCV/HIV* коинфекције

Све водиље препоручују за лијечење хепатитиса Ц комбиновано лијечење пегинтерфероном (пегилирани интерферон алфа 2а или алфа 2б) и рибавирином. Код пацијената који нису инфицирани *HIV*-ом неке студије су показале да код хепатитиса Ц генотипа 1, ако се овој терапији дода *HCV NS3/4A* протеазе инхибитор боцепревир или телапревир, они сигнификантно повећавају проценат одрживог вирусолошког одговора (SVR).

Алгоритам 2. Предложено оптимално трајање двојне терапије за HCV код пацијената са коинфекцијом HIV/HCV који нису подесни за тројну терапију укључујући директно дјеловање APB на HCV



ⁱ = IU/mL

- (i) У случају да DAA (Direct acting antiviral combination therapy) терапија није доступна или не постоји велика шанса за излечење чак и са двојном терапијом (повољни IL 28B вирусни, ниска виремија HCV и фиброза јетре која не напредује)
- (ii) Напомена: Код пацијената са ниском иницијалном вирусном репликацијом <600.000 iU/mL минималним степеном фиброзе јетре

Према препорукама водича ЕАСЛ из 2015.г., у 2015. години и убудуће, пацијенти без или са историјом претходне терапије који имају компензовану и декомпензовану болест јетре имаће користи од широког избора комбинација лијекова. Индикације ће зависити од HCV генотипа/подтипа, озбиљности болести јетре, и/или резултата претходне терапије. Упркос цијенама ових опција, режими који не садрже IFN су најбоље опције које су доступне, и то због њихове виролошке ефикасности, једноставности употребе и подношљивости. Индикације су исте за HCV моноинфициране и HIV коинфициране пацијенте. Међутим, измјене по питању лијечења или прилагођавања дозе могу бити потребне за пацијенте коинфициране HIV-ом због интеракција лијек-лијек.

Табела 2: Интеракције лијек–лијек између HCV DAA и HIV антиретровирала

		SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
Inhibitori nukleozidne reverzne transkriptaze	Abakavir	*	*	*	*	*
	Didanosin	*	*	*	*	*
	Emtricitabin	*	*	*	*	*
	Lamivudin	*	*	*	*	*
	Stavudin	*	*	*	*	*
	Tenofovir	*	*	*	*	*
	Zidovudin	*	*	*	*	*
Inhibitori nenukleozidne reverzne transkriptaze	Efavirenz	*	*	*	*	*
	Etravirin	*	*	*	*	*
	Nevirapin	*	*	*	*	*
	Rilpivirin	*	*	*	*	*
Inhibitori proteaze	Atazanavir; atazanavir/ ritonavir	*	*	*	*	*
	Darunavir/ritonavir; darunavir/kobicistat	*	*	*	*	*
	Fosamprenavir	*	*	*	*	*
	Lopinavir	*	*	*	*	*
	Sakvinavir	*	*	*	*	*
Unos/inhibitori integraze	Dolutegravir	*	*	*	*	*
	Elvitegravir/kobicistat	*	*	*	*	*
	Maravirok	*	*	*	*	*
	Raltegravir	*	*	*	*	*

SIM, симепревир; DCV, даклатасвир; SOF, софосбувир; SOF/LDV, софосбувир плус ледипасвир; 3D, ритонавиром ојачани паритапревир, плус омбитасвир и дасабувир.

* Познато или очекивано повећање концентрације тенофовира са ојачаним режимима те са ефавиренцом и рилпивирином.

Легенда боја. Зелено: Не очекује се клинички сигнификантна интеракција. Боја ћилибара: Потенцијална интеракција која може да захтијева прилагођавање дозе, промијењено темпирање примјене или додатни надзор. Црвено: Ове лијекове не треба заједно примјењивати.

У зависности од функције јетре, дозе неких лијекова је можда потребно промијенити. Потребно је погледати упутство о лијеку за појединачне лијекове како бисмо сазнали дозирање.

- Символ (зелено, боја ћилибара, црвено) коришћен за рангирање клиничког значаја интеракције лијека је базиран на www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool).
- Употреба режима заснованих на кобицистату, ефавиренца, етравирина, невирапина, ритонавира те било којег инхибитора HIV протеазе, ојачаног ритонавиром или не, није препоручљива за пацијенте инфициране HIV-ом који примају симепревир.
- Дневна доза даклатасвира се треба прилагодити на 30 mg дневно за пацијенте инфициране HIV-ом који примају атазанавир/ритонавир и на 90 mg дневно за оне који примају ефавиренц.
- Није пријављена ниједна интеракција лијек–лијек између софосбувира и APB лијекова.

- Фиксна комбинација софосбувира и ледипасвира се може користити са свим антиретровирусима. Међутим, овај режим не треба користити са комбинацијом тенофовира/емтрицитабина са атазанавиром/ритонавиром, дарунавиром/ритонавиром, лопинавиром/ритонавиром или елвитегравиrom/кобицистатом кад је год могуће, или се пак треба опрезно користити и уз чести ренални надзор.
- Комбинација ритонавиром ојачаног паритапревира, омбитасвира и дасабувира се не треба користити са ефавиренцом, етравирином или невирапином, док се рилпивирин треба опрезно користити уз понављани ЕКГ надзор. Атазанавир и дарунавир се требају узимати без ритонавира, а остали инхибитори протеазе су контраиндиковани са овом комбинацијом. Елвитегравиr/кобицистат не треба користити са овим режимом због ефекта додатног појачавања.

Табела 3: Препоруке за лијечење пацијената моноинфицираних HCV-ом или са HCV/HIV коинфекцијом који имају хронични хепатитис Ц без цирозе, укључујући пацијенте без историје о претходној терапији и пацијенте којима је лијечење базирано на PegIFN-α и рибавирину (RBV) било безуспјешно

Pacijenti	PegIFN-α, RBV i sofosbuvir	PegIFN-α, RBV i simeprevir	Sofosbuvir i RBV	Sofosbuvir i ledipasvir	Ritonavirom ojačani paritaprevir, ombitasvir i dasabuvir	Ritonavirom ojačani paritaprevir i ombitasvir	Sofosbuvir i simeprevir	Sofosbuvir i daklatasvir
Genotip 1a	12 sedmica	12 sedmica (pacijenti bez prethodne terapije ili sa relapsom) ili 24 sedmice (parcijalni ili nulti responderi)	Ne	8-12 sedmica, bez RBV	12 sedmica sa RBV	Ne	12 sedmica bez RBV	12 sedmica bez RBV
Genotip 1b					12 sedmica bez RBV			
Genotip 2	12 sedmica	Ne	12 sedmica	Ne	Ne	Ne	Ne	12 sedmica bez RBV
Genotip 3	12 sedmica	Ne	24 sedmice	Ne	Ne	Ne	Ne	12 sedmica bez RBV
Genotip 4	12 sedmica	12 sedmica (pacijenti bez prethodne terapije ili sa relapsom) ili 24 sedmice (parcijalni ili nulti responderi)	Ne	12 sedmica bez RBV	Ne	12 sedmica sa RBV	12 sedmica bez RBV	12 sedmica bez RBV
Genotip 5 ili 6	12 sedmica	Ne	Ne	12 sedmica bez RBV	Ne	Ne	Ne	12 sedmica bez RBV

Табела 4: Препоруке за лијечење пацијената моноинфицираних HCV-ом или са HCV/HIV коинфекцијом који имају хронични хепатитис Ц са компензованом цирозом (Child-Pugh A), укључујући пацијенте без претходне изложености терапији и пацијенте којима је лијечење базирано на PegIFN-α и рибавирину (RBV) било безуспјешно

Pacijenti	PegIFN-α, RBV i sofosbuvir	PegIFN-α, RBV i simeprevir	Sofosbuvir i RBV	Sofosbuvir i ledipasvir	Ritonavirom ojačani paritaprevir, ombitasvir i dasabuvir	Ritonavirom ojačani paritaprevir i ombitasvir	Sofosbuvir i simeprevir	Sofosbuvir i daklatasvir
Genotip 1a	12 sedmica	12 sedmica (pacijenti bez prethodne terapije ili sa relapsom) ili 24 sedmice (parcijalni ili nulti responderi)	Ne	12 sedmica sa RBV, ili 24 sedmice bez RBV, ili 24 sedmice sa RBV ako ima negativnih predskazatelja odgovora	24 sedmica sa RBV	Ne	12 sedmica sa RBV, ili 24 sedmice bez RBV	12 sedmica sa RBV, ili 24 sedmice bez RBV
Genotip 1b					12 sedmica sa RBV			
Genotip 2	12 sedmica	Ne	16-20 sedmica	Ne	Ne	Ne	Ne	12 sedmica bez RBV
Genotip 3	12 sedmica	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	24 sedmica sa RBV
Genotip 4	12 sedmica	12 sedmica ((pacijenti bez prethodne terapije ili sa relapsom) ili 24 sedmice (parcijalni ili nulti responderi)	Ne	12 sedmica sa RBV, ili 24 sedmice bez RBV, ili 24 sedmice sa RBV ako ima negativnih predskazatelja odgovora	Ne	12 sedmica sa RBV	12 sedmica sa RBV, ili 24 sedmice bez RBV	12 sedmica sa RBV, ili 24 sedmice bez RBV
Genotip 5 ili 6	12 sedmica	Ne	Ne	12 sedmica sa RBV, ili 24 sedmice bez RBV, ili 24 sedmice sa RBV ako ima negativnih predskazatelja odgovora	Ne	Ne	Ne	12 sedmica sa RBV, ili 24 sedmice bez RBV

Табела 5: Препоруке лијечења за поновно лијечење *HCV* моноинфицираних или *HCV/HIV* коинфицираних пацијената са хроничним хепатитисом Ц који нису успјели да постигну SVR претходном антивиралном терапијом која је садржавала један или неколико DAA RBV: рибавирин

Neuspješno liječenje	Genotip	Sofosbuvir i ledipasvir	Ritonavirom ojačani paritaprevir, ombitasvir i dasabuvir	Ritonavirom ojačani paritaprevir i ombitasvir	Sofosbuvir i simeprevir	Sofosbuvir i daklatasvir
PegIFN- α , RBV i ili telaprevir ili boceprevir	Genotip 1	12 sedmica sa RBV	Ne	Ne	Ne	12 sedmica sa RBV
Sofosbuvir sam, u kombinaciji sa RBV ili u kombinaciji sa PegIFN- α i RBV	Genotip 1	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV ako ima F3 ili cirozu	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV ako ima F3 ili cirozu	Ne	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV ako ima F3 ili cirozu	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV ako ima F3 ili cirozu
	Genotip 2 ili 3	Ne	Ne	Ne	Ne	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV ako ima F3 ili cirozu
	Genotip 4	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV ako ima F3 ili cirozu	Ne	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV ako ima F3 ili cirozu	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV ako ima F3 ili cirozu	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV ako ima F3 ili cirozu
	Genotip 5 ili 6	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV ako ima F3 ili cirozu	Ne	Ne	Ne	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV ako ima F3 ili cirozu
PegIFN- α , RBV i simeprevir	Genotip 1 ili 4	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV ako ima F3 ili cirozu	Ne	Ne	Ne	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV ako ima F3 ili cirozu
	Genotip 1	Ne	Ne	Ne	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV ako ima F3 ili cirozu	Ne
	Genotip 2 ili 3	Ne	Ne	Ne	Ne	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV

PegIFN- α , RBV i daklatasvir						ako ima F3 ili cirozu
	Genotip 4	Ne	Ne	Ne	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV ako ima F3 ili cirozu	Ne
	Genotip 5 ili 6	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV ako ima F3 ili cirozu	Ne	Ne	Ne	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV ako ima F3 ili cirozu
Sofosbuvir i simeprevir	Genotip 1 ili 4	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV ako ima F3 ili cirozu	Ne	Ne	Ne	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV ako ima F3 ili cirozu
Sofosbuvir daklatasvir ili Sofosbuvir ledipasvir	Genotip 1	Ne	Ne	Ne	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV ako ima F3 ili cirozu	Ne
	Genotip 2 ili 3	Ne	Ne	Ne	Ne	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV ako ima F3 ili cirozu
	Genotip 4	Ne	Ne	Ne	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV ako ima F3 ili cirozu	Ne
	Genotip 5 ili 6	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV ako ima F3 ili cirozu	Ne	Ne	Ne	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV ako ima F3 ili cirozu
Ritonavirom ojačani paritaprevir i ombitasvir	Genotip 1	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV ako ima F3 ili cirozu	Ne	Ne	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV ako ima F3 ili cirozu	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV ako ima F3 ili cirozu
Ritonavirom ojačani paritaprevir i ombitasvir	Genotip 4	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV ako ima F3 ili cirozu	Ne	Ne	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV ako ima F3 ili cirozu	12 sedmica sa RBV ili 24 sedmice sa RBV ako ima F3 ili cirozu

За већину *HIV/HCV* коинфицираних пацијената, укључујући и оне са цирозом користи АРТ-а превазилазе забринутост због оштећења јетре изазваног лијековима, те би увођење АРТ-а требало размотрити код свих *HIV/HCV* коинфицираних без обзира на број *CD4*. Могу се, истина, лијечити истовремено оба обољења, али се то не препоручује због веће количине лијекова те тиме слабије адхеренције, повећане хепатотоксичности те јаче интеракције лијекова. Клинички експерименти код обољелих са *HCV/HIV* коинфекцијом у којима се користио пегилирани интерферон алфа 2а или алфа 2б скупа са рибавирином у току 48 седмица показали су задовољавајући вирусолошки одговор, који је зависио од генотипа вируса.

Почетна комбинација АРВ је иста као и код особа које живе са *HIV*-ом без коинфекције, али се морају узети у обзир интеракције лијекова и преклапање токсичности, што треба да води доктора у избору или модификацији лијечења.

ДХХС водич из 2012. препоручује следеће:

- Све особе које живе са *HIV*-ом требало би испитати и на присуство *HCV*, најбоље прије почетка лијечења.
- АРТ може да успори прогресију обољења јетре заштитом или обновом имуне функције и смањи имуну активацију и упалу повезану са *HIV* инфекцијом. За већину *HIV/HCV* коинфицираних пацијената, укључујући и оне са цирозом користи АРТ-а превазилазе забринутост због оштећења јетре изазваног лијековима (енг. DILI, drug-induced liver injury) те би АРТ требао бити размотрен код свих *HIV/HCV* коинфицираних без обзира на број *CD4* (**умјерена јачина препоруке на основу препоруке из добро дизајнираних нерандомизованих експеримената или опсервацијских кохортних студија са дуготрајним клиничким исходима**).

Комбиновано лијечење *HIV*-а и *HCV*-а може се компликовати додатно великом количином лијекова које треба узимати, интеракцијом лијекова те повећањем токсичности. Мада би лијечење требало подузети код већине *HCV/HIV* коинфицираних без обзира на број *CD4* ћелија, код АРТ-*naive* пацијената са бројем *CD4* већим од $500/mm^3$, доктор може да размотри одлагање АРТ-а док се не заврши лијечење *HCV*-а.

Код пацијената са нижим бројем *CD4* (нпр. испод $200/mm^3$) може бити предност да се започне АРТ, а одложи лијечење *HCV*-а док се не повећа број *CD4* у току АРТ-а.

Табела 6: Тренутно одобрени лијекови за лијечење хроничне *HCV* инфекције у БиХ

Производ	Представљање	Дозирање
PegIFN-α2a	Раствор за инјекцију који садржи 180, 135 или 90 μg PegIFN-α2a	Једном седмично субкутаном инјекцијом од 180 μg (или мање ако је потребно смањење дозе)
PegIFN-α2b	Раствор за инјекцију који садржи 50 μg по 0,5 mL PegIFN-α2a	Једном седмично субкутаном инјекцијом од 1,5 μg/kg (или мање ако је потребно смањење дозе)
Рибавирин	Капсуле које садрже по 200 mg рибавирина	Двије капсуле ујутру и три капсуле навече ако је тјелесна тежина <75 kg или Три капсуле ујутру и три капсуле навече

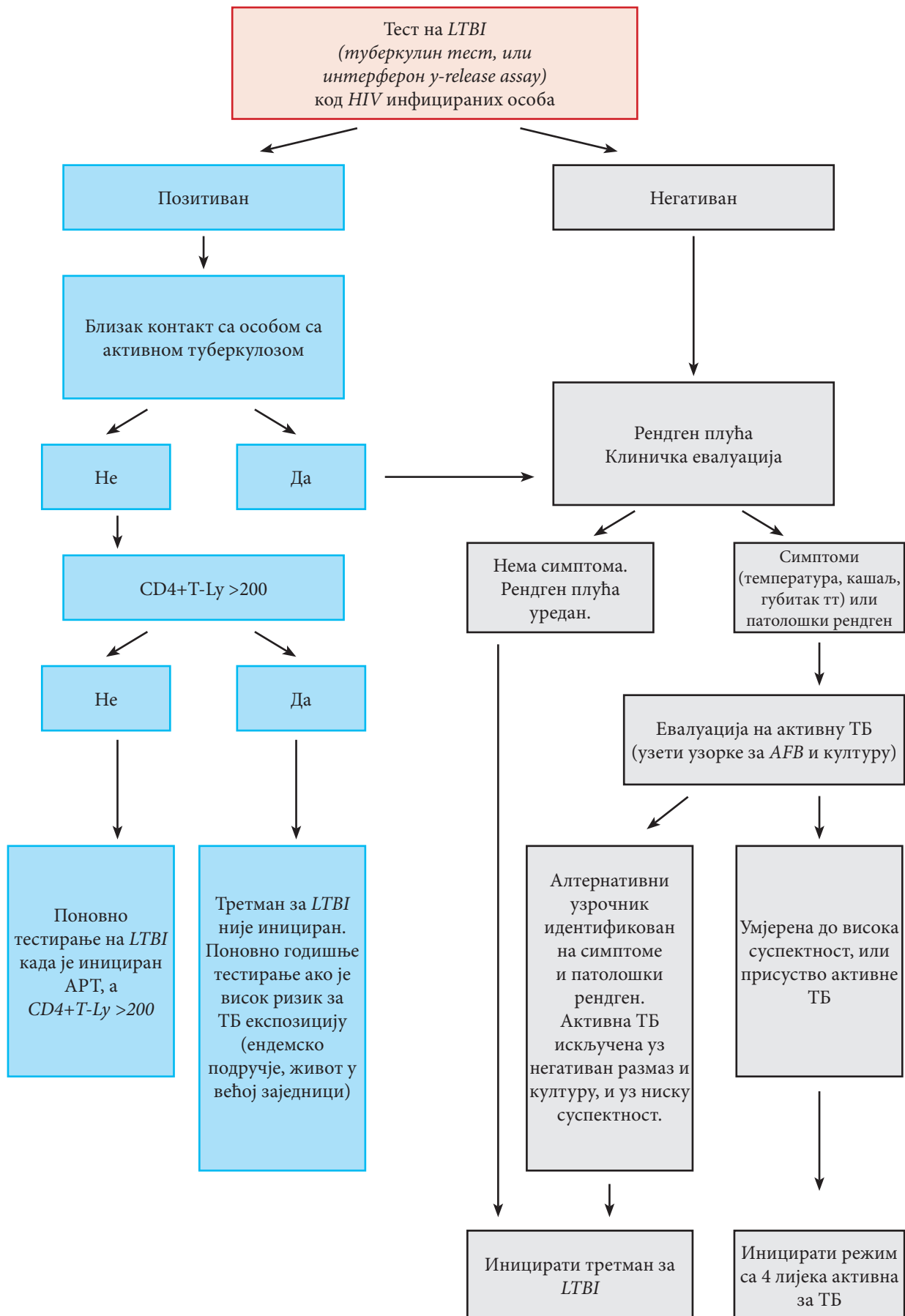
Лијечење акутног хепатитиса Ц

Већина пацијената са акутним хепатитисом Ц је асимптоматична, али висока стопа хроничности се очекује без лијечења (50–90%). Пацијенти са акутним хепатитисом Ц се требају размотрити за антивиралну терапију како би се спријечила прогресија у хронични хепатитис Ц. Високе SVR стопе (>90%) су пријављене са монотерапијом *PegIFN-α*, без обзира на *HCV* генотип. Ниже SVR стопе су пријављене с овим режимом за пацијенте са *HIV* коинфекцијом. Терапија комбинацијом са рибавирином не повећава стопе SVR код *HCV* моноинфицираних пацијената, али се разматрала током лијечења за пацијенте са спорим одговором, *HIV* коинфекцијом и осталим негативним предсказатељима одговора на лијечење.

7.2. Туберкулоза и *HIV*

Туберкулоза (ТБ) и *HIV* сваки за себе, али и скупа, представљају озбиљне јавноздравствене проблеме. Садашња стопа инциденце ТБ у БиХ је 49/100.000 становника и међу вишим је унутар европског региона (TB Global Report 2012, за 2011.). Такође, код *HIV* инфицираних на подручју БиХ, ТБ представља најчешћу коинфекцију. *HIV* инфекција може да знатно утиче на прогресију ТБ и доведе такође до преласка из латентног у облик активне ТБ. Позната је, наиме, чињеница да ако нека особа има латентни облик ТБ (LTBI), онда је ризик да оболи од активног облика до краја живота 5–10%. Слика је знатно измијењена ако се ради о коинфекцији *HIV*-ом, јер у том случају ризик да ТБ пређе из латентног у активни облик у току само **једне године** јесте 10%. Наравно, како *HIV* утиче на прогресију ТБ, дешава се и обротно, да ТБ може да доведе до брже прогресије *HIV*-а, повећања *viral load*а и др.

ШЕМА ЗА ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ ТУБЕРКУЛОЗЕ



СЗО је прокламовао стратегију “Три ‘И’ “ за контролу ТБ:

1. Исониазид превенција (IPT) гдје је индикована,
2. Јачање напора у циљу откривања активне ТБ (енг. intensified case finding – ICF),
3. Контрола ТБ инфекције (IC).

Три “И” би требали са будући дио *HIV* неге и лијечења у циљу јачања АРТ-а.

Оно што је важно нагласити одмах на почетку је да се лијечење активне ТБ спроводи на истим принципима без обзира да ли се ради о коинфекцији са *HIV*-ом или не.

Друга неспорна чињеница је да се код свих обољелих од активне ТБ, а који су уз то инфицирани *HIV*-ом, лијечење ТБ спроводи обавезно по принципима директно контролисаног краткотрајног лијечења (DOTS). DOTS се препоручује за цијело вријеме лијечења ТБ, а најмање у почетној фази. Кључно питање које је стално присутно у бројним расправама је када је оптимално вријеме за укључивање АРВ терапије код обољелих од ТБ са *HIV* коинфекцијом. На жалост, одговор остаје као и раније да то није познато.

Препоруке су да се лијечење *HIV* инфекције одложи ако је то икако могуће за 2–8 седмица од почетка лијечења ТБ. Неки аутори вријеме одлагања одређују у односу на број *CD4* ћелија/ mm^3 . Одлагање је пожељно јер у првом реду смањује ризик настанка ИРИС-а, а са друге стране олакшава лијечење и адхеренцију обољелог, избегава интеракције АРВ лијекова и антитуберкулотика те избегава појачану токсичност лијекова, укључујући хепатотоксичност и неуропатије које карактеришу обје групе.

Процјена стања

Сваку *HIV*-ом инфицирану особу треба обавезно испитати на ТБ, чак и ако немамо јасне анамнестичке податке (контакт са ТБ инфицираним, респираторна симптоматологија и сл.). Важно је установити ако је особа инфицирана са *Mycobacterium tuberculosis* да ли се ради о активној или латентној ТБ. Код ТБ/*HIV* коинфекције поново се етаблира туберкулински кожни тест (ТКТ), или уколико постоји могућност, треба урадити *interferon gamma release assay* (IGRA). Ако се открије да особа има латентну ТБ (која није раније лијечена, а испитивањем се утврди да се не ради о активној ТБ), коју можемо дефинисати тако да је ТКТ ≥ 5 mm индурације или постоји позитивна реакција у IGRA тесту, треба почети давати изониазид у току 6 мјесеци (дужина трајања хемофилактиксе је 6 мјесеци).

Реституција имуног система услед АРВ терапије може да измијени слику, тј. може да буде праћена конверзијом из негативног у позитивни туберкулински кожни тест, а исто тако и ако се ради о IGRA-и. Препоручује се да се након процјене степена опоравка имуног система под АРТ-ом понови тест (ТКТ или IGRA, ако су претходно били негативни). Најлакши начин провјере овог опоравка је праћење броја *CD4* ћелија и када број *CD4* ћелија порасте изнад 200/ mm^3 , треба поновити тест ако је претходно био негативан.

Могуће опције

Још једном је важно нагласити чињеницу да се лијечење активне ТБ спроводи на истим принципима без обзира да ли је особа *HIV* позитивна или негативна.

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

Ако особа није на АРВ лијечењу, треба што прије започети лијечење ТБ, а АРВ терапију одгодити ако је могуће за најмање 2–8 седмица (уколико је број $CD4$ ћелија $>350/mm^3$, пажљиво пратити кретање овог параметра и ако је могуће завршити лијечење ТБ, па тек потом започети давање АРВ лијекова). Уколико се ради о *HIV* инфицираној особи са активном ТБ која није била никада под АРВ режимом, неки аутори се руководе бројем $CD4$ ћелија по сљедећој шеми (ДХСС водич 2012):

$CD4 < 50/mm^3$: Започињу са АРВ лијечењем за 2 седмице након почетка лијечења ТБ.

$CD4 50–200/mm^3$: Започињу АРТ након 2–4 седмице.

Ако пацијенти немају изражене озбиљне клиничке симптоме, а имају $CD4 > 50/mm^3$, АРТ се може одложити иза 2–4 седмице од почетка лијечења ТБ, али би требало почети АРТ унутар 8–12 седмица од почетка лијечења ТБ.

$CD4 > 350/mm^3$: Започињу АРТ након 8–24 седмице или након завршетка лијечења ТБ, опет према процјени клиничара.

Или по шети ЕАЦС смјерница вер. 6.1 од новембра 2012:

Табела 7: Вријеме почетка лијечења у односу на број $CD4$ ћелија

Број $CD4/\mu L$	Када започети АРТ
<100	Што раније, а идеално унутар 2 седмице ⁽ⁱ⁾
100–350	Што раније, али је могуће сачекати да се заврше прва два мјесеца <i>ATL</i> , посебно ако постоје потешкоће са интеракцијама лијекова, адхеренције и токсичности
>350	По одлуци ординирајућег љекара

⁽ⁱ⁾ Будите свјесни да се ИРИС може појавити код пацијената због иницирања АРТ-а, чији је ниво $CD4$ ћелија низак на почетку лијечења. Лијечење ИРИС-а кортикостреоидима се разматра као опција у неким случајевима.

Све *HIV*-ом инфициране труднице са активном ТБ требале би да започну АРТ што је раније могуће, не само због здравља мајке него и спречавања преношења *HIV*-а са мајке на дијете (**јака препорука, али базирана само на мишљењу стручњака**).

Код *HIV* инфицираних особа са документованом *multi-drug* резистенцијом (MDR) или екстензивном *drug* резистенцијом (XDR), АРТ би требао почети 2–4 седмице од утврђивања ТБ резистентне на лијекове и започињања друге линије лијечења ТБ.

Успркос фармакокинетским интеракцијама, Рифамицин (Рифампин или Рифабутин) треба да буде саставни дио лијечења активне ТБ код пацијената који су на АРТ-у, а дозирање треба прилагодити ако је потребно.

Рифабутин је преферирани рифамицин ако је пацијент на АРТ режиму са *PI*.

Истовремена примјена *PI* и Рифамина се не препоручује.

Рифапентин се не препоручује за лијечење латентне или активне ТБ код пацијената који су на АРТ-у, јер нема довољно података из релевантних клиничких студија о садејству са АРВ лијековима.

Ефавиренц је преферирани *NNRTI* код пацијената који започињу са АРТ-ом док су на антитуберкулозном лијечењу.

Преферирани режим АРТ код АРТ наивних пацијената је:

TDF/FTC/EFV

Доза *EFV* се може прилагодити, ако је то потребно.

Алтернативни режим:

TDF/FTC/PI/r

Ако се користе инхибитори протеазе бустирани ритонавиром, треба користити рифабутин умјесто рифампицина.

ИРИС се може појавити након започињања АРТ-а, па се у том случају лијечење ТБ и АРТ не прекидају него се истовремено третира ИРИС (**јака препорука, слаб ниво доказа – експертно мишљење**)

Активна ТБ се лијечи према стандардним водилама, тј. краткотрајним режимом који се састоји из давања Рифампина (RIF) или Рифабутина (RFB) са Исониазидом (INH), Пиразинамидом (PZA) и Етамбутолом (EBM) који се дају у току два мјесеца, а потом наставља Исониазид са рифамицинима (Рифампин или сл.) још 4–7 мјесеци. Ако *HIV* инфицирана особа има број *CD4* ћелија мањи од 100/*mm*³ препоручује се – без обзира на све – најмање три седмице лијечења рифамицином (ако се даје краће, изазива у високом проценту резистенцију на рифамицин) Упркос нежељеним интеракцијама лијекова, рифамицин треба свакако укључити у терапију активне ТБ код *HIV* инфицираних особа, уз прилагођавање дозе ако је потребно.

DOTS је **обавезан** у лијечењу активне ТБ код *HIV* инфицираних особа.

На шта треба обратити пажњу?

Лијечење активне ТБ код *HIV* инфицираних особа укључује рифамицин најмање три пута седмично ако је број *CD4* <100/*mm*³, односно најмање два пута седмично ако је изнад 100/*mm*³. Гдје год је то могуће, односно гдје је расположив, препоручује се рифабутин као лијек избора међу рифамицинима.

Рифапентин који се даје једном седмично не препоручује се у лијечењу ТБ/*HIV* коинфекције.

Скоро сви АРВ лијекови могу да дјелују хепатотоксично. *INH*, *RIF* и *PZA* могу такође да узрокују лијековима изазвани хепатитис. Ово треба имати на уму, али су они без обзира на то незаобилазни у примјени, чак и ако постоје знаци обољења јетре или и уз примјену других хепатотоксичних лијекова. Наравно, брижљиво праћење лабораторијских параметара као што су серумске аминотрансферазе, билирубин или алкална фосфатаза такође је неопходно.

Још једна чињеница отежава положај клиничара у односу на лијечење активне ТБ као коинфекције са *HIV*-ом. Рифамицини, неопходни у лијечењу ТБ, представљају снажне индукторе јетриног цитохрома *P-450* и *UGT1A1* ензима. Подстицање ензима јетре доводи до смањења дејства протеаза инхибитора бустираних или не-*RTV*, што може да резултира њиховим неуспјехом у лијечењу *HIV* инфекције. Све отежава чињеница да и узимање *NNRTI* прве линије режима (*EFV* или *NVP*) уз рифамицин доводи до варирања њиховог нивоа у плазми и уопштено до смањења дејства *NNRTI*. Ипак, новији клинички подаци указују да се постижу задовољавајући имунолошки и вирусолошки одговори уз примјену стандардних доза *NNRTI* у комбинацији са рифамицинима (рифампин). Неки аутори чак препоручују повишење дозе *EFV* ако особа има преко 60 kg тјелесне тежине.

У сваком случају, лијечење коинфекције ТБ/*HIV* треба обавезно укључити клиничара са већим искуством у примјени АРВ терапије.

Код лијечења активне ТБ, у *HIV* инфицираних особа може да се појави са или без АРТ-а али у далеко већем проценту уз примјену АРТ-а, добро познати ИРИС. Овај синдром се испољава повишеном температуром, грозницом, увећањем лимфних чворова, појавом плућних инфилтрата или излива. ИРИС може да знатно допринесе појави веће смртности код *HIV* инфицираних на АРТ-у у току прве године лијечења. Много већа вјероватноћа за појаву ИРИС-а су број *CD4* ћелија мањи од 50/*mm*³, тежи облици ТБ и ако започнемо лијечење са АРВ лијековима мање од 30 дана од почетка лијечења ТБ. Зато се препоручује, када год је то могуће, одгодити почетак лијечења са АРТ за 2–8 седмица од почетка лијечења активне ТБ, јер то може да смањи учесталост појаве и тежину клиничке слике ИРИС-а.

Уколико се ИРИС ипак јави у блажој или средње тешкој форми, потребно је наставити и АРТ и лијечење ТБ уз додавање режиму нестероидних антиупалних лијекова. У тешким облицима ИРИС-а потребне су високе дозе кортикостероида (преднизон 1 mg/1 kg тјелесне тежине у току 1–4 седмице).

У сваком случају, лијечење ТБ/*HIV* коинфекције због своје комплексности захтијева уску сарадњу *HIV* и ТБ специјалиста, стручњака за клиничку фармакологију и других профила.

ЛИТЕРАТУРА

1. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013. These guidelines will be updated in 2015.
2. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection: World Health Organization; March 2015.
<http://www.who.int/topics/hepatitis/en/>
3. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection: World Health Organization; April 2015.
<http://www.who.int/topics/hepatitis/en/>
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015.
<http://www.easl.eu/>
5. **EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection [Journal of Hepatology 2012; 57: 167-185].**
<http://www.easl.eu/>
6. 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.
7. Barré-Sinoussi Françoise & Deeks Steven, *Towards an HIV Cure, Nature*, July 18, 2012, pp. 293–294.
8. DHHS Panel. Guidelines for Use Antiretrovirus Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescent. January 29, 2008.
9. 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/>
10. 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
11. 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/index.html>
12. 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>

АНЕКС: ИНТЕРАКЦИЈЕ АНТИРЕТРОВИРУСНИХ ЛИЈЕКОВА МЕЂУСОБНО И СА ДРУГИМ ЛИЈЕКОВИМА

ТАБЕЛА 1: ИНТЕРАКЦИЈЕ ИЗМЕЂУ АНТИРЕТРОВИРУСНИХ ЛИЈЕКОВА

	ИНХИБИТОРИ ПРОТЕАЗЕ										NNRTI					NRTI							ОСТАЛО				
	ATV	Cobi	DRV	FPV	IDL	LPV	NFV	RTV	SQV	TPV	DLV	EFV	ETV	NVP	RPV	ABC	ddI	FTC	3TC	d4T	TDF	ZDV	DTG	EVG/Cobi	MVC	RAL	
PI	Атазанавир	■	◆	◆	■	●	■	■	●	■	■	■	●	●	■	◆	■	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆	●	■	◆
	Кобиксигат	◆	■	◆	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	●	■	◆
	Дарунавир	◆	◆	■	■	■	■	■	●	■	■	■	◆	◆	◆	◆	■	■	◆	◆	■	■	◆	◆	●	■	◆
	Фосампренавир	■	●	■	■	◆	◆	■	■	■	■	■	●	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	■	●	■	◆
	Индинавир	●	●	■	◆	■	■	■	■	■	■	■	●	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	■	■	◆	■	●	■	◆
	Лопинавир	■	●	●	■	■	■	■	■	●	■	■	◆	■	◆	◆	■	■	◆	◆	■	■	◆	◆	●	■	◆
	Неффинавир	■	●	■	◆	■	■	■	■	■	■	■	●	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	●	■	◆
	Ритонавир	■	●	■	■	■	■	■	■	■	■	■	◆	■	■	◆	◆	■	◆	◆	■	■	◆	■	●	■	◆
	Саквинавир	●	●	●	■	●	■	■	■	●	■	■	◆	■	■	◆	◆	■	◆	◆	■	■	◆	■	●	■	◆
	Типранавир	■	●	■	●	■	●	■	■	●	■	■	◆	■	■	◆	◆	■	◆	◆	◆	■	■	◆	●	■	◆
NNRTI	Делагирдин	■	●	■	■	■	■	■	■	■	■	■	●	■	■	◆	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	■	●	■	◆
	Ефавиренз	■	●	■	■	■	■	■	■	◆	■	■	●	■	■	◆	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	■	●	■	◆
	Етравирин	●	●	◆	●	●	●	■	■	●	●	■	■	■	■	◆	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	■	●	■	◆
	Невиртапин	●	●	◆	■	■	■	■	■	◆	■	■	●	■	■	◆	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	■	●	■	◆
	Рилпивирин	■	◆	◆	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	◆	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	■	●	■	◆
NRTI	Абакавир	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◇	■	◇	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	●	■	◆
	Диданозин	■	◆	■	◆	■	■	■	■	■	■	■	◆	■	■	■	◆	■	◆	◆	■	■	◆	●	■	◆	
	Емтрицитабин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	●	■	◆
	Ламивудин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◇	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	●	■	◆
	Ставудин	◆	◆	◆	◇	◆	◆	◆	◆	◆	◇	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	●	■	◆
OAT	Тенофовир	■	◆	■	◆	■	◆	■	■	◆	◇	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆	■	◆	◆	●	■	◆
	Зидовудин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	●	■	◆
	Долутегравир	◆	◆	◆	■	■	◆	■	■	■	◆	■	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	●	■	◆	
	Елвитегравир/ Кобиксигат	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	◆
	Енфувиртид	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◇	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	●	■	◆
OAT	Маравирок	■	■	■	■	■	■	■	■	◆	■	■	■	■	■	◆	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	●	■	◆
	Ралтегравир	■	◆	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	□	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	●	■	◆

ИНДЕКС СИМБОЛА

- /○ – лијекове не би требало аплицирати истовремено
- /□ – потенцијална интеракција, потребан је мониторинг, измјена дозе лијекова или времена администрације
- ◆/◇ – нема клинички значајне интеракције

ATV – Атазанавир; *Cobi* – Кобицистат; *DRV* – Дарунавир; *DTG* – Долутегравир; *EVI/Cobi* – Елвитегравир/Кобицистат; *FPV* – Фосампренавир; *IDV* – Индинавир; *LPV* – Лопинавир; *FPV* – Нелфинавир; *RTV* – Ритонавир; *SQV* – Саквинавир; *TPV* – Типранавир; *DLV* – Делавирдин; *EFV* – Ефавиренц; *ETV* – Етравирин; *NVP* – Невирапин; *RPV* – Рилпивирин; *ABC* – Абакавир; *ddI* – didanozin; *FTC* – Емтрицитабин; *3TC* – Ламивудин; *d4T* – Ставудин; *TDF* – Тенофовир; *ZDV* – Зидовудин; *MVC* – Маравирук; *RAL* – Ралтегравир.

ТАБЕЛА 2: ИНТЕРАКЦИЈЕ ИНХИБИТОРА ПРОТЕАЗЕ СА ДРУГИМ ЛИЈЕКОВИМА

	ATV	Cobi	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV	TPV
АНАЛГЕТИЦИ										
Алфентанил	■	■	■	■	■	■	■	■	●	■
Аспирин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Бупренорфин	■	■	■	◆	■	◆	◆	■	■	■
Кодеин	■	■	■	■	■	■	◆	■	■	■
Диклофенак	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Фентанил	■	■	■	■	■	■	■	■	●	■
Ибупрофен	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Метадон	■	■	■	■	■	■	■	■	●	■
Морфин	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Напроксен	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Нимесулид	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Парацетамол	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Петидин	■	■	■	■	●	■	■	■	■	■
Пироксикам	◆	◆	◆	◆	●	◆	◆	●	◆	◆
Трамадол	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
АНТИАРИТМИЦИ										
Амиодарон	■	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Лидокаин	■	■	●	■	■	■	■	■	●	■
Мексилетин	■	■	■	■	■	■	◆	■	■	■
Пропафенон	●	■	■	●	●	■	■	●	●	●
Квинидин	●	●	●	●	●	■	●	●	●	●
АНТИБИОТИЦИ										
Амикацин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Амоксицилин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Азитромицин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ципрофлоксацин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Кларитромицин	■	■	■	◆	◆	■	◆	■	●	■
Клавуланска киселина	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Клиндамицин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Доксициклин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ертапенем	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Еритромицин	■	■	■	■	■	■	◆	■	●	■
Етамбутол	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Изониазид	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Меропенем	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Метронидазол	◆	◆	■	■	◆	■	◆	■	◆	■
Моксифлоксацин	■	◆	◆	◆	◆	■	■	◆	●	■
Офлоксацин	■	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	●	◆
Пеницилин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Пиразинамид	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Рифабутин	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Рифампицин	●	●	●	●	●	●	●	■	●	●
Стрептомицин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

	ATV	Cobi	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV	TPV
Тетрациклин	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Триметоприм/сулфаметоксазол	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
АНТИКОНВУЛЗИВИ										
Карбамазепин	■	●	■	■	■	■	●	■	■	■
Клоназепам	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Габапентин	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Ламотригин	■	♦	■	■	■	■	♦	■	■	■
Леветирацетам	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Оксакарбазепин	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Фенобарбитон	■	●	●	■	■	■	●	■	■	■
Фенитоин	■	●	●	■	■	■	■	■	■	■
Топирамат	♦	♦	♦	♦	■	♦	♦	♦	♦	♦
Валпроат	■	♦	■	■	■	■	■	■	■	■
АНТИДЕПРЕСИВИ										
Амитриптилин	■	■	■	■	■	■	♦	■	●	■
Кломипрамин	■	■	■	■	■	■	■	■	●	■
Дезипрамин	■	■	■	■	■	■	♦	■	■	■
Доксепин	■	■	■	■	■	■	■	■	●	■
Флуоксетин	■	■	■	■	■	■	♦	■	■	■
Литијум	■	♦	♦	♦	♦	■	♦	♦	●	♦
Мапротилин	■	■	■	■	■	■	♦	■	■	■
Нортриптилин	■	■	■	■	■	■	♦	■	●	■
Пароксетин	■	■	■	■	■	■	♦	■	■	■
Сертралин	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Тразодон	■	■	■	■	■	■	■	■	●	■
Венлафаксин	■	■	■	■	■	■	♦	■	■	■
АНТИДИЈАБЕТИЦИ										
Глибенкламид	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Гликлазид	■	♦	■	■	■	■	■	■	■	■
Глипизид	■	♦	■	■	■	■	■	■	■	■
Инсулин	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Метформин	♦	■	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
ФУНГИЦИДИ										
Амфотерицин Б	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Флуконазол	♦	■	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	■
Итраконазол	■	■	■	■	■	■	♦	■	♦	■
Миконазол	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Тербинафин	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Вориконазол	■	■	■	■	■	■	■	●	■	■
АНТИХИСТАМИНИЦИ										
Цетиризин	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦	♦
Лоратадин	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Прометазин	■	■	■	■	■	■	♦	■	■	■
Терфенадин	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
АНТИТРОМБОТИЦИ										
Аценокумарол	■	♦	■	■	■	■	■	■	■	■

	ATV	Cobi	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV	TPV
Клопидогрел	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Дабигатран	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ривароксабан	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Варфарин	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
АНТИПСИХОТИЦИ/НЕУРОЛЕПТИЦИ										
Хлорпромазин	■	■	■	■	■	■	◆	■	●	■
Клозапин	■	■	■	■	●	■	■	■	●	■
Халоперидол	■	■	■	■	■	■	■	■	●	■
Оланзапин	■	◆	■	■	■	■	■	■	■	■
Рисперидон	■	■	■	■	■	■	◆	■	■	■
Сулпирид	■	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	●	◆
АНТИВИРОТИЦИ										
Ацикловир	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆
Адефовир	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Амантадин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Боцепревир	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Цидофовир	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ентекавир	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Фамцикловир	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Фоскарнет	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ганцикловир	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Осеттамивир	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Рибавирин	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Телапревир	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Римантадин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Валацикловир	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Занамивир	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
АНКСИОЛИТИЦИ, ХИПНОТИЦИ, СЕДАТИВИ										
Алпразолам	■	■	■	■	●	■	■	■	■	■
Диазепам	■	■	■	■	●	■	■	■	■	■
Лоразепам	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Мидазолам таблетки	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Мидазолам ампуле	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Триазолам	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Золпидем	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
БЕТА БЛОКАТОРИ										
Атенолол	■	◆	◆	◆	◆	■	◆	■	■	◆
Бисопролол	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Карведилол	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Метопролол	■	■	■	■	■	■	◆	■	■	●
Пропранолол	■	■	■	■	■	■	◆	■	■	■
БРОНХОДИЛАТАТОРИ										
Монтелукаст	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Салбутамол	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Салметерол	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

	ATV	Cobi	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV	TPV
Теофилин	■	◆	■	■	■	■	■	■	■	■
БЛОКАТОРИ КАЛЦИЈУМОВИХ КАНАЛА										
Амплодипин	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Дилтиазем	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Фелодипин	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Нифедипин	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Низолдипин	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Верапамил	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
АГЕНСИ ЗА ЛИЈЕЧЕЊЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИХ ПОРЕМЕЋАЈА										
Антациди	■	■	◇	◆	□	◆	◆	+	◇	■
Есомепразол	●	■	◆	◆	□	◆	●	◆	■	■
Фамотидин	■	■	◆	■	■	◆	■	◆	◇	◆
Ланзопразол	●	■	◆	◆	■	◆	■	◆	■	■
Лоперамид	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Месалазин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Омепразол	●	■	◆	◆	■	◆	●	◆	■	■
Пантопразол	●	■	◆	◆	■	◆	■	◆	■	■
Ранитидин	■	■	◆	■	■	◆	■	◆	◆	◆
БИЉНИ ПРЕПАРАТИ, ВИТАМИНИ, СУПЛЕМЕНТИ										
Цијанокобаламин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ехинацеа	■	◆	◆	◆	■	◆	■	◆	◆	◆
Фолна киселина	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Бијели лук	■	■	■	■	■	■	■	■	●	■
Гинко билоба	■	◆	◆	■	■	◆	■	◆	■	◆
Сок од грејпфрута	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Кантарион	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Валериана	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Витамин Е	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
ЛИЈЕКОВИ СА ДЕЈСТВОМ НА КАРДИОВАСКУЛАРНИ СИСТЕМ										
Амилорид	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Босентан	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Доксazosин	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Еналаприл	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Фуросемид	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Индапамид	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Лацидипин	□	□	□	□	□	■	□	□	□	□
Лерканидипин	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Лизиноприл	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Лосартан	□	◇	□	□	□	□	□	□	□	□
Квинаприл	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Рамиприл	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Силденафил	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Валсартан	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇

	ATV	Cobi	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV	TPV
ИМУНОМОДУЛАТОРИ										
Интерферон алфа	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Интерлеукин 2	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Пегинтерферон алфа 2-а	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
ХИПОЛИПЕМИЦИ										
Аторвастатин	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Фенофибрат	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Омега-3 масне киселине	◆	◇	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Гемфиброзил	■	◇	■	■	■	■	■	■	■	■
Ловастатин	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Правастатин	◆	■	■	◆	■	◆	■	◆	■	■
Росувастатин	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Симвастатин	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
КОРТИКОСТЕРОИДИ										
Беклометазон	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Будесонид	■	■	■	■	□	■	□	■	■	■
Дексаметазон	■	■	■	■	■	■	□	■	■	□
Флудрокортизон	□	■	□	□	□	□	□	□	□	□
Флутиказон	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Хидрокортизон таблете	□	■	□	□	□	□	□	□	□	□
Хидрокортизон маст/крема	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Преднизолон	□	□	□	□	■	■	■	■	□	□
Тестостерон	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Триамцинолон	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ОСТАЛИ										
Алендронска киселина	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Алопуринол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Бипериден	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Калцијум	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Колхицин	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ибандронска киселина	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Калијум	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Тамсулозин	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□

ИНДЕКС СИМБОЛА

- /○ – лијекове не би требало аплицирати истовремено
 - /□ – потенцијална интеракција, потребан је мониторинг, измјена дозе лијекова или времена администрације
 - ◆/◇ – нема клинички значајне интеракције
 - +
- не постоје јасни подаци о томе да ли ће доћи до интеракције при истовременој употреби лијекова

ATV – Атазанавир; **DRV** – Дарунавир; **FPV** – Фосампренавир; **IDV** – Индинавир; **LPV** – Лопинавир; **FPV** – Нелфинавир; **RTV** – Ритонавир; **SQV** – Саквинавир; **TPV** – Типранавир

Напомена: За додатне информације о интеракцијама међу осталим лијековима и детаље о фармакокинетичким интеракцијама и прилагођавањима доза посјетити www.HIV-druginteractions.org (Универзитет Ливерпул).

ТАБЕЛА 3: ИНТЕРАКЦИЈЕ NRTI СА ДРУГИМ ЛИЈЕКОВИМА

	ABC	ddI	FTC	3TC	d4T	TDF	ZDV
АНАЛГЕТИЦИ							
Алфентанил	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Аспирин	◊	◊	◊	◊	◊	□	◊
Бупренорфин	□	◆	◊	◆	◊	◆	◆
Кодеин	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Диклофенак	◊	◊	◊	◊	◊	□	◊
Фентанил	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Ибупрофен	◊	◊	◊	◊	◊	■	■
Метадон	■	■	◊	◆	■	◆	■
Морфин	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Напроксен	◊	◊	◊	◊	◊	□	□
Нимесулид	◊	◊	◊	◊	◊	□	◊
Парацетамол	◊	◆	◊	◊	◊	◊	◆
Петидин	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Пироксикам	◊	◊	◊	◊	◊	□	◊
Трамадол	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
АНТИАРИТМИЦИ							
Амиодарон	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Лидокаин	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Мексилетин	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Пропафенон	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Квинидин	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
АНТИБИОТИЦИ							
Амикацин	◊	■	■	■	■	■	◊
Амоксицилин	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Азитромицин	◊	◆	◊	◊	◊	◊	◆
Ципрофлоксацин	◊	◆	◊	◊	◊	◊	◊
Кларитромицин	◊	◊	◊	◊	◆	◊	■
Клавуланска киселина	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Клиндамицин	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Доксициклин	◊	■	◊	◊	◊	◊	◊
Ертапенем	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Еритромицин	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Етамбутол	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Изониазид	◊	◆	◊	◊	■	◊	◊
Меропенем	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Метронидазол	□	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Моксифлоксацин	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Офлоксацин	◊	◊	□	□	◊	◊	◊
Пеницилин	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Пиразинамид	◊	□	◊	◊	◊	◊	◊
Рифабутин	◊	◆	◊	◊	◆	◊	◆
Рифампицин	■	◊	◊	◆	◊	◆	■
Стрептомицин	◊	◊	◊	◊	◊	■	◊
Тетрациклин	◊	■	◊	◊	◊	◊	◊
Триметорпим/сулфаметоксазол	◊	◆	□	■	■	◊	■
АНТИКОНВУЛЗИВИ							

Карбамазепин	□	◇	◇	◇	◇	◇	□
Клоназепам	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Габапентин	◇	■	◇	◇	◇	◇	◇
Ламотригин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Леветирацетам	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Оксакарбазепин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Фенобарбитон	■	◇	◇	◇	◇	◇	□
Фенитоин	■	◇	◇	◇	◇	◇	■
Топирамат	◇	◇	◇	◇	◇	■	◇
Валпроат	□	◇	◇	◇	◇	◇	■
АНТИДЕПРЕСИВИ							
Амитриптилин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Кломипрамин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Дезипрамин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Доксепин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Флуоксетин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Литијум	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Мапротилин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Нортриптилин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Пароксетин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Сертралин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Тразодон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Венлафаксин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
АНТИДИЈАБЕТИЦИ							
Глибенкламид	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Гликлазид	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Глипизид	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Инсулин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Метформин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
ФУНГИЦИДИ							
Амфотерицин Б	◇	□	□	□	□	■	■
Флуконазол	◇	◆	◇	◇	◆	◇	■
Миконазол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Тербинафин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Вориконазол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
АНТИХИСТАМИНИЦИ							
Цетиризин	◇	◇	◇	□	◇	◇	◇
Лоратадин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Прометазин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Терфенадин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
АНТИТРОМБОТИЦИ							
Аценокумарол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Клопидогрел	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Дабигатран	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Ривароксабан	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Варфарин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
АНТИПСИХОТИЦИ/НЕУРОЛЕПТИЦИ							
Хлорпромазин	◇	■	◇	◇	◇	◇	■
Клозапин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	■
Халоперидол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Оланзапин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Рисперидон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇

Сулпирид	◇	■	◇	◇	◇	◇	◇
АНТИВИРОТИЦИ							
Ацикловир	◇	◇	◇	◇	◇	■	◆
Адефовир	◇	■	■	◆	■	●	◇
Амантадин	◇	◇	■	■	◇	■	◇
Боцепревир	◇	◇	◇	◇	◇	◆	■
Цидофовир	◇	■	□	□	□	■	■
Ентекавир	◇	◇	◇	◆	◇	◆	◇
Фамцикловир	◇	◇	◆	◇	◇	□	◆
Фоскарнет	◇	◆	□	□	◆	■	◆
Ганцикловир	◇	■	◇	◇	◆	■	■
Оселтамивир	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Рибавирин	■	●	◇	■	■	◆	●
Телапревир	◇	◇	◇	◇	◇	■	■
Римантадин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Валацикловир	◇	◇	◇	◇	◇	■	◇
Занамивир	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
АНКСИОЛИТИЦИ, ХИПНОТИЦИ, СЕДАТИВИ							
Алпразолам	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Диазепам	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Лоразепам	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Мидазолам таблете	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Мидазолам ампуле	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Триазолам	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Золпидем	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
БЕТА БЛОКАТОРИ							
Атенолол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Бисопролол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Карведилол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Метопролол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Пропранолол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
БРОНХОДИЛАТАТОРИ							
Монтелукаст	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Салбутамол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Салметерол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Теофилин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
БЛОКАТОРИ КАЛЦИЈУМОВИХ КАНАЛА							
Амлодипин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Дилтиазем	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Фелодипин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Нифедипин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Верапамил	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
БИЉНИ ПРЕПАРАТИ, ВИТАМИНИ, СУПЛЕМЕНТИ							
Цијанокобаламин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Ехинацеа	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Фолна киселина	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Бијели лук	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Гинко билоба	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Сок од грејфрута	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Кантарион	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Валериана	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Витамин Е	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇

ЛИЈЕКОВИ СА ДЕЈСТВОМ НА КАРДИОВАСКУЛАРНИ СИСТЕМ							
Амилорид	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Босентан	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Доксазосин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Еналаприл	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Фуросемид	◇	◇	◇	◇	◇	□	◇
Индапамид	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Лацидипин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Лерканидипин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Лизиноприл	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Лосартан	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Квинаприл	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Рамиприл	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Силденафил	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Валсартан	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
ИМУНОМОДУЛАТОРИ							
Интерферон алфа	□	□	□	■	■	□	■
Интерлеукин 2	◇	◇	◇	◇	◇	■	□
Пегинтерферон алфа 2-а	■	■	■	■	■	■	●
ХИПОЛИПЕМИЦИ							
Аторвастатин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Фенофибрат	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Омега-3 масне киселине	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Гемфиброзил	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Ловастатин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Правастатин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Росувастатин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Симвастатин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
КОРТИКОСТЕРОИДИ							
Беклометазон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Будесонид	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Дексаметазон	◇	■	◇	◇	◇	◇	◇
Флудрокортизон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Флутиказон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Хидрокортизон таблете	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Хидрокортизон маст/крема	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Преднизолон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Тестостерон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Триамцинолон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
ОСТАЛИ							
Алендронска киселина	■	■	■	■	■	■	■
Алопуринол	◇	●	◇	◇	◇	◇	◇
Бипериден	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Калцијум	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Колхицин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Ибандронска киселина	■	■	■	■	■	■	■
Калијум	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Тамсулозин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
АГЕНСИ ЗА ЛИЈЕЧЕЊЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИХ ПОРЕМЕЋАЈА							
Антациди	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Есомепразол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Фамотидин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇

Лансопразол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Лоперамид	◇	◆	◇	◇	◇	◇	◇
Месалазин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Омепразол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Пантопразол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Ранитидин	◇	◆	◇	◆	◇	◇	◆

ИНДЕКС СИМБОЛА

●/○ – лијекове не би требало аплицирати истовремено

■/□ – потенцијална интеракција, потребан је мониторинг, измјена дозе лијекова или времена администрације

◆/◇ – нема клинички значајне интеракције

н/а – није примјенљиво, није вјероватно да се лијекови аплицирају истовремено

ABC – Абакавир; **Cobi** – Кобицистат; **ddI** – диданозин; **FTC** – Емтрицитабин; **3TC** – Ламивудин; **d4T** – Ставудин; **TDF** – Тенофовир; **ZDV** – Зидовудин

Напомена: За додатне информације о интеракцијама међу осталим лијековима и детаље о фармакокинетичким интеракцијама и прилагођавањима доза посјетити www.HIV-druginteractions.org (Универзитет Ливерпул).

ТАБЕЛА 4: ИНТЕРАКЦИЈЕ NNRTI СА ДРУГИМ ЛИЈЕКОВИМА

	DLV	EFV	ETV	NVP	RPV
АНАЛГЕТИЦИ					
Алфентанил	□	□	□	□	◇
Аспирин	◇	◇	◇	◇	◇
Бупренорфин	■	■	■	◇	◇
Кодеин	□	□	□	□	◇
Диклофенак	□	□	□	◇	◇
Фентанил	□	□	□	■	◇
Ибупрофен	□	□	□	◇	◇
Метадон	■	■	■	■	■
Морфин	□	□	□	◇	◇
Напроксен	◇	□	□	◇	◇
Нимесулид	◇	□	□	◇	◇
Парацетамол	◇	◇	◇	◇	◆
Петидин	□	□	□	□	◇
Пироксикам	□	□	□	◇	◇
Трамадол	□	□	◇	□	◇
АНТИАРИТМИЦИ					
Амиодарон	■	□	■	■	■
Лидокаин	■	□	■	■	◇
Мексилетин	□	◇	■	◇	◇
Пропафенон	■	□	■	□	◇
Квинидин	■	□	■	□	■
АНТИБИОТИЦИ					
Амикацин	◇	◇	◇	◇	◇
Амоксицилин	◇	◇	◇	◇	◇
Азитромицин	◇	◆	◆	◇	◇
Ципрофлоксацин	◇	◇	◇	◇	◇
Кларитромицин	■	■	■	■	■
Клавуланска киселина	◇	◇	◇	◇	◇
Клиндамицин	◇	◇	◇	◇	◇
Дооксицклин	◇	■	■	■	◇
Ертапенем	◇	◇	◇	◇	◇
Еритромицин	□	□	□	■	■
Етамбутол	◇	◇	◇	◇	◇
Изониазид	◇	◆	◇	◇	◇
Меропенем	◇	◇	◇	◇	◇
Метронидазол	◇	◇	◇	◇	□
Моксифлоксацин	◇	◇	□	◇	■
Офлоксацин	◇	◆	◇	◇	□
Пеницилин	◇	◇	◇	◇	◇
Пиразинамид	◇	◇	◇	◇	◇
Рифабутин	●	■	■	■	●
Рифампицин	●	■	●	●	●
Стрептомицин	◇	◇	◇	◇	◇
Тетрациклин	◇	◇	◇	◇	◇
Триметорпим/сулфаметоксазол	◆	◇	◇	◆	◇
АНТИКОНВУЛЗИВИ					
Карбамазепин	●	■	●	■	●
Клоназепам	□	□	□	■	◇
Габапентин	◇	◆	◇	◇	◇

Ламотригин	◇	■	◇	◇	◇
Леветирацетам	◇	◇	◇	◇	◇
Оксакарбазепин	□	◆	□	□	●
Фенобарбитон	●	■	●	□	●
Фенитоин	●	■	●	□	●
Топирамат	◇	◇	◇	◇	◇
Валпроат	◇	◆	◇	◇	◇
АНТИДЕПРЕСИВИ					
Амитриптилин	◇	◇	◇	◇	◇
Кломипрамин	■	■	■	■	■
Дезипрамин	◇	◇	◇	◇	■
Доксепин	■	◇	◇	◇	◇
Флуоксетин	■	◆	◇	◇	◇
Литијум	◇	◇	◇	◇	◇
Мапротилин	■	◆	◆	◆	◆
Нортриптилин	■	◇	◇	◇	◇
Пароксетин	■	◆	◆	◇	◇
Сертралин	■	■	■	■	◇
Тразодон	■	■	■	■	◇
Венлафаксин	■	■	■	■	◇
АНТИДИЈАБЕТИЦИ					
Глибенкламид	□	□	□	□	◇
Гликлазид	□	□	□	◇	◇
Глипизид	□	□	□	◇	◇
Инсулин	◇	◇	◇	◇	◇
Метформин	◇	◇	◇	◇	■
ФУНГИЦИДИ					
Амфотерицин Б	◇	◇	◇	◇	◇
Флуконазол	◆	◆	■	■	■
Миконазол	◇	◇	□	◇	□
Тербинафин	■	■	■	■	◇
Вориконазол	■	■	■	■	■
АНТИХИСТАМИНИЦИ					
Цетиризин	◇	◆	◇	◇	◇
Лоратадин	□	◇	◇	◇	◇
Прометазин	□	◇	◇	◇	◇
Терфенадин	●	●	●	●	■
АНТИТРОМБОТИЦИ					
Аценокумарол	□	■	□	□	◇
Клопидогрел	□	□	■	□	◇
Дабигатран	□	◇	□	◇	■
Ривароксабан	●	■	■	■	◇
Варфарин	■	■	■	■	◇
АНТИПСИХОТИЦИ/НЕУРОЛЕПТИЦИ					
Хлорпромазин	□	◇	◇	◇	■
Клозапин	□	□	□	□	◇
Халоперидол	□	□	□	□	■
Оланзапин	◇	□	◇	◇	◇
Рисперидон	□	□	□	□	◇
Сулпирид	◇	◇	◇	◇	◇
АНТИВИРОТИЦИ					
Ацикловир	◇	◇	◇	◇	◇
Адефовир	■	◆	◇	◆	◇
Амантадин	◇	◇	◇	◇	◇

Боцепревир	□	■	□	□	◇
Цидофовир	◇	◇	◇	◇	◇
Ентекавир	◇	◇	◇	◇	◇
Фамцикловир	◇	◇	◇	◇	◇
Фоскарнет	◇	◇	◇	◇	◇
Ганцикловир	◇	◇	◇	◇	◇
Оселтамивир	◇	◇	◇	◇	◇
Рибавирин	◇	◇	◆	◇	◆
Телапревир	□	■	◆	□	◆
Римантадин	◇	◇	◇	◇	◇
Валацикловир	◇	◇	◇	◇	◇
Занамивир	◇	◇	◇	◇	◇
АНКСИОЛИТИЦИ, ХИПНОТИЦИ, СЕДАТИВИ					
Алпразолам	●	□	□	□	◇
Диазепам	□	□	■	□	◇
Лоразепам	◆	◆	◆	◆	◆
Мидазолам таблете	●	●	□	□	◇
Мидазолам ампуле	●	●	□	□	◇
Триазолам	●	●	□	□	◇
Золпидем	□	□	□	□	◇
БЕТА БЛОКАТОРИ					
Атенолол	◇	◇	◇	◇	◇
Бисопролол	□	□	□	□	◇
Карведилол	□	□	□	◇	◇
Метопролол	□	◇	◇	◇	◇
Пропранолол	□	◇	◇	◇	◇
БРОНХОДИЛАТАТОРИ					
Монтелукаст	□	□	□	□	◇
Салбутамол	◇	◇	◇	◇	◇
Салметерол	■	■	■	■	◇
Теофилин	◇	◇	◇	◇	◇
БЛОКАТОРИ КАЛЦИЈУМОВИХ КАНАЛА					
Амлодипин	■	□	□	□	◇
Дилтиазем	■	■	□	■	□
Фелодипин	■	■	□	□	◇
Нифедипин	■	■	□	■	◇
Верапамил	■	■	□	■	□
АГЕНСИ ЗА ЛИЈЕЧЕЊЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИХ ПОРЕМЕЋАЈА					
Антациди	■	◆	◇	◆	■
Есомепразол	■	◆	◆	◇	●
Фамотидин	■	◆	◆	◇	■
Ланзопразол	■	◆	◆	◇	●
Лоперамид	■	◇	◇	◇	◇
Месалазин	◇	◇	◇	◇	◇
Омепразол	■	◆	◆	◇	●
Пантопразол	■	◆	◆	◇	●
Ранитидин	■	◆	◆	◇	■
ЛИЈЕКОВИ СА ДЕЈСТВОМ НА КАРДИОВАСКУЛАРНИ СИСТЕМ					
Амилорид	◇	◇	◇	◇	◇
Босентан	□	□	□	■	□
Доксazosин	□	□	□	□	◇
Еналаприл	◇	◇	◇	◇	◇
Фуросемид	◇	◇	◇	◇	◇
Индапамид	□	□	□	□	◇

Лацидипин	□	□	□	□	◇
Лерканидипин	■	■	■	■	◇
Лизиноприл	◇	◇	◇	◇	◇
Лосартан	□	□	□	◇	◇
Квинаприл	◇	◇	◇	◇	◇
Рамиприл	◇	◇	◇	◇	◇
Силденафил	■	■	■	■	◆
Валсартан	◇	◇	◇	◇	◇
ИМУНОМОДУЛАТОРИ					
Интерферон алфа	◇	◇	◇	◇	◇
Интерлеукин 2	◇	◇	◇	◇	◇
Пегинтерферон алфа 2-а	◇	◇	◇	◇	◇
ХИПОЛИПЕМИЦИ					
Аторвастатин	■	■	■	□	◆
Фенофибрат	◇	◇	◇	◇	◇
Омега-3 масне киселине	◆	◆	◆	◆	◆
Гемфиброзил	◇	◇	◇	◇	◇
Ловастатин	●	□	■	□	◇
Правастатин	◆	■	■	■	◇
Росувастатин	◆	◆	◆	◆	◇
Симвастатин	●	■	■	□	◇
КОРТИКОСТЕРОИДИ					
Беклометазон	◇	◇	◇	◇	◇
Будесонид	□	□	□	□	◇
Дексаметазон	■	□	■	□	●
Флудрокортизон	□	□	□	□	◇
Флутиказон	■	◇	◇	◇	◇
Хидрокортизон таблете	□	□	□	□	◇
Хидрокортизон маст/крема	◇	◇	◇	◇	◇
Преднизолон	□	■	□	□	◇
Тестостерон	□	□	□	□	◇
Триамцинолон	■	■	■	■	◇
ОСТАЛИ					
Алендронска киселина	■	■	■	■	■
Алопуринол	◇	◇	◇	◇	◇
Бипериден	+	+	+	+	◇
Калцијум	◇	◇	◇	◇	◇
Колхицин	■	■	■	■	■
Ибандронска киселина	■	■	■	■	■
Калијум	◇	◇	◇	◇	◇
Тамсулозин	□	□	□	□	◇

ИНДЕКС СИМБОЛА

- /○ – лијекове не би требало аплицирати истовремено
- /□ – потенцијална интеракција, потребан је мониторинг, измјена дозе лијекова или времена администрације
- ◆/◇ – нема клинички значајне интеракције
- + – не постоје јасни подаци о томе да ли ће доћи до интеракције при истовременој употреби лијекова

DLV – Делавирдин; *EFV* – Ефавиренц; *ETV* – Етравирин; *NVP* – Невирапин; *RPV* – Рилпивириин

Напомена: За додатне информације о интеракцијама међу осталим лијековима и детаље о фармакокинетичким интеракцијама и прилагођавањима доза посјетити www.HIV-druginteractions.org (Универзитет Ливерпул).

ТАБЕЛА 5: ИНТЕРАКЦИЈЕ E&I ИНХИБИТОРА СА ДРУГИМ ЛИЈЕКОВИМА

	DTG	EVG+ Cobi	MVC	RAL		DTG	EVG+ Cobi	MVC	RAL
АНАЛГЕТИЦИ					АНТИКОНВУЛЗИВИ				
Алфентанил	◇	□	◇	◆	Карбамазепин	●	●	■	□
Аспирин	◇	◇	◇	◇	Клоназепам	◇	□	◇	◇
Бупренорфин	◇	◇	◆	◆	Габапентин	◇	◇	◇	◇
Кодеин	◇	□	◆	◆	Ламотригин	◇	◇	◇	◆
Диклофенак	◆	◆	◇	◇	Леветирацетам	◇	◇	◇	◇
Фентанил	◇	□	◇	◆	Оксакарбазепин	●	■	■	■
Ибупрофен	◇	◇	◇	◇	Фенобарбитон	●	●	■	■
Метадон	◇	◇	◆	◆	Фенитоин	●	●	■	■
Морфин	◇	□	◇	◆	Топирамат	◇	◇	◇	◇
Напроксен	◇	◇	◇	◇	Валпроат	◇	□	◇	◇
Нимесулид	◇	◇	◇	◇	АНТИДЕПРЕСИВИ				
Парацетамол	◇	◇	◇	◇					
Петидин	◇	□	◇	◆					
Пироксикам	◇	◇	◇	◇					
Трамадол	◇	□	◇	◆	Амитриптилин	◇	□	◇	◇
АНТИАРИТМИЦИ					Кломипрамин	◇	□	◇	◇
Амиодарон	◇	●	□	◇	Дезипрамин	◇	□	◇	◇
Лидокаин	◇	□	◇	◇	Доксепин	◇	□	◇	◇
Мексилетин	◇	□	◇	◇	Флуоксетин	◇	□	◇	◇
Пропафенон	◇	□	◇	◇	Литијум	◇	◇	◇	◇
Квинидин	◇	●	◇	◇	Мапротилин	◇	□	◇	◇
АНТИБИОТИЦИ					Нортриптилин	◇	□	◇	◇
Амикацин	◇	□	◇	◇	Пароксетин	◇	□	◇	◇
Амоксицилин	◇	◇	◇	◇	Сертралин	◇	□	◇	◇
Азитромицин	◇	◇	◇	◇	Тразодон	◇	□	◇	◇
Ципрофлоксацин	◇	◇	◇	◇	Венлафаксин	◇	□	□	◇
Кларитромицин	◇	□	■	◇	АНТИДИЈАБЕТИЦИ				
Клавуланска киселина	◇	◇	◇	◇	Глибенкламид	◇	□	◇	◇
Клиндамицин	◇	◇	◇	◇	Гликлазид	◇	□	□	◇
Дапсон	◇	◇	◇	◇	Глипизид	◇	□	◇	◇
Ертапенем	◇	◇	◇	◇	Инсулин	◇	◇	◇	◇
Еритромицин	◇	□	□	◇	Метформин	□	□	◇	◇
Етамбутол	◇	◇	◇	◇	ФУНГИЦИДИ				
Изониазид	◇	◇	◇	◇	Амфотерицин Б	◇	□	◇	◇
Меропенем	◇	◇	◇	◇	Флуконазол	◇	□	◆	◆
Метронидазол	◇	◇	□	◇	Флуцитозин	◇	◇	◇	◇
Моксифлоксацин	◇	◇	◇	◇	Вориконазол	◇	□	□	◇
Тетрациклин	◇	◇	◇	◇	ХИПОЛИПЕМИЦИ				
Триметорпим/сулфа-метоксазол	◇	◇	◆	◇	Аторвастатин	◇	□	◆	◆
Офлоксацин	◇	◇	◇	◇	Фенофибрат	◇	◇	◇	◇
Пеницилин	◇	◇	◇	◇	Омега-3 масне киселине	◇	◇	◇	◇
Пиразинамид	◇	◇	◇	◇	Гемфиброзил	◇	◇	◇	□

Рифабутин	□	◇	■	◆	Правастатин	◇	◇	◆	◆
Рифампицин	□	●	■	■	Росувастатин	◇	◇	◆	◆
Стрептомицин	◇	◇	◇	◇	Симвастатин	◇	●	◆	◆
Ванкомицин	◇	□	◇	◇	АНКСИОЛИТИЦИ, ХИПНОТИЦИ, СЕДАТИВИ				
АНТИХИСТАМИНИЦИ					Алпразолам	◇	□	◇	◇
Цетиризин	◇	◇	◇	◇	Диазепам	◇	□	◇	◇
Лоратадин	◇	□	◇	◇	Лоразепам	◇	◇	◇	◇
Прометазин	◇	□	◇	◇	Мидазолам таблете	◇	●	◆	◆
Терфенадин	□	●	◇	◇	Мидазолам ампуле	◇	□	◆	◆
АНТИТРОМБОТИЦИ					Триазолам	◇	●	◇	◇
Аценокумарол	◇	□	◇	◇	Золпидем	◇	□	◇	◇
Клопидогрел	◇	□	◇	◇	БЕТА БЛОКАТОРИ				
Дабигатран	◇	□	◇	◇	Атенолол	◇	◇	◇	◇
Ривароксабан	◇	●	◇	◇	Бисопролол	◇	□	◇	◇
Варфарин	◇	□	◇	◇	Карведилол	◇	□	◇	◇
АНТИПСИХОТИЦИ/НЕУРОЛЕПТИЦИ					Метопролол	◇	□	◇	◇
Хлорпромазин	◇	□	◇	◇	Пропранолол	◇	□	◇	◇
Клозапин	◇	□	◇	◇	БРОНХОДИЛАТАТОРИ				
Халоперидол	◇	□	□	◇	Монтелукаст	◇	□	◇	◇
Оланзапин	◇	◇	◇	◇	Салбутамол	◇	◇	◇	◇
Рисперидон	◇	□	◇	◇	Салметерол	◇	□	◇	◇
Сулпирид	◇	◇	◇	◇	Теофилин	◇	◇	◇	◇
АНТИВИРОТИЦИ					БЛОКАТОРИ КАЛЦИЈУМОВИХ КАНАЛА				
Ацикловир	◇	□	◇	◇	Амлодипин	◇	□	◇	◇
Адефовир	◇	□	◇	◇	Дилтиазем	◇	□	□	◇
Амантадин	◇	◇	◇	◇	Фелодипин	◇	□	◇	◇
Боцепревир	◇	□	□	◇	Никардипин	◇	□	◇	◇
Цидофовир	◇	□	◇	◇	Нифедипин	◇	□	◇	◇
Ентекавир	◇	◇	◇	◇	ЛИЈЕКОВИ СА ДЕЈСТВОМ НА КАРДИОВАСКУЛАРНИ СИСТЕМ				
Фамцикловир	◇	◇	◇	◇	Амилорид	◇	◇	◇	◇
Фоскарнет	◇	□	◇	◇	Босентан	□	□	□	◇
Ганцикловир	◇	□	◇	◇	Доксazosин	◇	□	◇	◇
Оселтамивир	◇	◇	◇	◇	Еналаприл	◇	◇	◇	◇
БИЉНИ ПРЕПАРАТИ, ВИТАМИНИ, СУПЛЕМЕНТИ					Фуросемид	◇	◇	◇	◇
Цијанокобаламин	□	□	◇	□	Индапамид	◇	□	◇	◇
Ехинацеа	◇	◇	□	◇	Лацидипин	◇	□	◇	◇
Фолна киселина	□	□	◇	◇	Лерканидипин	◇	●	◇	◇
Бијели лук	◇	□	□	◇	Лизиноприл	◇	◇	◇	◇
Гинко билоба	□	◇	□	◇	Лосартан	◇	□	◇	◇
Сок од грејпфрута	◇	◇	□	◇	Квинаприл	◇	◇	◇	◇
Кантарион	●	●	●	◆	Рамиприл	◇	◇	◇	◇
Валериана	◇	◇	◆	◇	Силденафил	◇	●	◇	◆
Витамин Е	□	□	◇	□	Валсартан	◇	◇	◇	◇
ОСТАЛИ					ИМУНОМОДУЛАТОРИ				
Алендронска киселина	■	■	■	■	Интерферон алфа	◇	◇	◇	◇
Алопуринол	◇	◇	◇	◇	Интерлеукин 2	◆	□	◇	◇
Бипериден	◇	+	◇	◇	Пегинтерферон алфа 2-а	◇	◇	◆	◇

Калцијум	■	■	◇	■	АГЕНСИ ЗА ЛИЈЕЧЕЊЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИХ ПОРЕМЕЋАЈА				
Колхицин	◇	■	◇	◇	Антациди	■	■	◇	■
Ибандронска киселина	■	■	■	■	Есомепразол	◇	◇	◇	◇
Калијум	◇	◇	◇	◇	Фамотидин	◇	◇	◇	◇
Тамсулозин	◇	■	◇	◇	Лансопразол	◇	◇	◇	◇
КОРТИКОСТЕРОИДИ					Лоперамид	◇	□	◇	◇
Беклометазон	◇	◇	◇	◇	Месалазин	◇	◇	◇	◇
Будесонид	◇	■	◇	◆	Омепразол	◇	◇	◇	◇
Дексаметазон	◇	■	◇	◆	Пантопразол	◇	◇	◇	◇
Флудрокортизон	◇	■	◇	◇	Ранитидин	◇	◇	◇	◇
Флутиказон	◇	■	◇	◆					
Хидрокортизон таблете	◇	■	◇	◇					
Хидрокортизон маст/ крема	◇	◇	◇	◇					
Преднизон	◇	■	◇	◆					

ИНДЕКС СИМБОЛА

- /○ – лијекове не би требало аплицирати истовремено
- /□ – потенцијална интеракција, потребан је мониторинг, измјена дозе лијекова или времена администрације
- ◆/◇ – нема клинички значајне интеракције
- н/а – није примјенљиво, није вјероватно да се лијекови аплицирају истовремено

DTG – Долутегравир; **EVG/Cobi** – Елвитегравир/Кобицистат; **MVC** – Маравирок; **RAL** – Ралтегравир.

Напомена: За додатне информације о интеракцијама међу осталим лијековима и детаље о фармакокинетичким интеракцијама и прилагођавањима доза посјетити www.HIV-druginteractions.org (Универзитет Ливерпул).

Клиничке водиље за третман
HIV-а и *AIDS*-а
у Босни и Херцеговини

Сарајево, 2016.