

Клинички водич за третман *HIV-а и AIDS-а* у Босни и Херцеговини

Клинички водич за третман
HIV-а и *AIDS*-а

у Босни и Херцеговини

Сарајево, 2013.

Аутори/радна група :

Мр сц. др Златко Чардаклија, Национални координатор за *HIV* *FMOH*
Мр фарм. Јелена Медар Петровић, виши стручни сарадник за фармацију, Министарство
здравља и социјалне заштите Републике Српске
Прим. др Весна Хаџиосмановић, Клиника за инфективне болести КЦУ Сарајево
Прим. др Сана Шабовић, Клиника за инфективне болести УКЦ Тузла
Доц. др сц. Здравка Кезић, Клиника за инфективне болести Универзитетске болнице
Бања Лука
Мр сц. фарм. Тијана Ковачевић, болничка апотека Универзитетске болнице Бања Лука
Мр сц. др Сузана Хаџиалевић, програм координатор Удружења "Партнерство за
здравље"

Уредник: Мр сц. др Сузана Хаџиалевић

Рецензија: Проф. др сц. Јосип Беговац, др мед.

Лектор: Раде Марковић

ДТП & графички дизајн: Игор Шкалцери

Издање: прво

Издавач: Удружење "Партнерство за здравље"

Година издаванја и штампања: 2013.

Штампа: Арцх Десигн

Тираж: 200 примјерака

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

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

КЛИНИЧКИ водич за лијечење *HIV*-а и *AIDS*-а с Босни и Херцеговини /
[аутори/радна група Златко Чардаклија ... [et al.]. - 1. изд. - Сарајево :
Удружење Партнерство за здравље, 2013. - 176 стр. : граф. прикази ; 30 cm
Текст ћир. И на срп. Језику. – Библиографија уз свако поглавље.

ISBN 978-9958-568-14-5

1. Чардаклија, Златко

COBISS.BH-ID 20402438

Издавање ове публикације подржали су: Министарство здравства Федерације Босне и Херцеговине,
Министарство здравља и социјалне заштите Републике Српске, UNDP, GF, PH, SIDA.

Одјел за здравство и
остале услуге Брчко
Дистрикт БиХ

Министарство
здравства
Федерације Босне и
Херцеговине

Министарство
здравља и социјалне
заштите Републике
Српске



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



АУТОРИ ПОГЛАВЉА

1. УВОД У КЛИНИЧКИ ВОДИЧ
Мр фарм. Јелена Медар Петровић
2. АНТИРЕТРОВИРУСНО ЛИЈЕЧЕЊЕ
Прим. др Весна Хациосмановић
3. НIV ИНФЕКЦИЈА КОД ДЈЕЦЕ
Прим. др Сана Шабовић
4. СПРЕЧАВАЊЕ ТРАНСМИСИЈЕ НIV-а С МАЈКЕ НА ДИЈЕТЕ (РМТСТ)
Прим. др Сана Шабовић
5. НIV/AIDС ТРЕТМАН И ЊЕГА ОСОБА КОЈЕ УБРИЗГАВАЈУ ДРОГЕ
Доц. др сц. Здравка Кезић
6. ИНТЕРАКЦИЈА ЛИЈЕКОВА КОД АНТИРЕТРОВИРУСНЕ ТЕРАПИЈЕ
Мр сц. фарм. Тијана Ковачевић
7. ЛИЈЕЧЕЊЕ ОБОЉЕЛИХ СА КОИНФЕКЦИЈАМА:
 - Хепатитиси Б и Ц и НIV
 - Туберкулоза и НIVМр сц. др Златко Чардаклија

- © Партнерство за здравље/Партнерсхипс ин Хеалтх. Сва права придржана. Кориштенје и објављивање ове публикације или нјених појединих дијелова на било који начин и било којим средствима комуникације и информисања није дозвољено без писменог одобрења Партнерство за здравље/Партнерсхипс ин Хеалтх.

Штампање ове публикације подржао је Развојни програм Уједињених нација (УНДП БиХ) у сурадњи са надлежним институцијама власти, ентитетским министарствима здравља/здравства и невладиним организацијама у оквиру програма “Сразмјерно повећање универзалног приступа за најризичније популације у Босни и Херцеговини” којег финансира Глобални фонд за борбу против АИДС-а, туберкулозе и маларије (ГФАТМ).

Ставови изнесени у овој публикацији не представљају нужно и ставове Развојног програма Уједињених нација у Босни и Херцеговини.

Рецензија

Клинички водич за третман *HIV* инфекције обухватају на савремен и актуелан начин све аспекте антиретровирусног лијечења и праћења дјете, трудница и одраслих особа заражених *HIV*-ом. 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. Искрпно се приказује када и с којим лијековима треба започети антиретровирусно лијечење. Даје се савремени осврт на главне и нове смјернице лијечења у свијету, укључујући и смјернице Свјетске здравствене организације. Посебна се пажња посветила индикацијама за почетно лијечење и оптималном одабиру лијекова за почетно лијечење. 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 дјете, поново уз уважавање савремених смјерница и савремених спознаја. Уз антиретровирусно лијечење је често повезано и лијечење осталих коморбидитета. Посебно је важан приступ лијечењу особа које убризгавају дроге, што је предмет посебног поглавља. С правом се истиче интегрисани приступ њези особа које користе дрогу 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 коморбидитети попут кардиоваскуларних догађаја, неурокогнитивних сметњи, реналне инсуфицијенције, хроничног хепатитиса, остеопорозе и различитих малигних болести добивају на све већем значењу.

Овај клинички водич даје 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.

САДРЖАЈ

1. УВОД У КЛИНИЧКИ ВОДИЧ.....	15
2. АНТИРЕТРОВИРУСНО ЛИЈЕЧЕЊЕ	17
2.1. Базична евалуација.....	17
2.2. Тестирање резистенције на лијекове.....	19
2.3. Тестирање корецептора тропизма.....	20
2.4. Циљеви терапије	21
2.5. Оптимално вријеме за иницирање АРТ-а.....	21
2.6. Када укључити третман?	22
2.7. Користи и недостаци раног увођења АРТ-а.....	25
2.8. Специфични проблеми код пацијената с једном од опортунистичких инфекција.....	26
2.9. Особе код којих се прогресија не јавља у дужем временском периоду (енгл. long-term nonprogressor).....	27
2.10. Компоненте АРВ режима.....	27
2.11. Преглед најчешће употребљаваних компоненти АРВ режима.....	28
2.12. С чим започети: РИ наспрам ННРТИ	33
2.13. Распољиви АРВ лијекови.....	39
2.14. АРВ режими препоручени за започињање терапије код АРТ-naïve пацијената	41
2.15. Предности и недостаци АРВ компоненти препоручених за иницијални АРТ	44
2.16. Мониторинг АРТ-а.....	46
2.17. АРВ лијекови доступни у БиХ	52
2.18. Имуни реконституциони инфламаторни синдром (ИРИС).....	53
2.19. Професионална постекспозицијска профилакса (ПЕП)	53
2.20. Терапија као превенција	57
3. HIV ИНФЕКЦИЈА КОД ДЈЕЦЕ	59
3.1. Лабораторијска дијагностика HIV-а.....	61
3.2. АРТ код новорођенчади и дјеце	65
4. СПРЕЧАВАЊЕ ТРАНСМИСИЈЕ HIV-а С МАЈКЕ НА ДИЈЕТЕ (РМТСТ).....	79
4.1. Иницијална евалуација трудница у претпорођајном периоду	79
4.2. Имунолошке посебности у трудноћи	80
4.3. Посебности имуног апарата фетуса	80
4.4. Превенција трансмисије HIV-а с мајке на дијете у претпорођајном периоду	81
4.5. Препоруке ЕАКС-а за лијечење трудница	83
4.6. Препоруке Водича СЗО-а за Европу	84
4.7. РМТСТ код HIV инфицираних трудница с активном туберкулозом.....	88
4.8. Имунизација новорођенчета.....	88
5. HIV/AIDS ТРЕТМАН И ЊЕГА ОСОБА КОЈЕ УБРИЗГАВАЈУ ДРОГЕ (IDU).....	91
5.1. Здравствене и социјалне последице убризгавања дрога.....	92
5.2. Супституциона терапија опијатима.....	92
5.3. Организација и менаџмент HIV третмана код IDU.....	92
5.4. Клинички менаџмент HIV инфицираних IDU	95
5.5. Менаџмент зависности од неопијата (укључујући кокаин и стимулансе типа амфетамина – АТС).....	99
5.6. Менаџмент HAART-а код IDU са HIV/AIDS-ом.....	99

6. ИНТЕРАКЦИЈЕ ЛИЈЕКОВА КОД АНТИРЕТРОВИРУСНЕ ТЕРАПИЈЕ.....	107
6.1 Опште препоруке	107
6.2 Класификација интеракција.....	107
6.3 Метаболизам лијекова	109
6.4 Апсорпција лијекова	110
6.5 Интеракције лијекова НААРТ режима	112
6.6 Модификације доза лијекова у НААРТ режиму	121
6.7 Модификације доза АРВ лијекова у бубрежној и хепатичкој инсуфицијенцији	121
7. ЛИЈЕЧЕЊЕ ОБОЉЕЛИХ СА КОИНФЕКЦИЈАМА	127
7.1 Вирус хепатитиса Б и <i>HIV</i>	127
7.2 Вирус хепатитиса Ц и <i>HIV</i>	131
7.3 Туберкулоза и <i>HIV</i>	134
7.4 Да ли се може излјечити <i>HIV</i> инфекција?	139
АНЕКС: ИНТЕРАКЦИЈЕ АНТИРЕТРОВИРУСНИХ ЛИЈЕКОВА МЕЂУСОБНО И С ДРУГИМ ЛИЈЕКОВИМА.....	143

Скраћенице и објашњења

<i>ZTC</i>	Ламивудин
<i>ABC</i>	Абакавир
<i>APV</i>	Ампренавир
<i>APB</i>	Антиретровирусни лијекови
<i>APT</i>	Антиретровирусна терапија
<i>ATV</i>	Атазанавир
<i>AUC</i>	Површина испод криве концентрација–вријеме (енгл. <i>area under the curve</i>)
<i>AZT</i>	Азидотимидин, Зидовудин
<i>BD</i>	Два пута дневно
<i>CCR5</i>	<i>CCR5</i> је протеин који се налази на имунским ћелијама, корецептор је за <i>HIV</i> приликом уласка вируса у ћелију.
<i>CD4</i>	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.
<i>CD8</i>	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).
<i>CMV</i>	Цитомегаловирус
<i>CVD</i>	Кардиоваскуларна болест
<i>d4T</i>	Ставудин
<i>ddI</i>	Диданозин
<i>DHS</i>	Демографско истраживање о здрављу
<i>DHSS</i>	Министарство здравства и хуманих услуга САД-а
<i>DRV</i>	Дарунавир
<i>EFV</i>	Ефавиренц
<i>ETR</i>	Етравирин

FPV	Фосампренавир
FTC	Емтрицитабин
HAART	Високоактивна антиретровирусна терапија (енгл. <i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>)
HBV	Вирус хепатитиса Б
HCV	Вирус хепатитиса Ц
HDL	<i>HDL</i> холестерол
HIV	Вирус хумане имунодефицијенције
HLA-B*5701	Хумани леукоцитни антиген који се повезује с хиперсензитивношћу на абакавир
ХСР	Хиперсензитивна реакција
IDU	Особе које убризгавају дрогу иглом и шприцом директно у крв (енг. <i>injecting drug user</i>)
IDV	Индинавир
IGRA	Тест интерферон- γ <i>release assay</i>
ИМ	Инфаркт миокарда
ИНСТИ	Класа <i>ARV</i> који блокирају <i>HIV</i> ензим интегразу
ИРИС	Имуни реконституциони инфламаторни синдром
LDL	<i>LDL</i> холестерол
LPV/r	Лопинавир/ритонавир
MSM	Мушкарац који има секс с мушкарцима
MVC	Маравирук
НХЛ	<i>Non</i> -Хоџкинов лимфом
NFV	Нелфинавир
ННРТИ	Ненуклеозидни инхибитори реверзне транскриптазе
НРТИ	Нуклеотидни инхибитор реверзне транскриптазе
NVP	Невирапин
ОИ	Опортунистичке инфекције
PCR	Лабораторијски тест који се користи за утврђивање нивоа вируса у крви (енгл. <i>polymerase chain reaction</i>)
ПЕП	Постекспозицијска профилакса (енгл. <i>post-exposure prophylaxis</i>)
ПИ	Група антиретровирусних лијекова који спречавају дјеловање <i>HIV</i> протеазе
ПМЛ	Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија

<i>PMTCT</i>	Превенција преноса <i>HIV</i> -а с мајке на дијете током трудноће, порођаја или дојења
ПрЕП	Предекспозицијска профилакса
<i>RAL</i>	Ралтегравир
<i>RTV</i>	Ритонавир
СПИ	Сексуално преносиве инфекције
<i>SQV</i>	Саквинавир
<i>SW</i>	Сексуалне раднице/радници
<i>T20</i>	Енфувиртид
<i>TDF</i>	Тенофовир
<i>TPV</i>	Типранавир
<i>VL</i>	Ниво вируса у крви/виремија (енгл. <i>viral load</i>)
<i>WHO/C30</i>	Свјетска здравствена организација
<i>ZDV</i>	Зидовудин

ПРЕДГОВОР

Примјена клиничког водича 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 клиничког водича за третман *HIV*-а и *AIDS*-а у сарадњи с Министарством здравља и социјалне заштите Републике Српске и Министарства здравства Федерације БиХ и уз подршку *UNDP*-а, *GF*-а и *SIDA*-е.

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

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

Циљ клиничког водича 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 листи које садрже лијекове за третман *HIV*-а и *AIDS*-а,
- Развијање едукационих програма,
- Развијање и имплементација добре клиничке праксе (то су систематски развијани докази који треба да помогну пружаоцима и корисницима здравствених услуга у доношењу најбоље могуће одлуке за третман *HIV*-а и *AIDS*-а),
- Едукација медицинског особља и пацијената.

Доношење клиничког водича даће здравственим професионалцима оквир за одговарајући стандард здравствене заштите коју пружају својим пацијентима; даће "стандарде" на основу којих здравствени професионалци могу пратити властиту клиничку праксу; олакшати и рационализовати рад доктора који се баве лијечењем *HIV* и *AIDS*-а.

Клинички водич ће се ревидирати, измијенити/допунити по потреби, а најмање сваке друге године сходно новим сазнањима о постојећим антиретровирусним лијековима узимајући у обзир доступност нових лијекова и најновији водич за антиретровирусно лијечење у БиХ.

1. УВОД У КЛИНИЧКИ ВОДИЧ

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 регијама, као што су САД и Западна Европа, а уназад десетак година убрзо се проширила у земље Источне Европе и Централне Азије. Томе у прилог говори чињеница да је 1995. године било регистровано 30.000 заражених особа, а само 9 година касније, 2004. године, тај број је био око 1,4 милиона.

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 с 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 лијекова (АРВ), 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 (*UNGASS*).

Према подацима СЗО-а и *UNAIDS*-а, у 2011. години је евидентирано 34,2 милиона људи у свијету који живе са *HIV*-ом. У истој години забиљежено је 2,5 милиона новозаражених случајева, што у односу на 2010. годину представља смањење од 20%. Од болести повезаних са *AIDS*-ом у 2011. години умрло је 1,7 милиона људи, а овај број, у поређењу с највишим бројем умрлих забиљежених у 2005. години, представља смањење од чак 24%.

Босна и Херцеговина, као и остале земље Западног Балкана, спада у земље с ниском преваленцом *HIV*-а, односно стопа инциденце је мања од 0,1%. Према подацима Института за јавно здравство РС и Завода за јавно здравство ФБиХ, од 1986. до краја 2011. године евидентирано је 197 особа са *HIV* инфекцијом – 155 мушкараца и 39 жена (за 3 особе нема података о полу), од којих се код 116 развио *AIDS*. Ширење инфекције је углавном сексуалним путем. 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. До данас је у БиХ од болести повезаних са *AIDS*-ом умрло седам особа.

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 подразумијева широк спектар здравствених потреба појединца, при чему се многе у току живота могу промијенити. Основну компоненту овог приступа чини обезбјеђивање антиретровирусног третмана. Још 1983. године истраживачки центри су интензивно почели радити 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 антиретровирусне терапије (АРТ) позната је под називом високо активна антиретровирусна терапија (НААРТ) и у примјени је од 1996. године. *НААРТ* подразумијева 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 обезбиједити животни вијек упоредив с вијеком незаражених особа.

Према подацима *UNAIDS*-а, у 2011. години за 8 милиона људи је АРТ био доступан, а што у поређењу са 2010. годином представља повећање од 20%. У БиХ АРТ примају 63 особе које живе с *HIV*-ом.

Овај "Клинички водич за терапију *HIV*-а и *AIDS*-а у Босни и Херцеговини" разрађен је сходно посљедњим препорукама СЗО-а, а намијењен је 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 дјете, спречавање трансмисије *HIV*-а с мајке на дијете, примјену АРТ-а код *IDU*, лијечење обољелих са коинфекцијама (хепатитис Б и Ц и *HIV*, туберкулоза и *HIV*), као и преглед интеракција лијекова код примјене антиретровирусне терапије.

2. АНТИРЕТРОВИРУСНО ЛИЈЕЧЕЊЕ

У лијечењу *HIV* инфекције се од 1996. године у праксу уводи потентна високо активна антиретровирусна терапија (*HAART* – енгл. *Highly Active Antiretroviral Therapy*), која се састоји од комбинације три или четири *APB* лијека. Ова терапија омогућава снажну и дуготрајну супресију вирусне репликације, уз могућност реконституције имуног система, чак и у случајевима тешке имунодефицијенције. *ART* 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 *ART*-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 *ART*-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 прегледу и на наредним прегледима.

Први преглед

- Комплетна лична анамнеза, укључујући и породичну анамнезу (*CVD*, дијабетес, хипертензија)
- 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 PHK*
 - Генотипски тест резистенције и подтип вируса *HIV*-а (ако је доступан)
 - 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, лајсманију, хепатитис маркери – А, Б и Ц
 - Количина протеина и глукозе у урину/*dipstick*
 - 25 *ON* витамин Д

- *PSA* према индикацијама за *HIV* негативну популацију, алфа фетопротеин за особе с цирозом (*AFP*)
- Скрининг на сексуално преносиве инфекције (СПИ)
- ПАПА тест, мамографија, ПАПА тест анални (*MSM*)
- Туберкулин кожни тест (*TST*) уколико је број *CD4* >400 ћел./ μL или *interferon- γ release assay* (*IGRA* test)
- ЕКГ, процјена ризика (*Framingham* скор)
- Процјена социјалног и психолошког стања болесника: пружање подршке 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 PHK*
- 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 бити 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 имати скромно повећање упркос *VL* супресији.

Мониторинг *CD4*: Треба га урадити сваких 3–6 мјесеци, односно сваких 6–12 мјесеци код клинички стабилних пацијената с одрживом *HIV PHK* супресијом и вриједностима *CD4* изнад границе ризика за ОИ.

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* (постотак) остаје стабилан и може бити прикладнији параметар за процјену пацијентове имунске функције.

HIV РНК тестирање

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

Изолирани "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 трајати 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 *ABC* ХСР.

2.2. Тестирање резистенције на лијекове

Тестирање резистенције на АРВ је дио рутинског дијагностичког алгоритма *HIV* инфекције. У рутинској се дијагностици примјењују **генотипски тестови**, којима 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, 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 НРТИ, ННРТИ и ПИ. 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 виремија већа од 1.000 копија/mL. Тестирање резистенције на лијекове треба реализовати док је пацијент на ординираним АРВ или унутар четири седмице по искључењу терапије.
- Болесници са субоптималном супресијом виремије.
- *HIV* инфициране труднице, прије иницирања АРТ-а, као и код оних које су затрудњеле уз детектибилну виремију док су биле на терапији.

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

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

Резултати одређивања резистенције на одређене АРВ омогућавају циљани и дјелотворнији АРТ.

2.3. Тестирање корецептора тропизма

Употреба хемокинских 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, 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 (маравирок) који превенира улазак *HIV*-а у циљне ћелије везањем за *CCR5* рецептор. Користе се генотипски и фенотипски тестови. Клиничка индикација за одређивање тропизма *HIV*-а је вирусолошки неуспјех лијечења АРВ. 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 укључујући и *MVC*. Тестирање корецептора тропизма се препоручује и у болесника код којих се због нуспојава лијечења другим АРВ планира примјена *CCR5*

инхибитора. Одређивање тропизма вируса је неопходно реализовати непосредно прије започињања лијечења *MVC*. 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

Иницирање АРТ-а за акутну *HIV* инфекцију није утврђено, тј. није јасно колико од те терапије има користи, те је то још увијек предмет истраживања.

Хронична *HIV* инфекција по дефиницији почиње око 12 мјесеци након експозиције; требала би бити третирана много прије појаве ОИ или малигнома. Код асимптоматских особа третман зависи од вриједности *CD4 + T lу*, а у нешто мањој мјери од вриједности виремије.

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 безбједнијих 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 имунолошки и клинички опоравак, мада у оваквим ситуацијама имунолошка реконституција може бити скромнија, а животни вијек пацијената краћи.

Како америчке тако и европске смјернице препоручују иницирање АРВ-а при вриједностима *CD4* <350 ћел./ μ L. Америчке смјернице препоручују АРТ и код пацијената чије су вриједности *CD4* 350–500 ћел./ μ L. Рани третман моћном АРТ терапијом може: побољшати и очувати имунолошку функцију код већине пацијената уз максималну вирусну супресију; смањити могућност коморбидитета; довести до мање имунолошке активације и инфламације; те може смањити трансмисију с особе на особу.

Код пацијената с вриједностима $CD4 > 500$ ћел./ μL нема доказа о евентуалној користи од иницирања АРТ-а, иако је то данас предмет истраживања. Око 50% експерата преферира укључивање терапије уколико су $CD4 > 500$ ћел./ μL . Неки експерти заговарају иницирање третмана код свих инфицираних особа одмах након дијагностиковања ради користи, како за инфициране тако и за јавно здравство.

СЗО је у 2013. Години у својим смјерницама помјерила границу за иницирање третмана с досадашњих $CD4 < 350$ ћел./ μL на $CD4 < 500$ ћел./ μL

Став наших препорука је да је минимални праг за иницирање лијечења АРВ код вриједности $CD4 < 350$ ћел./ μL . У неким случајевима, без обзира на вриједности $CD4$, увођење терапије може бити разматрано: старосна доб > 55 година, HCV коинфекција, HBV коинфекција ако је инициран HBV третман, високи ризик од CVD, трудноћа, нефропатија повезана с HIV-ом (HIVAN), HIV удружени неурокогнитивни поремећај (HAND), non-AIDS-дефинишући карциноми, повећани ризик за сексуалну трансмисију HIV-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 безбједнијег понашања како би се превенирала HIV трансмисија.

2.6. Када укључити третман?

Препоруке за иницирање АРТ-а: DHHS 2012.

- Препоручено за све вриједности $CD4$:
 - $CD4 < 350$ ћел./ μL (AI)
 - $CD4 = 350-500$ ћел./ μL (AII)
 - $CD4 > 500$ ћел./ μL (BIII)
- Препоручено без обзира на вриједности $CD4$:
 - Трудноћа (AI)
 - Историја AIDS-дефинишућих болести (AI)
 - Нефропатија повезана с HIV-ом (HIVAN) (AII)
 - Хепатитис Б (HBV) коинфекција (AII)
 - Старост > 50 година (BIII)

Снага препоруке: А = јако; Б = умјерено

Снага доказа: I = подаци из рандомизованих контролисаних студија; II = подаци из добро дизајнираних нерандомизованих студија или опсервацијских кохортних студија с дугорочним клиничким исходом; III = мишљење експерата.

Препоруке за иницирање АРТ-а: IAS–USA 2012.

- Приликом одлучивања о иницирању АРТ-а, треба размотрити пацијентову спремност.
- АРТ треба понудити без обзира на вриједности *CD4* ћелија (што се више смањују вриједности *CD4*, то је снага препоруке јача):
 - *CD4* ≤500 ћел./μL (AIa)
 - *CD4* >500 ћел./μL (BIII)
 - Трудноћа (AIa)
 - Хронични *HBV* (AIIa)
 - *HCV* (може се одгодити до комплетирања *HCV* третмана ако је *CD4* >500 ћел./μL) (CIII)
 - Старосна доб >60 г. (BIIa)
 - Нефропатија повезана с *HIV*-ом (AIIa)
 - Акутна фаза примарне *HIV* инфекције, без обзира на симптоме (BIII)

Препоруке за иницирање АРТ-а: EACS 2012.

Стање	Тренутне вриједности број <i>CD4</i> + лимфоцита	
	350–500	>500
Асимптоматска <i>HIV</i> инфекција	Ц	Д
Симптоматска <i>HIV</i> болест (<i>CDC</i> Б или Ц стање) укључујући туберкулозу	Р	Р
Примарна <i>HIV</i> инфекција	Ц	Ц
Трудноћа (прије трећег триместра)	Р	Р
Стања (вјероватна или могућа) повезана с <i>HIV</i>-ом осим стања <i>CDC</i> стадијума Б или Ц болести		
Болест бубрега повезана с <i>HIV</i> -ом	Р	Р
Неурокогнитивно оштећење повезано с <i>HIV</i> -ом	Р	Р
Хоџкинов лимфом	Р	Р
Карциноми повезани с <i>HPV</i> -ом	Р	Р
Други карциноми који нису повезани с <i>AIDS</i> -ом, а захтијевају хемотерапију и/или радиотерапију	Ц	Ц
Аутоимуна болест – иначе необјашњиво	Ц	Ц
Високи ризик од кардиоваскуларне болести (>20% процијењено на 10 година ризика) или анамнеза кардиоваскуларне болести	Ц	Ц
Хронични вирусни хепатитис		
<i>HBV</i> који захтијева лијечење	Р	Р
<i>HBV</i> који не захтијева лијечење	Ц/Р (<i>iv</i>)	Д
<i>HCV</i> за који се сматра да се лијечи или да се лијечење разматра	Р (<i>v</i>)	Д (<i>vi</i>)
<i>HCV</i> који није могуће лијечити	Р	Ц

АРТ се увијек препоручује код било које *HIV* позитивне особе с тренутним вриједностима *CD4* леукоцита испод 350 ћелија по μL.

Ц = треба узети у обзир употребу АРТ-а; за болеснике под овим условима неки стручњаци препоручују иницирање АРТ-а док други препоручују одгађање увођења АРТ-а; то треба уравнотежити наспрам ризика од познатих или неоткривених нуспојава код употребе АРТ-а, те стога и омјер користи/ризика за укључивање АРТ-а под овим околностима још није добро дефинисан.

Д = одгодити лијечење АРТ-ом. Р = препоручује се укључивање АРТ-а.

(*iv*) Иницирање АРТ-а се препоручује код оних који су *HbeAg*-позитивни.

(*v*) Иницирање АРТ-а се препоручује за оптимизацију исхода лијечења хепатитиса Ц.

(*vi*) Лијечење *HCV*-а како би се покушала ерадикација истог треба бити приоритет, те одгодити АРТ.

Препоруке за иницирање АРТ-а: СЗО 2013.

Класификација болести	Број CD4 + T ly	Препорука
Асимптоматска HIV инфекција	<350 ћел./μL	Иницирати АРТ
Асимптоматска HIV инфекција	350 - 500 ћел./μL	Иницирати АРТ
Симптоматска HIV инфекција	Било које вриједности	Иницирати АРТ

Препоруке за иницирање АРТ-а: БиХ 2013.

Класификација болести	Број CD4 + T ly	Препорука
Симптоматски	Било који	Препоручује се
Асимптоматски	<200 ћел./μL	Препоручује се без одлагања
Асимптоматски	200–350 ћел./μL	Препоручује се
Асимптоматски	350-500 ћел./μL	Препоручује се

Када укључити третман:

	AIDS/ симптоми	CD4 <200	CD4 <200-350	CD4 350-499	CD4 >500
US DHHS' 12 http://www.AIDSinfo.nih.gov/	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА
IAS-USA'12 JAMA 2012,308 387 jama.jamanetwork.com/	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА
UK'12 www.bHIVa.org	ДА	ДА	ДА	Одређени болесници	Одређени болесници
EACS'12 www.eacs.eu	ДА	ДА	ДА	Узети у обзир	Одгодити
WHO'13 www.WHO.int	ДА	ДА	ДА	ДА	НЕ
АРТ у БиХ 2013.	ДА	ДА	ДА	Препоручује се	Одгодити

2.7. Користи и недостаци раног увођења АРТ-а

Могуће користи од раног увођења терапије: При вриједностима $CD4 >350$ ћел./ μ L, користи су превенција иреверзибилних оштећења имуног система, смањење ризика од компликација везаних за *HIV* (ТБЦ, НХЛ, КС, 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 успорити прогресију болести јетре тако што ће очувати или опоравити имунолошку функцију и редуковати имунолошку активацију и инфламацију повезану с *HIV*-ом. Неки лијекови који су активни против *HIV*-а активни су и против *HBV*-а (*TDF*, *3TC*, *FTC*), могу превенирати развој теже болести јетре тако што ће супримирати *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 смањити ризик за прогресију болести јетре.

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

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

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

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

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

Превенција сексуалне трансмисије: Третман *HIV* инфицираних особа може значајно смањити 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 редукује 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 редуковати инциденцу како *AIDS*-дефинишућих тако и *non-AIDS*-дефинишућих малигнома.

Насупрот користима, **могући ризици од раног увођења терапије код $CD4 >350$ ћел./ μ L** су нуспојаве и токсичност *АРВ*, резистенција на лијекове, повећано укупно вријеме употребе *АРТ*-а, већа шанса за замор пацијента с дуготрајним узимањем терапије, трошкови лијечења. Постојећи режими могу бити мање ефикасни или више токсични од нових терапија у скорој будућности.

Подаци о клиничким користима од увођења лијечења *АРВ* код $CD4 >500$ ћел./ μ L нису дефинитивно јасни, а нарочито код пацијената с изразито високим вриједностима $CD4$ ћелија и ниским вриједностима виремије. Неопходне су додатне студије како би се процијениле краткорочне и дугорочне користи од увођења терапије при високим вриједностима $CD4$, као и користи за јавно здравство те исплативост, односно укупни трошкови лијечења.

Дугорочна токсичност и развој резистенције на *АРВ* 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 безбједности новијих лијекова.

Токсичност *АРВ*: Постоји повећана инциденца *CVD* повезана с кумулативном експозицијом на неке лијекове у класама НРТИ и ПИ.

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 његе 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 његе код пацијената с узнапредовалом инфекцијом се односи на хоспитализацију и *АРВ*.

2.8. Специфични проблеми код пацијената с једном од опортунистичких инфекција

У узнапредованом стадијуму *HIV* болести, ОИ или малигноми могу захтијевати 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 ТБЦ, говоре у прилог иницирања третмана одмах по увођењу третмана за ОИ, јер то побољшава стопе преживљавања иако инциденца инфламаторне реакције имунске реконституције може бити повећана.

Данас се сматра да је рано увођење лијечења корисно осим у случају ОИ ЦНС-а типа криптококни менингитис и туберкулоза ЦНС-а. У случајевима ТБЦ, *PCP*, криптококног менингитиса, хитно увођење терапије може повећати ризик од ИРИС-а те би краће одлагање иницирања *АРТ*-а било неопходно. 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 (енгл. *long-term nonprogressor*)

Мали број АРВ нетретираних HIV инфицираних особа може задржати високе вриједности CD4 током дугог низа година (без прогресије), а још мањи број може задржати супримиран VL у дужем временском периоду. Иако терапија може бити 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. Иницијални АРВ режими садрже основицу двојног НРТИ у комбинацији, или с ПИ/р (група АРВ који спречавају дјеловање HIV протеазе) или с инхибитором интегразе. Било је покушаја и с неким алтернативним режимима, као што су три НРТИ, или ПИ плус ННРТИ без НРТИ, или бустирана ПИ монотерапија, али се све то показало као мање моћна терапија. Сваки лијек из типичне тројне комбинације треба бити засебно размотрен у смислу његове снаге, примјенљивости 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 постати комплекснији ако третман доживи неуспјех, односно ако се развије резистенција на лијекове или ако се код пацијента појаве неочекиване и тешке нуспојаве или интеракције лијекова.

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

Фактори које треба размотрити прије избора иницијалног режима су:

- Коморбидна стања (CVD, болести јетре, бубрега, ТБЦ, 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
- Тестирање тропизма ако се разматра увођење MVC-а
- 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 ly, 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 НРТИ "основицу" и трећи, "подржавајући" лијек.

НРТИ

Префериране комбинације НРТИ су коформулације два лијека у једној таблети, с тим да је један од тих лијекова *ЗТС* или *ФТС*. Коформулација побољшава примјењивост и адхеренцију пацијента. Класа НРТИ може узроковати липоатрофију и лактичку ацидозу, иако ризик за то варира од лијека до лијека унутар НРТИ класе. Двојни НРТИ се користе у комбинацији с једним ННРТИ ПИ бустираним с *РТВ* (ритонавир); *ИНСТИ* (класа АРВ лијекова који блокирају *HIV* ензим интегразу); или са *CCR5*- антагонист.

Ламивудин (*ЗТС*) и емтрицитабин (*ФТС*)

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

Преферирани двојни НРТИ: коформулације

Тенофовир (*TDF*) + емтрицитабин (*ФТС*)

То је моћна коформулација, која се узима једном дневно, те је и по америчким и по европским смјерницама препоручена као преферирана НРТИ комбинација код већине пацијената. Такође је доступна у коформулацији с ефавиренцом (*ЕФВ*), као комбинација три лијека у једној таблети. Код АРВ-*naive* пацијената, ова коформулација је показала моћну вирусолошку супресију и била је супериорна у односу на комбинацију *ZDV/ЗТС* у вирусолошкој ефикасности. *ABC/ЗТС* има инфериоран вирусолошки одговор у компарацији са *TDF/ФТС* 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 реналном токсичности, те је потребан мониторинг реналне функције. Постоји већи ризик од реналне дисфункције када се *TDF* укључи у режиме засноване на ПИ, који повећавају концентрацију *TDF*-а. *TDF* има интеракције, нарочито с атазанавиром (*АТВ*) (снижава

његове нивое) и с диданозином (*ddI*) (чије нивое повећава, те ту комбинацију треба избјегавати). *TDF* у комбинацији са или *FTC* или епивиром јесте преферирана комбинација НРТИ, нарочито код пацијената с *HIV/HBV* коинфекцијом, пошто су ови лијекови активни против оба вируса.

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

Абакавир (*ABC*) + ламивудин (*3TC*)

Ова коформулација, која се дозира једанпут дневно, некада је имала широку клиничку примјену. *ABC* је моћан НРТИ, без већих интеракција с другим лијековима. Добро се толерише у дужем року употребе, иако може узроковати 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 НРТИ код неких АРТ-*naive* пацијената. Резистенција на *ABC* је слична оној код *TDF*-а, уз *K65R* мутацију. ТАМ (тимидин аналогна мутација) може снизити снагу *ABC*-а.

ABC/3TC и *ZDV/3TC* (у комбинацији с *EFV*) постижу приближно исте вирусолошке одговоре.

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*-ом), вирусолошки одговори су били приближно исти у обје групе а повећање вриједности *CD4* је било веће код примаоца *ABC/3TC*. *ZDV* може узроковати 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 НРТИ. С обзиром да је био предмет истраживања бројних студија о превенцији перинаталне трансмисије, зидовудин је и надаље преферирани НРТИ за третман код трудница. Ова коформулација има минималне интеракције с осталим АРВ. Баријера резистенције *ZDV* је прилично широка.

Остали НРТИ

Ставудин (*d4T*)

Овај аналог тимидина је интензивно био употребљаван у прошлости, али је његова дугорочна токсичност ограничила његову примјену. Уско се повезује с периферном липоатрофијом, неуропатијом и лактичком ацидозом. Ризик од ових токсичности се још више усложњава када се *d4T* укључује са *ddI*, те је ова комбинација контраиндицирана. У развијеним земљама *d4T* се не препоручује, осим ако нема могућности избора неког другог АРВ лијека. *d4T* је у широкој примјени у генеричкој формулацији у земљама у развоју због ниске цијене, премда може изазвати тешку токсичност, те смјернице СЗО-а препоручују употребу алтернативних НРТИ, кад год је то могуће.

Диданозин (*ddI*)

Диданозин је један од НРТИ-а који се дозира једанпут дневно. Може имати веће непожељне ефекте у дугорочној примјени, те данас није препоручљив, осим ако нема на располагању неког другог НРТИ. Токсичности које га прате су периферна неуропатија, панкреатитис, липоатрофија и лактичка ацидоза, нарочито ако се узима уз *d4T*; ова комбинација је контраиндицирана, нарочито код трудница. Комбинација с тенофовиrom повећава ризик за токсичност због диданозина (потребно је прилагодити дозу *ddI*); осим тога, разни АРВ режими који садрже овај НРТИ имали су повишене стопе вирусолошког неуспјеха, те (код пацијената с вирусолошком супресијом) скромно повећање *CD4* вриједности.

ННРТИ

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

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

Ефавиренц (*EFV*)

EFV је преферирани ННРТИ због своје снаге и толерантности, а дозира се једанпут дневно. Доступан је у коформулацији с *TDF* и *FTC*. Краткорочна токсичност је обично транзиторна и 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 ПИ. 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 ННРТИ резистентне мутације се акумулирају током режима који доживљава неуспјех. С друге стране, дуги серумски полуживот *EFV* може омогућити трајну активност и лимитирану резистенцију, чак и с компромитованом адхеренцијом. *EFV* је контраиндициран 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.

Тренутно преферирани режим заснован на ННПТИ је коформулација *TDF*, *FTC* и *EFV* у једној таблети, уз дозирање једанпут дневно, која би ускоро требала бити доступна и нашим пацијентима.

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 узроковати понекад тешку или чак фаталну 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 безбједно наставити с терапијом без ризика од нуспојава. Резистенција на *NVP* је слична оној код *EFV*. 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 трансминаза на почетку, након двије седмице послје повећања дозе, те једанпут мјесечно током првих 18 седмица третмана.

Етравирин (*ETR*)

ETR је новији ННПТИ 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.

Рилпивирин (*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* 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 ННПТИ (*EFV*, *ETR* и *NVP*). *RPV* се повезује с мањим бројем непожељних дејстава.

Фиксна комбинација *RPV/TDF/FTC* је доступна и дозира се једанпут дневно. *RPV* се узима уз јело. Контраиндицирана 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 (ПИ)

Режими засновани на ПИ су показали вирусолошку снагу и трајност код АРТ-*naive* пацијената. Већина ПИ може бити фармаколошки ојачана уз истовремену администрацију ниских доза *RTV*, а неким ПИ је неопходно такво бустирање како би постигли терапијске нивое. *RTV*-ом бустирани ПИ су преферирани ПИ код већине пацијената. Бустирање *RTV*-ом додаје снагу и даје погодност, омогућава мање често дозирање и мањи број пилула по дози, иако то може имати додатна и нежељена дејства или интеракције међу лијековима. С употребом ПИ повезане су транзиторне гастроинтестиналне сметње и метаболички поремећаји, као што су хиперлипидемија и инзулинска резистенција. Њихова инциденца варира од једног до другог ПИ. Новији ПИ се разликују у смислу склоности да узрокују метаболичке компликације, које зависе од дозе *RTV*. Двије велике опсервацијске кохортне студије сугеришу да *LPV/r*, *IDV*, *FPV* или *FPV/r* могу бити повезани с повећаном стопом ИМ. Бустирање с *RTV*-ом омогућава редуковану 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 ПИ имају широку генетичку баријеру резистенције, те су ријетке резистентне мутације које се детектују при вирусолошком неуспјеху; сваки од њих има карактеристичан сет индукованих мутација.

Критеријуми за класификовање преферираних и алтернативних ПИ код АРТ-*naive* пацијената су: показана супериорност у вирусолошкој ефикасности када се пореде с неким другим, најмање једним режимом заснованим на ПИ, уз објављене резултате из 48. седмице; ПИ бустирани с *RTV*-ом не више од 100 mg *RTV* дневно; дозирање једанпут дневно; мали број таблета и добра толеранција.

Атазанавир (*ATV*)

ATV се укључује једанпут дневно, обично у иницијалној терапији, а може се употребљавати са или без *RTV*-а. Бустирање ритонавиром подиже нивое лијека без додатне токсичности и има побољшану вирусолошку активност у поређењу с небустираним *ATV*. *CASTLE* студија подржава став о *ATV/r* + *TDF/FTC* као преферираном режиму заснованом на ПИ. У *DHHS*-овим смјерницама, као и у развијеним земљама, *ATV/r* је препоручени ПИ за иницијални АРТ. Обично се добро толерише и има мањи број ГИ и липидних дејстава него остали ПИ; често узрокује индиректну хипербилирубинемију. Небустирани *ATV* не треба укључивати с *TDF*-ом, с обзиром да тај НРТИ спушта његове нивое концентрације, а апсорпција може бити смањена због истовремене употребе лијекова који супримирају гастричну киселину.

Дарунавир (*DRV*)

DRV мора бити укључен уз бустирање *RTV*-ом. *DRV/RTV* се употребљава и у иницијалној терапији и у "режиму спаса". *ARTEMIS* студија је поредила *DRV/r* са *LPV/r*, оба у комбинацији са *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 вiremije биле веће од 100.000 копија/mL, стопе вирусолошког одговора су биле ниже уз *LPV/r* него уз *DRV/r*. У развијеним земљама то је

препоручени ПИ за иницијални АРТ. Релативно се добро толерише, иако може узроковати ГИ поремећаје и хиперлипидемију.

Лопинавир (*LPV*)/ритонавир (*RTV*)

Овај једини коформулисани бустирани ПИ може се укључивати једанпут или двапут дневно у иницијалној терапији. Моћан је, али је повезан с умјереним гастроинтестиналним нуспојавама; може појачати непожељне липидне профиле (хиперлипидемија, нарочито хипертриглицеридемија); повезан је и с повећаним ризиком за кардиоваскуларне епизоде, те се препоручује прије као алтернативни него као преферирани ПИ код АРТ-*naive* пацијената. *ACTG 5142* студија је показала да је режим с *LPV/r* уз два НРТИ имао снижену вирусолошку ефикасност када се пореди с *EFV*-ом, 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 ПИ за употребу код трудница; дозирање једанпут дневно не треба примјењивати код трудница, нарочито током трећег триместра.

Остали ПИ се данас рјеђе употребљавају него они који су претходно наведени, иако могу имати улогу у неким индивидуализованим АРВ режимима.

Фосампренавир (*FPV*) се може укључивати са или без бустирања *RTV*-ом. У иницијалној терапији 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 као алтернативна ПИ опција.

Саквинавир (*SQV*) у својој најновијој формулацији се узима двапут дневно и мора бити ординираан уз ниску дозу *RTV*-а. *SQV/r* режим садржи већи број таблета и потребно је дозирање двапут дневно уз 200 mg *RTV*-а. Релативно се добро толерише, а може се администрирати у иницијалној терапији или у неким "режимима спаса".

Нелфинавир (*NFV*) је једини међу ПИ који се може употребљавати без бустирања *RTV*-ом. Мање је моћан од бустираних ПИ. 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. Може узроковати хипергликемију и реналну колику. Бустирани *IDV* се администрира двапут дневно, а небустирани сваких 8 сати.

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

2.12. С чим започети: ПИ наспрам ННРТИ

Хоћемо ли изабрати неки ННРТИ или бустирани ПИ?

Ако се изабере ННРТИ, *EFV* би требао бити први избор, осим у случају контраиндикација, као што је трудноћа. Преферирана употреба ПИ у поређењу с ННРТИ, као прва линија терапије, има и предности и недостатака. Предност бустираних ПИ

режима је да веома мали број пацијената који доживе вирусолошки неуспјех развију мутације (захтијева мултипле мутације), док су предности режима заснованих на ННПТИ (*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 ПИ укључује *RTV*; могу бити дозирани једанпут или двапут дневно и имају већи број таблета него ННПТИ режими. Интеракције међу лијековима код ПИ режима бустираних с *RTV*-ом су чешће него код режима заснованих на ННПТИ. У пракси постоје варијације од земље до земље у Европи, тако да 30–40% започињу терапију с бустираним ПИ а 60–70% започињу с ННПТИ. Ако се донесе одлука да се АРТ започне с бустираним ПИ, бустирани *DRV* или бустирани *ATV* би били најбоље опције. Ове препоруке су засноване на подацима *ARTEMIS* студије, која је упоређивала *DRV/r* наспрам *LPV/r*, као и *CASTLE* студије, која је упоређивала *ATV/r* наспрам *LPV/r*. Што се тиче нуспојава, већа фреквенција гастроинтестиналних нуспојава и повећање триглицерида и укупног холестерола забиљежени су 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 ГИ 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 ПИ; 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 (*ИНСТИ*)

Ралтегравир (*RAL*) је тренутно једини доступни инхибитор интегразе. Има мало познатих нежељених дејстава; може се укључивати у иницијалној терапији или у "режимима спаса". *RAL* се дозира двапут дневно; има релативно ниску баријеру резистенције.

Остали инхибитори интегразе су у фази развоја.

CCR5 антагонисти

MVC је једини доступан лијек у овој класи. Активан је само против *HIV*-а који искључиво користи *CCR5* корецептор, те се мора урадити скупно 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 сходно осталим коадминистрираним лијековима у терапији. У почетку је примарно био употребљаван као једна компонента у "режиму спаса". Тренутно је предмет истраживања и његова евентуална употреба у иницијалној терапији. *MVC* је био ријетко употребљаван у клиничкој пракси; има мало познатих нежељених дејстава; нема података о његовој дугорочној безбједности. Описана је резистенција на *MVC*. Вирусолошки слаб одговор на *MVC* обично се јавља због присуства вирусног тропизма *CHCR4* 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 НРТИ плус један ННРТИ

ННРТИ имају једнако, ако не и супериорно дејство у поређењу с ПИ комбинацијама.

TDF + *FTC* плус *EFV* је једна од најчешће употребљаваних комбинација у данашње вријеме, а доступна је у појединачној пилули *Atripla*; 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 + *3TC* плус *EFV* је вирусолошки једнако добар као и *d4T* + *3TC* плус *EFV*, иако је толерантност била знатно боља. Ипак, комбинација *TDF* + *3TC* се данас рјеђе користи у Европи и у САД-у, с обзиром да нема доступних *FDC*-а. Нема разлога да се укључује *3TC* умјесто *FTC*-а.

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* посматране су реналне и коштане нуспојаве уз *TDF* + *FTC*. Подаци о *ABC* + *3TC* плус *NVP* су за сад 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 НРТИ плус један ПИ

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

Питања која могу утицати на одлуку о избору третмана:

	<i>DRV/r</i>	<i>LPV/r</i>	<i>ATV/r</i>	<i>FPV/r</i>
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	<i>ARTEMIS</i>	Разне студије	<i>CASTLE</i>	<i>KLEAN</i>

TDF + FTC plus DRV/r је лиценциран за иницијалну терапију од фебруара 2009. године и један је од преферираних режима из прве линије по већини смјерница. Ова комбинација се показала у најмању руку једнако ефикасном као и *TDF + FTC* плус лопинавир/ритонавир у студији *ARTEMIS*. 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 ПИ јесте да *RTV* мора бити чуван у фрижидеру. Ово се промијенило у априлу 2010. године, када су уведене *RTV* таблете.

TDF + FTC plus ATV/r је одобрен за режим из прве линије у 2008. години. У студији *CASTLE*, *ATV/r* се показао вирусолошки једнак као и *Lopinavir/r*, али уз боље липиде и сличну толеранцију. Иако рандомизоване студије нису показале разлике између небустираниог и бустираниог *ATV*, 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 plus LPV/r је у многим смјерницама уврштен у категорију преферираних комбинација. Ипак, након објављивања резултата студија *CASTLE*, *ARTEMIS* и *ACTG 5142*, онедавно је *LPV/r* у *DHSS* смјерницама пребачен у категорију алтернативних режима. 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 ПИ.

ABC + 3TC* (или *TDF + FTC*) **plus *FPV/r. У студији *KLEAN* ова комбинација се показала скоро једнако успјешном као и *ABC + 3TC* плус *LPV/r* у погледу ефикасности и толерантности. Ипак, нису забиљежене мање стопе дијареје и вриједности холестерола. У студији *ALERT* је *FPV/r* био једнако ефикасан као и *ATV/r*, оба у комбинацији с *TDF + FTC* основицом. У Европи није лиценцирана употреба *FPV/r* једанпут дневно, иако би требала бити могућа употреба бустирања ниском дозом од 100 mg *RTV*-а.**

TDF + FTC* плус *SQV/r. Доступно је више података за *SQV* уз *ZDV* основицу него за основицу која садржи *TDF*. У релативно малој студији *GEMINI*, *SQV/r* уз *TDF + FTC* основицу је показао неинфериорност у односу на *LPV/r*. Главни недостатак режима

заснованих на *SQV* је дозирање двапут дневно и велики број пилула, што је разлог због којег се ова комбинација данас ријетко користи.

3. Два НРТИ 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. Индициран је када су ННРТИ или ПИ мање пожељни за примарну терапију, а нарочито када се очекују интеракције.

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

4. Три или четири НРТИ

Терапије с три или четири НРТИ имају неколико предности: мање интеракција, нема нуспојава типичних за ПИ или за ННРТИ, те чињеница да остале класе могу бити сачуване као резерва за будуће режиме. Главни недостатак тројне НРТИ терапије јесте да је мање вирусолошки моћна од осталих комбинација.

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

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

ZDV + 3TC + ABC + TDF: Неке студије су пријавиле 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 непознате.

TDF + 3TC + ABC/ddI би требало избјегавати. 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 НРТИ комбинације нису препоручљиве за терапију прве линије. Тројни НРТИ имају скромнију дјелотворност у поређењу с режимима у најмање двије класе. Подаци за четворне НРТИ су превише лимитирани. Ипак, тројни и четворни НРТИ 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 бити 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. ННРТИ плус ПИ

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

Пилот студије су такође показале скромне одговоре на двојне ПИ.

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 ННРТИ није добра комбинација, како је показала студија *INCAS*. Када се укључују НРТИ, важно је увјерити се да они не циљају на исто мјесто у животном циклусу *HIV*-а. Аналози *Timidina AZT* и *d4T* су чак и антагонистични.

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

ННРТИ комбинације могу узроковати осип, што отежава прављење диференцијалне дијагнозе. Чини се да се концентрације *EFV*-а знатно снижавају у комбинацији с *NVP*-ом. Комбинацију *EFV*-а и *NVP*-а треба избјегавати, углавном због токсичности. ННРТИ 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 кохортна 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 поступно, како се понекад ради у пракси због бриге о нуспојавама, погрешно је и опасно.

Грешке које се могу избјећи у терапији прве линије

- Монотерапија или двојна терапија као и поступно увођење терапије – треба увијек иницирати пуни АРТ режим
- Иницирање са смањеним дозама (осим за *NVP*)
- *T-20*, делавирдин *DLV*, *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* + *ddl* (разни разлози), *d4T* + *ddl* (токсичност)
- *TDF* у тројној НРТИ терапији (нарочито без тимидин аналога)
- Истовремено увођење *ABC* и ННРТИ без претходног *HLA* тестирања
- *EFV* + *NVP* (превелика токсичност)
- *EFV* или *NVP* + *RAL* (ниска баријера за резистенцију)

2.13. Распољиви АРВ лијекови

АРВ лијекови су сврстани у шест класа према механизму дјеловања. Ове класе су:

1. НРТИ – Нуклеозидни/нуклеотидни инхибитори реверзне транскриптазе
2. ННРТИ – Ненуклеозидни инхибитори реверзне транскриптазе
3. ПИ – Инхибитори протеазе
4. Инхибитори фузије
5. *CCR5* антагонисти
6. Инхибитори интегразе

АРВ лијекови: дозирање и нуспојаве				
АРВ	Акроним	Фабрички назив и облик	Дозирање	Нуспојаве
НРТИ – Нуклеозидни инхибитори реверзне транскриптазе или нуклеозидни аналози				
Абакавир	<i>ABC</i>	<i>Ziagen</i> тбл.	2x300 mg или 1x600 mg	Хиперсензитивна реакција, мучнина, осип, главобоља
Диданозин	<i>ddl</i>	<i>Videx EC</i> кап.	<60 kg: 1x250 mg >60 kg: 1x400 mg	Периферална полинеуропатија, панкреатитис, лактична ацидоза, мучнина, прољев
Емтрицитабин	<i>FTC</i>	<i>Emtriva</i> тбл.	1x200 mg	Прољев, осип, главобоља, лактична ацидоза
Ламивудин	<i>3TC</i>	<i>ЕПИvir</i> тбл.	2x150 mg или 1x300 mg	Прољев, лактична ацидоза, осип, главобоља
Ставудин	<i>d4T</i>	<i>Zerit</i> кап.	<60 kg: 2x30 mg>60 kg: 2x40 mg	Периферна полинеуропатија, липодистрофија, прољев, лактична ацидоза, панкреатитис
Зидовудин	<i>ZDV</i>	<i>Retrovir</i> кап.	3x200 mg или 2x300 mg	Анемија, неутропенија, лактична ацидоза, хепатитис, миозитис
<i>ABC</i> + <i>3TC</i>	<i>KVX</i>	<i>Kivexa</i> тбл.	1x600/300 mg	
<i>TDF</i> + <i>FTC</i>	<i>TVD</i>	<i>Truvada</i> тбл.	1x300/200 mg	
<i>ZDV</i> + <i>3TC</i>	<i>CBV</i>	<i>Combivir</i> кап.	2x300/150 mg	
<i>ZDV</i> + <i>3TC</i> + <i>ABC</i>	<i>TZV</i>	<i>Trizivir</i> тбл.	2x300/150/300 mg	

НтРТИ – Нуклеотидни инхибитор реверзне транскриптазе				
Тенофовир	<i>TDF</i>	<i>Viread</i> тбл.	1x300 mg	Ренална инсуфицијенција
ННРТИ – Ненуклеозидни инхибитори реверзне транскриптазе				
Ефавиренц	<i>EFV</i>	<i>Stocrin</i> тбл.	1x600 mg	Вртоглавица, главобоља, несаница, ноћне море, губитак концентрације, хепатитис
Невирапин	<i>NVP</i>	<i>Viramun</i> тбл. <i>Viramun XR</i> тбл.	1x200 mg 14 дана потом 2x200 mg 1x200 mg 14 дана потом 1x400 mg	Осип, хепатитис
Делавердин	<i>DLV</i>	<i>Rescriptor</i> тбл.	3x400 mg	Осип, прољев
Етравирин	<i>ETV</i>	<i>Intelence</i> тбл.	2x200 mg	Осип
Рилпивирин	<i>RPV</i>	<i>Edurant</i> тбл.	1x25 mg	Депресија
ПИ – Инхибитори протеазе				
Атазанавир	<i>ATV</i>	<i>Reyataz</i> кап.	1x400 mg 1x300 mg + 1x100 mg <i>RTV</i>	Хипербилирубинемија
Фосампренавир	<i>FPV</i>	<i>Lexiva</i> тбл.	2x1400 mg 1x1400 mg + 200 mg <i>RTV</i> 2x700 mg + 2x100 mg <i>RTV</i>	Осип, главобоља, прољев, дислипидемија, повраћање
Индинавир	<i>IDV</i>	<i>Crixivan</i> кап.	2x800 mg + 2x100 mg <i>RTV</i>	Нефролитијаза, дислипидемија, хипербилирубинемија
Лопинавир/ритонавир (фиксна комб.)	<i>LPV/r</i>	<i>Kaletra</i> кап.	2x400/100 mg или 1x800/200 mg	Прољев, метеоризам, повраћање, дислипидемија, хипергликемија
Нелфинавир	<i>NFV</i>	<i>Viracept</i> тбл.	3x750 mg или 2x1250 mg	Хиперлипидемија, прољев
Ритонавир	<i>RTV</i>	<i>Norvir</i> кап.	2x300 mg 10 дана, потом постепено повећавати до 2x600 mg	Дислипидемија, хепатитис, прољев
Саквинавир	<i>SQV</i>	<i>Invirase</i> кап.	2x1 грам	Прољев, дислипидемија
Типранавир	<i>TPV</i>	<i>Aptivus</i> кап.	2x500 mg + 2x200 mg <i>RTV</i>	Прољев, повраћање, малаксалост, главобоља, дислипидемија
Ампренавир	<i>APV</i>	<i>Agenerase</i> кап.	2x1200 mg	Прољев, осип, главобоља, повраћање
Дарунавир	<i>DRV</i>	<i>Prezista</i> тбл.	2x600 mg + 2x100 mg <i>RTV</i> ; или 1x800 mg + 1x100 mg <i>RTV</i>	

Инхибитори фузије				
Енфувиртид	<i>ENF</i>	<i>Fuzeon</i> инјек.	2x90 mg s.c.	Иритација коже
CCR5 антагонист				
Маравирок	<i>MVC</i>	<i>Selzentry</i> тбл.	2x150; или 2x300; или 2x 600, у зависности од комбинације	Бол у трбуху, вртоглавица, осип, хепатотоксичност, ортостатска хипотензија
Инхибитор интегразе				
Ралтегравир	<i>RAL</i>	<i>Isentress</i> тбл.	2x400 mg	Мучнина, главобоља, прољев, <i>СПК</i> елевација

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

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

- (а) 1 ННРТИ + 2 НРТИ
- (б) 1 ПИ + 2 НРТИ
- (в) 1 П + 2 НРТИ

Комбинација ННРТИ, ПИ или П + 2 НРТИ се преферира за већину пацијената.

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

Режими за АРТ-naïve пацијенте

Смјернице DHHS-а, 2012. године

Преферирани режими	Алтернативни режими
<ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>EFV</i> + <i>TDF/FTC</i> ✓ <i>ATV/r</i> + <i>TDF/FTC</i> ✓ <i>DRV/r</i> (једном дневно) + <i>TDF/FTC</i> ✓ <i>RAL</i> + <i>TDF/FTC</i> <p>[Само за труднице: <i>LPV/r</i> (двапут дневно) + <i>ZDV/3TC</i>]</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>EFV</i> + <i>ABC/3TC</i> ✓ <i>RPV</i> + (<i>TDF/FTC</i> или <i>ABC/3TC</i>) ✓ <i>ATV/r</i> + <i>ABC/3TC</i> ✓ <i>DRV/r</i> + <i>ABC/3TC</i> ✓ <i>FPV/r</i> (једном или двапут дневно) + (<i>ABC/3TC</i> или <i>TDF/FTC</i>) ✓ <i>LPV/r</i> (једном или двапут дневно) + (<i>ABC/3TC</i> или <i>TDF/FTC</i>) ✓ <i>RAL</i> + <i>ABC/3TC</i>

Прихватљиви режими	Укључити уз опрез
<ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>EFV</i> + <i>ZDV/3TC</i> ✓ <i>NVP</i> + (<i>TDF/FTC</i> или <i>ZDV/3TC</i>) ✓ <i>NVP</i> + <i>ABC/3TC</i> ✓ <i>RPV</i> + <i>ZDV/3TC</i> ✓ <i>MVC</i> + <i>ZDV/3TC</i>, <i>TDF/FTC</i> или <i>ABC/3TC</i> ✓ <i>RAL</i> + <i>ZDV/3TC</i> ✓ <i>ATV</i> + (<i>ABC</i> или <i>ZDV</i>)/<i>3TC</i> ✓ <i>DRV/r</i> + <i>ZDV/3TC</i> ✓ <i>LPV/r</i> + <i>ZDV/3TC</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>SQV/r</i> + <i>TDF/FTC</i> ✓ <i>SQV/r</i> + (<i>ABC</i> или <i>ZDV</i>)/<i>3TC</i>

Режими за АРТ-naïve пацијенте Смјернице IAS-USA, 2012. године

	Препоручени режими	Алтернативни режими
ННРТИ + НРТИ	<i>EFV/TDF/FTC</i> <i>EFV/ABC/3TC</i>	<i>MRV</i> + <i>TDF/FTC</i> или <i>ABC/3TC</i> <i>RPV</i> + <i>TDF/FTC</i> или <i>ABC/3TC</i>
ПИ/r + НРТИ	<i>DRV/r</i> + <i>TDF/FTC</i> <i>ATV/r</i> + <i>TDF/FTC</i> <i>ATV/r</i> + <i>ABC/3TC</i>	<i>DRV/r</i> + <i>ABC/3TC</i> <i>LPV/r</i> + <i>TDF/FTC</i> или <i>ABC/3TC</i>
ИНСТИ + НРТИ	<i>RAL</i> + <i>TDF/FTC</i>	<i>RAL</i> + <i>ABC/3TC</i>
ССР5 + НРТИ*	<i>MVC</i> + <i>TDF/FTC</i> (или <i>ABC/3TC</i>)	
ПШ/r + ИНСТИ	<i>DRV/r</i> + <i>RAL</i> <i>LPV/r</i> + <i>RAL</i>	

* Режими засновани на ССР5 антагонистима и НРТИ за иницијалну терапију који могу бити размотрени само у посебним ситуацијама, укључујући снагу препоруке и квалитет доказа

Преферирани, алтернативни и прихватљиви режим за АРТ-naïve одрасле пацијенте Смјернице EACS-a, 2012. године

Лијек из колоне А комбиновати с лијеком из колоне Б

А	Б	Напомена
ННРТИ	НРТИ	<i>TDF/FTC</i> коформулација <i>ABC/3TC</i> коформулација <i>EFV/TDF/FTC</i> коформулација <i>RPV/TDF/FTC</i> коформулација
<i>EFV</i> <i>RPV</i>	<i>ABC/3TC</i> или <i>TDF/FTC</i>	
<i>NVP</i>	<i>TDF/FTC</i>	<i>TDF/FTC</i> коформулација
ПИ бустирани ритонавиром	<i>ABC/3TC</i> или <i>TDF/FTC</i>	<i>ATV/r</i> 1x300/100 mg <i>DRV/r</i> 1x800/100 mg <i>LPV/r</i> 2x400/100 mg или 1x800/200 mg
<i>ATV/r</i> <i>DRV/r</i> <i>LPV/r</i>		
Инхибитор интегразе	<i>TDF/FTC</i>	<i>RAL</i> 2x400 mg
<i>RAL</i>		

Компоненте за алтернативни режим
Смјернице EACS-а, 2012. године

ПИ бустирани ритонавиром	Напомена
<i>SQV/r</i>	2x1000/100 mg
<i>FPV/r</i>	2x700/100 mg или 1x1400/200 mg
НРТИ	ZDV/3TC коформулација
<i>TDF/3TC</i> <i>ZDV/3TC</i>	
<i>ddI/3TC</i> или <i>ddI/FTC</i>	
CCR5 инхибитор	Само за CCR5 тропичан HIV
<i>MVC</i>	

Режими за АРТ-naïve пацијенте
Смјернице СЗО-а, 2010. године

<i>ZDV+ 3TC + EFV</i> <i>ZDV + 3TC + NVP</i> <i>TDF + 3TC (или FTC) + EFV</i> <i>TDF + 3TC (или FTC) + NVP</i>

Препоруке за иницијални режим код АРТ-naïve пацијената у Босни и Херцеговини

Избор лијекова	
Комбинације НРТИ ННРТИ или ПИ Препоручени ННРТИ Препоручени ПИ	<i>TDF/FTC</i> или <i>ABC/3TC</i> Без посебне преференције <i>EFV</i> <i>LPV/r</i>

Режими за АРТ-naïve пацијенте – смјернице

АРВ режими препоручени за започињање терапије (Преферирани/Препоручени)				
	НРТИ	ННРТИ	ПИ	П
US DHHS' 12 http://www.AIDSinfo.nih.gov	<i>TDF/FTC</i>	<i>EFV</i>	<i>ATV/r</i> <i>DRV/r</i>	<i>RAL</i>
IAS-USA'12 JAMA 2012,308 387 http://jama.jamanetwork.com	<i>TDF/FTC</i> <i>ABC/3TC</i>	<i>EFV</i>	<i>ATV/r</i> <i>DRV/r</i>	<i>RAL</i>
UK'12 http://www.bHIVa.org	<i>TDF/FTC</i>	<i>EFV</i>	<i>ATV/r</i> <i>DRV/r</i>	<i>RAL</i>
EACS'12 http://www.eacs.eu	<i>TDF/FTC</i> <i>ABC/3TC</i>	<i>EFV</i> <i>NVP</i> <i>RPV</i>	<i>ATV/r</i> <i>DRV/r</i> <i>LPV/r</i>	<i>RAL</i>

<p>WHO'10 http://www.who.int http://www.who.int/HIV/pub/APB/adult2010/en</p>	<p><i>TDF + 3TC</i> (или <i>FTC</i>) <i>ZDV + 3TC</i> (или <i>FTC</i>)</p>	<p><i>EFV</i> <i>NVP</i></p>	-	-
<p>АРТ у БиХ</p>	<p><i>TDF/FTC</i> <i>ABC/3TC</i></p>	<p><i>EFV</i></p>	<p><i>LPV/r</i></p>	

2.15. Предности и недостаци АРВ компоненти препоручених за иницијални АРТ

АРВ класа	АРВ лијек	Предности	Недостаци
ННРТИ (по абecedном реду)		<p>ННРТИ класа - предности:</p> <ul style="list-style-type: none"> • дуги полуживоти • мања метаболичка токсичност (дислипидемија, инсулинска резистенција) него код неких ПИ 	<p>ННРТИ класа – недостаци:</p> <ul style="list-style-type: none"> • већи ризик за резистенцију у вријеме неуспјеха третмана уз ННРТИ него уз ПИ • могућа унакрсна резистенција • осип коже • могуће <i>CYP450</i> интеракције лијекова • пренесена резистенција је чешћа уз ННРТИ него уз ПИ
	<i>EFV</i>	<ul style="list-style-type: none"> • вирусолошки одговори подједнаки или супериорни у односу на све успоредне за сада • дозирање једанпут дневно • коформулисан с <i>TDF/FTC</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • неуропсихијатријске нуспојаве • *тераген у првом триместру трудноће; треба избјежавати укључивање <i>EFV</i> код жена које би могле затрудњети, а контраиндициран је у првом триместру. • дислипидемија
	<i>NVP</i>	<ul style="list-style-type: none"> • без ограничења с храном • мањи липидни ефекти него код <i>EFV</i> • дозирање једанпут дневно уз таблетарну формулацију с продуженим дјеловањем 	<ul style="list-style-type: none"> • већа инциденца осипа, укључујући и ријетку али тешку ХСР (<i>SJS</i> или <i>TEN</i>) • већа инциденца хепатотоксичности, укључујући и тешке, чак и фаталне случајеве хепатичке некрозе, него што је случај код осталих ННРТИ • не би се смио користити код жена с <i>CD4</i> >250 ћел./μL (хепатотоксичност је 12 пута чешћа), нити код мушкараца са <i>CD4</i> >400 ћел./μL (хепатотоксичност је два пута чешћа) • рани вирусолошки неуспјех <i>NVP</i> + <i>TDF</i> + (<i>FTC</i> или <i>3TC</i>) у мањим клиничким студијама
	<i>RPV</i>	<ul style="list-style-type: none"> • дозирање једанпут дневно • коформулисан с <i>TDF/FTC</i> • поређење с <i>EFV</i>: <ul style="list-style-type: none"> ➢ мање прекида због ЦНС нежељених појава ➢ мање липидних ефеката 	<ul style="list-style-type: none"> • више вирусолошких неуспјеха код пацијената с предтретманским вриједностима <i>HIV PHK</i> >100.000 копија/mL него што је случај с режимима заснованим на <i>EFV</i> • више мутација повезаних с ННРТИ и <i>3TC</i> приликом вирусолошког неуспјеха него код режима који садрже <i>EFV</i> + два НРТИ • узимање уз храну • апсорпција зависи од нижег гастричног <i>pH</i> • контраиндициран уз ППИ • пријављена депресија повезана с <i>RPV</i>
ПИ (по абecedном реду)		<p>ПИ класа – предности:</p> <ul style="list-style-type: none"> • виша генетичка баријера за резистенцију него уз ННРТИ и <i>RAL</i> • ПИ резистенција није уобичајена приликом неуспјеха у вријеме док је пацијент на свом првом ПИ режиму 	<p>ПИ класа / недостаци:</p> <ul style="list-style-type: none"> • метаболичке компликације као што су дислипидемија, инсулинска резистенција, хепатотоксичност • ГИ нежељене појаве • <i>CYP2A4</i> инхибитори и супстрати: могућност интеракције међу лијековима (израженији код режима заснованих на <i>RTV</i>)
	<i>ATV</i>	<ul style="list-style-type: none"> • мање нежељених дејстава на липиде него код осталих ПИ • дозирање једанпут дневно • мали број пилула • добра ГИ толерантност 	<ul style="list-style-type: none"> • индиректна хипербилирубинемија • <i>PR</i> интервал продужен • не може се истовремено укључивати с <i>TDF</i>, <i>EFV</i> или <i>NVP</i> • нефролитијаза • осип коже • узимање уз храну

			<ul style="list-style-type: none"> • апсорпција зависи од хране и нижег гастричног pH
	<i>ATV/r</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>RTV</i> бустирање: • дозирање једанпут дневно • мали број пилула 	<ul style="list-style-type: none"> • више нежељених дејстава на липиде него код небустираног <i>ATV</i> • више хипербилирубинемije него код небустираног <i>ATV</i> • узимање уз храну • апсорпција зависи од хране и нижег гастричног pH. • <i>RTV</i> бустирање неопходно уз <i>TDF</i> и <i>EFV</i>; уз <i>EFV</i>, укључити <i>ATV</i> 400 mg и <i>RTV</i> 100 mg једанпут дневно (само код ПИ-naive пацијената). • не смије се укључивати истовремено с <i>NVP</i>
	<i>DRV/r</i>	<ul style="list-style-type: none"> • дозирање једанпут дневно • моћна вирусолошка ефикасност 	<ul style="list-style-type: none"> • осип коже • узимање уз храну
	<i>FPV/r</i>	<ul style="list-style-type: none"> • уз дозирање двапут дневно има успоредиву ефикасност као <i>LPV/r</i> • <i>RTV</i> бустирање има за резултат већи антивирусни ефекат • дозирање једанпут дневно могуће уз <i>RTV</i> 100 mg или 200 mg дневно • не мора се узимати уз храну 	<ul style="list-style-type: none"> • осип коже • хиперлипидемија • уз дозирање једанпут дневно су ниже <i>APV</i> концентрације него уз дозирање двапут дневно • код <i>FPV</i> 1.400 mg + <i>RTV</i> 200 mg: неопходно је 200 mg <i>RTV</i>, и нема коформулације • мање података о дози <i>FPV</i> 1.400 mg + <i>RTV</i> 100 mg него о <i>DRV/r</i> и <i>ATV/r</i>
ПИ (по абecedном реду)	<i>LPV/r</i>	<ul style="list-style-type: none"> • коформулисан • не мора се узимати уз храну • препоручени ПИ код трудница (искључиво двапут дневно) • веће повећање вриједности <i>CD4</i> него код режима заснованих на <i>EFV</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • неопходно 200 mg <i>RTV</i> дневно • мања експозиција на лијек код трудница - може бити неопходно повећати дозу у трећем триместру • дозирање једанпут дневно није препоручено код трудница • могућ већи ризик за ИМ повезан с кумулативном употребом <i>LPV/r</i> • пријављени су <i>PR</i> и <i>QT</i> интервалска пролонгација. Укључивати уз опрез код пацијената под ризиком за кардијалне абнормалности или код оних који узимају неке друге лијекове са сличним дејствима.
	<i>SQV/r</i>	<ul style="list-style-type: none"> • слична ефикасност али мање хиперлипидемије него уз <i>LPV/r</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • највећи број пилула (6 пилула дневно) од свих доступних ПИ режима • неопходно 200 mg <i>RTV</i> • узимање уз храну • у једној студији с добровољцима, регистрована <i>PR</i> и/или <i>QT</i> интервалска пролонгација • препоручен ЕКГ прије третмана • <i>SQV/r</i> није препоручен код пацијената који имају било које од доље наведених стања: (1) конгенитална или стечена <i>QT</i> пролонгација; (2) предтретмански ЕКГ >450 милисекунди; (3) истовремена терапија с лијековима који пролонгирају <i>QT</i> интервал; (4) комплетан AV блок без имплантираног пејсмејкера; (5) ризик за комплетан AV блок.
<i>ИНСТИ</i>	<i>RAL</i>	<ul style="list-style-type: none"> • вирусолошки одговор није инфериоран у поређењу с <i>EFV</i> • мање нежељених дејстава и липидних промјена него код <i>EFV</i> • не мора се узимати уз храну • мање интеракција међу лијековима него код режима заснованих на ПИ или NNRTI 	<ul style="list-style-type: none"> • дозирање двапут дневно • нижа генетичка баријера за резистенцију него код бустираних режима заснованих на ПИ • пријављено је повећање креатинин киназе, миопатије и рабдомиолијазе • пријављени су ријетки случајеви тешких реакција на кожи (укључујући и <i>SJS</i> и <i>TEN</i>) и системски ХСР с осипом и конституцијским симптомима, са или без хепатитиса.
<i>CCR5</i> антагонист	<i>MVC</i>	<ul style="list-style-type: none"> • вирусолошки одговор није инфериоран у поређењу с <i>EFV</i> у накнадним анализама <i>MERIT</i> студије • мање нежељених дејстава него 	<ul style="list-style-type: none"> • неопходно тестирање вирусног тропизма прије иницирања терапије, што изискује додатне трошкове и може довести до одгођеног иницирања терапије • више пацијената који су били третирани са <i>MVC</i> него оних који су били третирани с <i>EFV</i> морају

		код <i>EFV</i>	прекидати терапију због недовољне ефикасности (у <i>MERIT</i> студији) <ul style="list-style-type: none"> мање дугорочног искуства код АРТ-<i>naive</i> пацијената него код режима заснованих на бустираним ПИИ или на ННПТИ лимитирана искуства с двојним ННПТИ осим оним за <i>ZDV/3TC</i> дозирање двапут дневно
Двојни ННПТИ	<i>ABC/3TC</i>	<ul style="list-style-type: none"> вирусолошки одговор није инфериоран у поређењу са <i>ZDV/3TC</i> бољи одговор <i>CD4</i> него код <i>ZDV/3TC</i> дозирање једанпут дневно коформулација не мора се узимати уз храну нема кумулативне ТАМ резистенције 	<ul style="list-style-type: none"> могућа <i>ABC XCP</i> код пацијената с <i>HLA-B*5701</i> повећана могућност за кардиоваскуларне епизоде инфериоран вирусолошки одговор код пацијената с базичном <i>HIV PHK</i> >100.000 копија/mL у поређењу са <i>TDF/FTC</i> у <i>ACTG 5202</i> студији; ипак, ово није забиљежено у студији <i>HEAT</i>.
	<i>TDF/FTC</i>	<ul style="list-style-type: none"> бољи вирусолошки одговор него код <i>ZDV/3TC</i> бољи вирусолошки одговор него код <i>ABC/3TC</i> код пацијената с базичном <i>HIV PHK</i> >100.000 копија/mL у <i>ACTG 5202</i> студији; ипак, ово није забиљежено у студији <i>HEAT</i>. активан против <i>HBV</i>; препоручен за двојну ННПТИ код <i>HIV/HBV</i> коинфекције дозирање једанпут дневно не мора се узимати уз храну коформулисан (<i>TDF/FTC</i>, <i>EFV/TDF/FTC</i> и <i>RPV/TDF/FTC</i>) нема кумулативне ТАМ резистенције 	<ul style="list-style-type: none"> могућност реналног поремећаја, укључујући и <i>Fanconi</i> синдром и акутну реналну инсуфицијенцију рани вирусолошки неуспјех <i>NVP</i> + <i>TDF</i> + (<i>FTC</i> или <i>3TC</i>) у малим клиничким студијама могуће смањење <i>BMD</i>
	<i>ZDV/3TC</i>	<ul style="list-style-type: none"> коформулисан (<i>ZDV/3TC</i> и <i>ZDV/3TC/ABC</i>) не мора се узимати уз храну (иако се боље толерише уз храну) преферирани двојни ННПТИ код трудница 	<ul style="list-style-type: none"> супресија коштане сржи, а нарочито анемија и неутропенија ГИ интолеранција, главобоља митохондријална токсичност, укључујући и липоатрофију, лактичну ацидозу, хепатичку стеатозу у поређењу са <i>TDF/FTC</i>, инфериоран у комбинацији с <i>EFV</i> мање повећање <i>CD4</i> него код <i>ABC/3TC</i> 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 редуковане 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 специфичних проблема пацијента.

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

Прије започињања лијечења, препоручује се једно мјерење *HIV PHK* 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 log 10. Након тога се *HIV PHK* и *CD4 + T ly* одређују свака 3–4 мјесеца. Ако након 6 мјесеци перзистира виремија већа од 50 копија/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 недетектибилним 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 PHK* у распону од 200 до 1.000 копија/mL.

Најновији АРВ режими су довољно моћни да супримирају виремију код скоро свих пацијената (иако може бити присутна виремија ниског степена, мање од 200 копија/mL, то не мора значити да ће доћи до вирусолошког неуспјеха). Ако не дође до вирусолошке супресије, треба испитати све могуће узроке. Најчешћи разлог за неуспјех иницијалног АРТ-а је лоша адхеренција на лијекове. То се може односити на комплетан режим или само на поједини лијек. Лоша адхеренција се може видјети већ након првих узетих доза или појавити касније у било којем тренутку, чак и након дужег периода добре адхеренције. Може бити и последица недостатка адекватног савјетовања, појаве нуспојава лијекова или употребе психоактивних супстанци или алкохола. Такође, може доћи и до "замора од третмана". Уз непотпуну адхеренцију, фактори који се повезују с вирусолошким неуспјехом су веће претретманске вриједности виремије, нижи надир *CD4*, претходно дијагностикован *AIDS*, коморбидитети, претходно неуспјели третман, АРВ токсичност, фармакокинетички проблеми, субоптимална снага лијека.

Могући узрочник неуспјелог АРТ-а може бити претходно егзистирајућа *HIV* резистенција, било да је пацијент већ био инфициран резистентним *HIV*-ом, било да се код њега развила резистенција на претходни АРВ режим. Ризик за неуспјех третмана због резистенције може бити смањен тестирањем резистенције на самом почетку, ако је

то могуће. Алтернативно, може доћи до неодговарајуће АРВ експозиције због лоше апсорпције или интеракције лијекова. Интеракције лијекова су рјеђа појава, а могу бити избјегнуте пажљивом анализом историје употребљаваних лијекова.

Без обзира на узрочника, резистенција на АРВ често прати вирусолошки неуспјех код пацијената, а извјесне мутације у свакој од АРВ класа узрокују опсежне унакрсне резистенције унутар класе. Треба урадити тест резистенције код сваког случаја незадовољавајуће супресије, ако је то могуће. Вирусолошки неуспјех првог, па чак и другог режима, треба бити праћен хитним новим покушајем у супримирању виремије испод граница детекције.

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

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

Тест резистенције је неопходно реализовати у вријеме док пацијент још увијек узима режим који доживљава неуспјех или унутар 4 седмице по прекиду терапије.

Код пацијената код којих је поново детектибилна 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.

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

Пацијентима који су развили резистенцију на све или на већину доступних режима није могуће дизајнирати режим с два или три потпуно активна лијека. У оваквом случају боље је оставити пацијента на истом режиму него промијенити режим. Кохортне студије су показале да продужавање терапије, чак и у присуству виремије, а у одсуству повећања вриједности *CD4*, смањује ризик од прогресије болести.

2.16.2 Неуспјешан АРВ третман

Вирусолошки неуспјех	Потврђена <i>HIV РНК</i> >400 копија/mL након 24 седмице, >50 копија/mL након 48 седмица или >400 копија/mL након вирусне супресије <u>Примједба:</u> Већина пацијената имаће смањен VL >1 log 10 копија/mL у 1–4 седмице
Имунолошки неуспјех	<i>CD4</i> увећање <25–50 ћел./μL у првој години терапије или смањење вриједности <i>CD4</i> испод почетних вриједности <u>Примједба:</u> Просјечно повећање је око 150 ћел./μL у првој години уз <i>HAART</i> код <i>ARV-naive</i> пацијената
Клинички неуспјех	Појава неког догађаја везаног за <i>HIV</i> >3 мјесеца након иницирања <i>HAART</i> -а <u>Примједба:</u> Мора се искључити могућност имуног синдрома реконституције

2.16.3 Менаџмент вирусолошког неуспјеха

ВИРУСОЛОШКИ НЕУСПЈЕХ	
<ul style="list-style-type: none"> • Дефиниција: Неуспјех снижавања вриједности <i>viral load</i>а за ≥ 1 log у 1–2. седмици, на <400 копија/mL у 24. седмици, на <50 копија/mL у 48. седмици или било који потврђен <i>viral load</i> >50 копија/mL након 48. седмице. • Процјена: Адхеренције, нетолерантности, фармакокинетичких питања и резистенције. • Резистенција: Бустирани ПИ (<i>LPV/r</i>, <i>ATV/r</i>, <i>SQV/r</i>, <i>FPV/r</i>, <i>DRV/r</i>), сви имају високу генетичку баријеру за резистенцију. Све остале класе имају нижу баријеру (осим неких НРТИ). Дакле, већина пацијената с неуспјешним VL на <i>HAART</i>-у који је заснован на ПИ/<i>r</i> имаће сензитивне сојеве <i>HIV</i>-а, осим ако се ти лијекови пролонгирају за извјестан период. Остали АРВ обично развију резистенцију много рапидније приликом вирусолошког неуспјеха. • Правило двојности: Увијек морају бити присутна два лијека која су активна <i>in vitro</i>, а пожељно је да буду три. • ЗТС: Резистенција (<i>184V</i>) се развија у раној фази режима који доживљава неуспјех. Овај лијек (или <i>FTC</i>) прави вирус "мање робусним" уз <i>184V</i> мутацију и не доводи до ризика од даљњих НРТИ мутација, тако да се најчешће задржи у режиму, иако се на њега не може рачунати као на активан лијек. • Имунолошки неуспјех: Дефинисан као неуспјех да се повећају вриједности <i>CD4</i> на >350–500 ћел./μL током 4–7 година упркос доброј вирусној супресији. Узрок је најчешће непознат, као и евентуална интервенција. 	
ТЕСТОВИ РЕЗИСТЕНЦИЈЕ	
<ul style="list-style-type: none"> • Најчешће генотипски тест, нарочито код раног секвенсног неуспјеха. • Тестирање треба урадити за вријеме трајања терапије или унутар 4 седмице. Ако је могуће, искључити режим који доживљава неуспјех. • <i>Viral load</i> >500–1.000 копија/mL је обично потребан за извођење тренутно доступних врста тестова резистенције. • Вирусолошки неуспјех препоручених режима прве линије је уопштено узрокован пренесеном резистенцијом или лошом адхеренцијом. 	

ИНТЕРПРЕТАЦИЈА РЕЗУЛТАТА ТЕСТИРАЊА РЕЗИСТЕНЦИЈЕ

- Интерпретација резултата тестирања резистенције је комплексна и понекад ју је најбоље повјерити експерту.
- Интерпретација треба укључивати историју претходних *лијечења APB* и резултате претходних тестирања резистенције. Претходне резистентне мутације, чак и ако нису детектоване на најновијем тестирању, и надаље имају своју важну улогу.
- Неуспјех да се детектују резистентне мутације приликом неуспјеха третмана обично указује на лошу адхеренцију.
- Тестирање резистенције је најбоље за идентификовање лијекова који неће бити ефикасни, а рјеђе ће показати лијекове који ће бити ефикасни.

БЛИПОВИ

Блипови су дефинисани као појединачно мјерење *VL* од 50–200 копија/mL. Тестирање треба поновити, али интерпретирано као лабораторијска грешка и терапијски недоследно ако није потврђена вриједност *VL* >50 копија/mL. Блипови такође могу указивати на пропусте у адхеренцији. Трајно повишене резултате треба сматрати вирусолошким неуспјехом.

СЕКВЕНЦЕ

Очекивања варирају у зависности од броја режима код одређеног вирусолошког неуспјеха. Најбољи резултати су уз први и други режим; наредни режими су мање ефикасни ако је адхеренција неупитна.

2.16.4 Поједностављење режима

Поједностављени режим се може примијенити кад пацијент прима третмане који нису препоручени у преферираним или алтернативним режимима за иницијалну терапију или уколико је укључен режим прије него што су биле доступне нове опције које се лакше администрирају.

Главни разлози за поједностављење режима су побољшање пацијентовог квалитета живота, одржавање дугорочне адхеренције, избјегавање токсичности која се може развити уз пролонгирану употребу *APB* и редуковање ризика за вирусолошки неуспјех.

Кандидати за поједностављење режима су они пацијенти који су на третману без историје неуспјешног третмана.

Врши се замјена лијека унутар класе: замјена новим лијеком или коформулацијом или истим *APB* уз мању учесталост узимања доза или прелазак нпр. с ПИ на ННРТИ или на неки лијек из неке друге класе.

Замјена НРТИ: замјена *ZDV* и *d4T* с *TDF* или *ABC*

Замјена ННРТИ: замјена *NVP* с *EFV*

Замјена ПИ: један ПИ за други ПИ уз мању учесталост дозирања

Након поједностављења режима, ради се лабораторијски и клинички мониторинг (*CD4* и *VL*) од 2 до 6 седмица.

2.16.5 Које АРТ режиме замијенити којима

Промене АРТ режима се заснивају на налазу теста резистенције.

Иницијални режим	Друга линија
(<i>NVP</i> или <i>EFV</i>) + један од 3 НРТИ комбинација доле наведених	ПИ/р укључујући <i>LPV/r</i> , <i>ATV/r</i> , <i>FPV/r</i> , <i>IDV/r</i> , <i>SQV/r</i> (<i>NFV</i> може бити размотрен иако је мање моћан)
(<i>ZDV</i> или <i>d4T</i>) + <i>3TC</i>	<i>TDF</i> + (<i>3TC</i> или <i>FTC</i>) + <i>ATV/r</i> или <i>LPV/r</i>
<i>TDF</i> + (<i>3TC</i> или <i>FTC</i>)	<i>ZDV</i> + (<i>3TC</i> или <i>FTC</i>) + <i>ATV/r</i> или <i>LPV/r</i>

АРВ режими који се не препоручују за иницијалну терапију

Разлози због којих се не препоручују	Лијекови
Висока стопа раног вирусолошког неуспјеха	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>ddI</i> + <i>TDF</i>
Инфериорна вирусолошка ефикасност	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>ABC</i> + <i>3TC</i> + <i>ZDV</i> као тројни НРТИ режим ▪ <i>ddI</i> + (<i>3TC</i> или <i>FTC</i>) ▪ <i>DLV</i> ▪ <i>NFV</i> ▪ <i>SQV</i> као једини ПИ (небустиран) ▪ <i>TPV</i>
Висока инциденца токсичности	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>d4T</i> + <i>3TC</i> ▪ <i>ddI</i> + <i>TDF</i> ▪ <i>IDV/r</i> ▪ <i>RTV</i> као једини ПИ
Оптерећење великим бројем пилула	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>IDV</i> (небустирани) ▪ <i>NFV</i> + <i>SQV</i>
Недовољно података за употребу у иницијалном третману	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>ABC</i> + <i>TDF</i> ▪ <i>ABC</i> + <i>ddI</i> ▪ <i>DRV</i> ▪ <i>ENF</i> (<i>T 20</i>) ▪ <i>ETR</i>
Немају предности у односу на стандардне режиме	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Режими из 3 класе ▪ 3 НРТИ + ННРТИ

2.16.6 Режи́ми које никада не треба препоручити

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

- АРВ компоненте које се не препоручују:
 - *ddI + d4T*
 - *ddI + TDF*
 - *FTC + 3TC*
 - *d4T + ZDV*
 - *DRV, SQV* или *TPV* као једини ПИ (небустиран)
 - *EFV* током трудноће и код жена које имају намјеру да затрудне
 - *NVP* не укључивати код жена с *CD4 >250* ћел./ μ L или мушкараца с *CD4 >400* ћел./ μ L
 - 2 ННРТИ у комбинацији

2.17. АРВ лијекови доступни у БиХ

Табела у наставку садржи лијекове који се могу издавати на терет средстава фондова здравственог осигурања у БиХ.

	ГЕНЕРИЧКО ИМЕ	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>NFV</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>

2.18. Имуни реконституциони инфламаторни синдром (ИРИС)

Код већине пацијената увођење АРТ-а побољшава имунски одговор на широки спектар опортунистичких инфекција. Мали постотак пацијената развије инфламаторни одговор на специфичне ОИ (ТБЦЦ, МАС, CMV, РСР, токсоплазмоза, HBV, VZV, криптококус) неколико седмица или мјесеци након увођења АРТ-а. Инфламаторни одговор је назван имуни реконституциони инфламаторни синдром (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 имуним 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 опортунистичке инфекције 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 није јасно дефинисано.

2.19. Професионална постекспозицијска профилакса (ПЕП)

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

Постекспозицијска профилакса (ПЕП) се дефинише као АРВ лијечење иницирано 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: увод на иглу, посјекотина проузрочена оштрим предметом (инциденца је од 0,2% до 0,3%); или преко мукоутане експозиције: изложеност слузнице или озлијеђених 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 озљеђивања, 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 потакнути да крвари. Потом се проводи 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 бити добровољно, уз претходни информисани пристанак.

Прије него се укључи ПЕП, клиничар мора процијенити ризик од *HIV* инфекције у појединим случајевима експозиције. Ефикасност ПЕП-а зависи од специфичног ПЕП режима, времена иницирања ПЕП-а и адхеренције на ПЕП режим експонираног медицинског радника. ПЕП се мора иницирати унутар 72 сата након експозиције, али има више шанси за ефикасно дејство ако се укључи неколико сати (<4 сата) након излагања *HIV*-у. Ординира се тројно лијечење АРВ: *TDF/FTC* (алтернатива: *ZDV/3TC*) + *LPV/r*. Иако се не зна које је оптимално трајање ПЕП режима, студије подржавају третман од 28 дана. Експонирана особа, након експозиције, наредних шест мјесеци мора имати заштићене сексуалне односе, не смије бити донатор крви и органа, а мајке не смију дојити новорођену дјецу наредних шест мјесеци. У случају негативног теста на *HIV* експониране особе, тестирање треба поновити након 6 седмица, 3 мјесеца, те 6 мјесеци послје експозиције. Ако је извор инцидента серонегативна особа, није потребно понављати тестирање. Неопходно је провести профилаксу за *HBV* инфекцију.

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

Примарна профилакса

- Неспецифична профилакса (превенција експозиције)
- Вакцинација против *HBV*-а

Деконтаминација мјеста експозиције

1. Мјесто озљеде опрати водом и сапуном
2. Слузнице 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: *HbsAg*, анти-*HCV*, анти-*HIV*
 - Евалуација експонираног здравственог радника: податак о *HBV* вакцинацији и одговору на вакцинацију; *HBV*, *HCV* и *HIV* серостатус

3. Савјетовање

Брза тријажа и започињање ПЕП-а

1. Постекспозицијски поступак за *HBV*
 - Имунопрофилакса (ако је индикована)
2. Постекспозицијски поступак за *HCV*
 - Серолошко праћење
3. Постекспозицијски поступак за *HIV*
 - Хемопрофилакса (*HIV* 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	
НРТИ	ПИ
<i>TDF + FTC (Truvada)</i> или <i>ZDV + 3TC (Combivir)</i>	Лопинавир/ритонавир (<i>Kaletra</i>)

АРВ у функцији предекспозицијске профилаксе (ПрЕП)

На располагању су бројне методе превенције *HIV*-а: кондоми за мушкарце и за жене, добровољна медицинска циркумцизија за мушкарце, превенција трансмисије *HIV*-а с мајке на дијете (*PMTCT*); стратегија за смањење штетности, као што су подјела стерилног прибора за инјектирање и терапије опијатским супституентима за *IDU*. Све набројано је допринијело ублажавању пораста стопа нових инфекција у неким земљама.

Најновије студије су испитивале употребу АРВ код *HIV* неинфицираних особа у превенцији *HIV* инфекције путем сексуалне експозиције. Једна студија је утврдила да предекспозицијска профилакса (ПрЕП) с таблетама које се узимају орално једном дневно, *TDF + FTC*, редукује ризик од *HIV*-а код веома ризичних *MSM* група; једна друга студија је показала да *TDF* вагинални гел, ако се користи перикоитално, редукује стопу *HIV* инфекције код хетеросексуалних жена. С друге стране, прелиминарни подаци једне клиничке студије о дневној оралној употреби *TDF + FTC* код *HIV* неинфицираних хетеросексуалних жена нису имали доказа о протективном дејству. У свакој студији учесницима су такође дати остали инструменти за редуковање ризика, као што су савјетовање, бесплатни кондоми, као и тестирање на СПИ и третман.

Код серодискордантних парова (један партнер је *HIV* позитиван, а други није) препоручује се рано укључивање АРВ за инфицираног партнера, како би се смањила могућност трансмисије *HIV*-а, а ПрЕП за неинфицираног партнера (*FTC + TDF*).

Тренутно није могуће израдити дефинитивне смјернице како укључивати дневни орални ПрЕП *HIV* неинфицираним партнерима (женама или мушкарцима) код серодискордантних парова.

Гледајући свеукупно, у неким ситуацијама ПрЕП може уштедјети ресурсе.

Орални ПрЕП за хетеросексуалне серодискордантне парове, један је партнер *HIV* позитиван а други није, доказао се као изводљив и примјењив у различитим студијским ситуацијама и окружењима. Ипак, адхеренција на дневне оралне лијекове може бити проблематична у дужем временском периоду.

Нема доступних података о дугорочним здравственим ефектима *TDF/FTC* код *HIV* неинфицираних особа или код оних који се инфицирају док су на ПрЕП.

Студије у САД-у су регистровале повећану свијест о ПрЕП у *MSM* популацији. Орални ПрЕП за *MSM* се доказао као изводљив и примјењив у различитим студијским

ситуацијама и окружењима. Ипак, адхеренција на дневне оралне лијекове може бити упитна у дужем временском периоду.

Ефикасност ПрЕП је у најужој корелацији с дневном адхеренцијом.

Особама којима је укључен ПрЕП потребан је олакшан приступ и непрекидна достава ових лијекова. Такође, неопходно је урадити периодичне процјене питања безбједности, могуће појаве *HIV* инфекције, као и адхеренције, те континуираног смањења ризика, укључујући и употребу кондома.

ПрЕП може бити ефикасан ако се употребљава како је индиковано, али и поред тога *HIV* инфекција се ипак може десити. Важно је понављање тестирања како би се што раније детектовала новостечена инфекција. Мали је ризик за резистенцију током употребе ПрЕП у акутној фази *HIV* инфекције.

2.20. Терапија као превенција

Раније администрирање АРТ-а је супериорна опција од које имају користи и *HIV* инфициране особе и њихови неинфицирани партнери. АРТ смањује вирусну копију, тј. инфективност *HIV* заражених особа, те смањује ризик од вирусне трансмисије. *HPTN 052* је прва рандомизована мултинационална клиничка студија коју је провео *HIV Prevention Trials Network (HPTN)*, која је показала да третман *HIV* инфицираних особа с АРТ-ом може смањити 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./mm³ редуковао 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./mm³. 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.

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

Укључивање АРТ-а пацијентима који су инфицирани *HIV*-ом може бити ефикасна стратегија у редуковању трансмисије *HIV*-а. Имамо јаке доказе да АРТ спречавају инфекцију вирусом *HIV*-а. Различити приступи примјене третмана у превенцији још увијек су предмет истраживања. Неколико клиничких студија које процјењују ефикасност разних стратегија за *HIV* тестирање и увођење АРТ-а за превенцију трансмисије *HIV*-а су у току. Повећан приступ *HIV* тестирању и савјетовању, као и АРТ терапији, дао је нове могућности за интеграцију превенције и њега. Стратегија "тестирај и третирај", у којој се свим особама с позитивним тестом одмах укључује АРТ, без обзира на вриједности *CD4*, може довести до суштинског напретка у превенцији.

ЛИТЕРАТУРА

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

3. *HIV* ИНФЕКЦИЈА КОД ДЈЕЦЕ

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

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

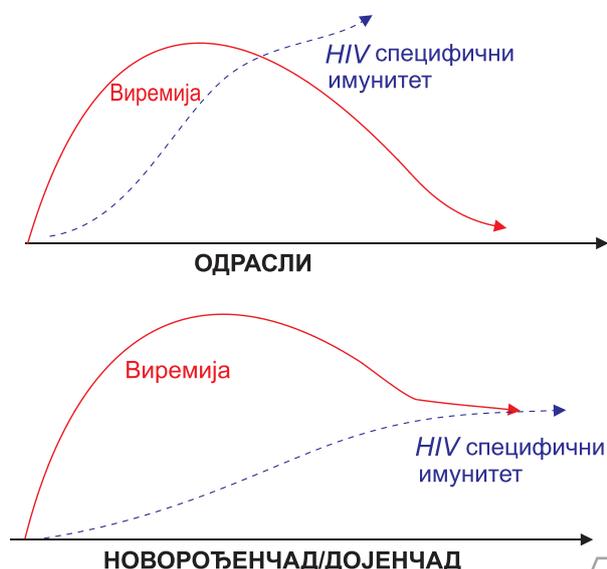
Трансмисија дојењем је доста чешћа у сиромашнијим земљама, али игра малу улогу у развијеним земљама, гдје се не практикује да мајка за коју се зна да је инфицирана *HIV*-ом доји дијете. Повећано знање о томе како се *HIV* вертикално преноси је довело до доста ефикасних интервенција за превенцију трансмисије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

Инфекције код *HIV* експониране дјече 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% дјече инфициране вертикалном трансмисијом показује брзу прогресију у *AIDS* и потенцијално смртоносне компликације у првој години живота. У 75–90% њих је пуно спорији ток болести, с просјечним трајањем више од 8 година до појаве *AIDS*-дефинишућих болести. Развој болести је углавном под утицајем ефикасног АРТ-а.

При рођењу, вiremија 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 до 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 вiremије и разлике у *HIV* имунитету између одраслих и новорођенчади/дојенчади

Код дјече 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 дјече, врло је важно упоредити дјететову количину *CD4* с вриједностима које одговарају доби. Број лимфоцита је врло висок код дојенчади и пада на вриједности као код одраслих након доби од 6 година.

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

Симптоматска болест представљена у дјетињству је класификована према тежини симптома.

Ако је АРТ код дјече дјелотворан, опортунистичке инфекције су ријетке. Али ако је *HIV* откривен код дјетета којег је родила мајка 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 с 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 *HIV/AIDS*-а случајева код дјече захтијева интензивне мјере у унапређењу преживљавања и квалитета живота обољеле дјече. Обезбјеђење АРТ-а и оптимално ординирање АРТ-а је кључна компонента у лијечењу *HIV*-ом инфициране дјече.

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 следећим принципима:

- АРТ треба бити доступан као дио укупне *HIV* његе.
- Треба садржавати и протокол "Превенција преноса *HIV*-а од *HIV*-ом инфицираних мајки на новорођенчад (*ПМТСТ*)".
- Педијатри требају бити укључени у рутинске контроле и уско сарађивати са инфектолозима у циљу праћења прогресије *HIV*-а и потребе увођења АРТ-а.
- Треба обезбиједити континуирану његу 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

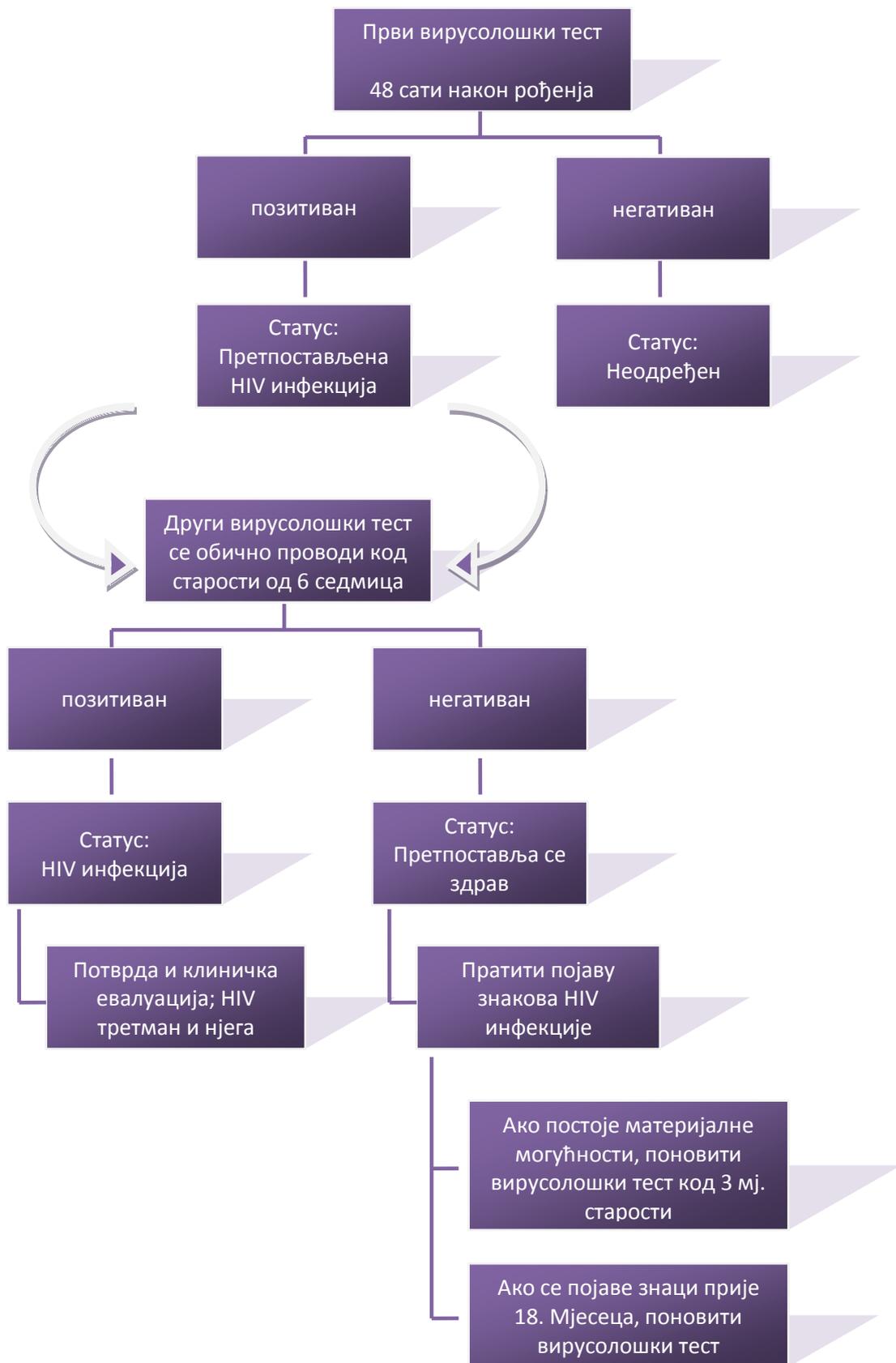
Код дјеце <18 мјесеци препоручује се вирусолошки тест за детекцију плазматске *HIV ДНК*, плазматске *HIV РНК* и имуни комплекс дисоцираног (*ICD*) *p24* антигена. У новије вријеме вирусолошки тестови су постали технички једноставнији за извођење, јефтинији и поузданији.

3.1.2 Дијагноза код новорођенчади која не доје

Вјероватноћа дијагнозе *HIV ДНК* тестовима повећава се с 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 с позитивним вирусолошким тестовима могу имати интраутерину инфекцију.
- Новорођенчад с 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.
- Прве вирусолошке тестове треба урадити код новорођенчади до око 48 сати након порога, 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 с 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 за знаке инфекције *HIV*-ом и уколико постоје могућности урадити и трећи вирусолошки тест када је дијете старо 3 мјесеца.

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



HIV КОД ДЈЕЦЕ

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 с мајке на дијете не утиче на резултате *HIV ДНК* теста. *HIV ДНК* остаје детектибилна у мононуклеарним 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 недетектибилан ниво вируса на рођењу и која не доје имају низак ризик од инфекције.

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

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

3.1.5 Дијагноза код дјецe ≥ 18 мјесеци

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

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

Неке болести су веома ријетке у одсуству *HIV* инфекције (*Pneumocystis pneumonia*, езофагеална кандидијаза, лимфоцитни интерстицијални пнеумонитис (ЛИП), Капошијев сарком, криптококозни менингитис). Дијагноза ових и других стања упућује на *HIV* инфекцију и индикује тестирање на *HIV* антитијела.

3.1.5 Клиничка и лабораторијска евалуација дјецe инфициране *HIV*-ом

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

Родитељи и његоватељи дјече инфициране HIV-ом требају да добију савјете о неколико ствари прије него се започне с ART-ом.

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

Клиничка и лабораторијска евалуација дјече са HIV-ом треба укључити сљедеће:

Клиничке знакове и симптоме како би се одредио клинички стадијум	Лабораторијски и биохемијски мониторинг
Изложеност и ризик за коинфекцију (туберкулоза, хепатитис Б, хепатитис Ц)	Тестови на ТБЦ, хепатитис Б и Ц
Откривање коморбидитета и лијекова којима су лијечени	CD4 ћелије (апсолутни број и проценат за дјецу млађу од 6 година)
Анамнезу о претходној изложености ARV, укључујући и лијекове који су коришћени како би се спријечила трансмисија с мајке на дијете	Тест на трудноћу за адолесцентне дјевојчице

Даљња евалуација се проводи за вријеме каснијих посјета:

<ul style="list-style-type: none"> • Антропометријска мјерења: тт, висина/дужина, обим главе • Ухрањеност: <ul style="list-style-type: none"> ○ Врста конзумиране хране и процјена количине ○ Апетит и дужина храњења ○ Проблеми везани с узимањем хране; ○ Упознавање са старатељима/његоватељима који хране дијете 	<ul style="list-style-type: none"> • Социјална обрада: <ul style="list-style-type: none"> ○ Општа хигијена у домаћинству и доступност безбједне воде ○ Доступност сигурног фрижидера за чување лијекова ○ Способност чланова породице и његоватеља да прате адхеренцију ○ Психолошки статус и његоватеља и дјече и когнитивно тестирање дјетета
---	---

Прехрамбена подршка значи обезбиједити адекватан унос хране, те давати микронутријенте 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 дјече (12–15% укупног енергетског уноса).
- Суплементе витамина А треба давати према препорукама СЗО-а за превенцију у високим дозама код дјече с високим ризиком дефицијенције.
- Клиничка посматрања упућују на то да новорођенчад с HIV/AIDS-ом често имају привремену интолеранцију лактозе и протеина крављег млијека, те се препоручује да, уколико се код дјетета јави прољев, дјетету треба дати млијеко без лактозе и протеина 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 (модификовани PENTA Guidelines, 2009)

Старост дјетета	Препорука
0–11 мјесеци	Третирати сву дјецу
12–35 мјесеци	Третирати ако је CDC 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 виремија > 10.000 копија/mL
36–59 мјесеци	Третирати ако је CDC 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 виремија > 10.000 копија/mL
> 5 година	Третирати ако је CDC 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 виремија > 10.000 копија/mL

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

Када започети АРТ је кључни моменат у процјени стања HIV инфициране дјеце. Веома је битно утврдити изложеност ZDV и NVP током трудноће, као и другим АРВ, што може резултовати 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 почети узимати терапију кад добију знакове и симптоме болести које дефинишу AIDS или тешка имунолошка оштећења. Процент $CD4$ и старост дјетета могу бити фактори на основу којих ће се донијети закључак о почетку АРТ-а.

Дјеца у великом ризику за клиничку прогресију, посебно за HIV енцефалопатију, могу започети АРТ с 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 симптомима или без клиничких симптома повећан је са < 350 ћелија/ mm^3 на < 500 ћелија/ mm^3 .

Лијечење се такође препоручује за дјецу с минималним симптомима или без клиничких симптома и нормалног имунолошког статуса ($CD4$ постотак $> 25\%$, ако је доб од 1 до < 5 година, или $CD4 > 500$ ћелија/ μL , и ако је у доби ≥ 5 година) иако 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 узнапредовале болести, важно је одвојити вријеме да се родитељима и старатељима дјече објасни потреба за придржавањем третмана и за рјешавањем потенцијалних проблема терапије. То посебно 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 с АРТ-ом 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 започети АРТ с вишим процентом $CD4$ него старија дјеца.

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

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

- Имунолошки маркери су надомјестак за клиничку обраду и из тих разлога треба их користити сходно клиничком стадијуму.
- 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 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). Постоји значајан ризик од *AIDS*-а 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 с пулмоналном туберкулозом резултат $CD4$ мјерења и клинички статус требају бити 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 га одредити прије увођења АРТ-а и након једног, те након 3 мјесеца терапије уколико је то могуће. Циљ третмана је да се постигне недетектибилна 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 бити 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	Необјашњива малнутриција која не реагује на терапију	Тешка потхрањеност или малнутрицијски синдром
Перзистентна генерализована лимфаденопатија – ПГЛ	Папуларни осип	Необјашњиви прољев	Рекурентне тешке бактеријске инфекције
	<i>Moluscum contagiosum</i>	Необјашњива температура	Хронична <i>herpes simplex</i> инфекција дуже од 1 мјесеца
	Гљивична 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>ЛИП</i>	<i>HIV</i> енцефалопатија
	Рекурентне или хроничне инфекције респираторног система	Необјашњива анемија и/или неутропенија Мање од 500/mm ³	ЦМВ инфекција
			Необјашњена тромбоцитопенија, траје дуже од 1 мјесеца
			Друге дисеминиране микозе
			Криптоспороидоза
			Изоспоријаза
		Дисеминирана нетуберкулозна микобактеријална инф.	
		НХЛ	
		Лејомиосарком и други <i>HIV</i> повезани солидни тумори	
		ПМЛ – прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија	
		Висцералне <i>herpes simplex</i> инфекције	

CDC 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^в	Лијечити све	

^аПрепорука је да треба лијечити сву дјецу млађу од 12 мјесеци

^бПогледати табелу 5

^вПрије АРТ-а стабилизovati ОИ

3.2.3 Имунолошки критеријуми добро специфични за почетак АРТ-а

Процент 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 ТБЦ и CD4 мјера су водичи 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 ћелија/ μ L)	<20% (<750 ћелија/ μ L)	<15% (<350 ћелија/ μ L)	<15% (<200 ћелија/ μ L)

3.2.4 Прва линија HAART-а

Избор прве линије АРВ третмана за новорођенчад и дјецу укључује примјену истих принципа као и код одраслих, с 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 адолесцентца
- Потенцијалне интеракције лијекова

У одсуству резистенције, дјецу која примају АРВ профилаксу треба третирати стандардном првом линијом АРТ-а.

Табела 6: Прва линија АРТ-а код дјеце

Доб	АРВ класа лијекова	АРТ режим
Мање од 3 г и 10 kg	2 НРТИ* + 1 ПИ или 1 ННРТИ	ABC + 3TC или FTC + LPV/r**
3 или више год.	2 НРТИ +1 ННРТИ***	ABC (или ZDV) + 3TC + EFV

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

**Преферирани ПИ: LPV/r. За тинејдере се преферира ATV/r јер има предност због давања једном на дан. Небустирани ПИ више се не препоручују. ATV/r, FPV/r, DRV/r и SQV/r имају упоређујућу ефикасност са лопинавиrom/тетронавиrom 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 ННРТИ: EFV за доб ≥ 3 године, NVP у комбинацији са 2 НРТИ 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 клинички стадијум СЗО-а.
2. Започети АРТ за сву HIV инфицирану дјецу старости између 12 и 24 мјесеца без обзира на број CD4 и клинички стадијум СЗО-а.
3. Без обзира на клинички стадијум СЗО-а, старости између 24 и 59 мјесеци са CD4 + бројем ≤ 750 ћелија/mm³ или процентом CD4 + ≤ 25 без обзира на клинички стадијум СЗО-а.
4. Започети АРТ за сву HIV инфицирану дјецу старости > 5 година са CD4 + бројем ≤ 350 ћелија/mm³ (као код одраслих), без обзира на клинички стадијум СЗО-а.
5. Започети АРТ за сву HIV инфицирану дјецу с клиничким стадијумима СЗО-а 3 и 4, без обзира на број CD4+.

Жељена почетна терапија за сву новорођенчад и дјецу у доби од ≥ 14 дана до < 3 године је LPV/r плус два НРТИ. Комбинација два НРТИ 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 ПИ.

Под посебним околностима, троструки НРТИ режим може се размотрити као алтернативна опција која поједностављује иницијални третман. То се односи и на специфичне ситуације које укључују трудне адолесценте са CD4 бројем > 250 ћел./mm³ за које су контраиндиковани NVP и EFV, као и на адолесценте с 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 третман остаје као и за дјецу која нису изложена АРВ лијековима.

3.2.7 Изложеност преко РМТСТ

Кад се *NVP* или *ЗТС* користе као профилакса у *РМТСТ*, 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 НРТИ терапија пружа добити у таквим ситуацијама.

Иако се неки од АРВ (*NVP*, *ZDV*, *ЗТС*) 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 НРТИ + 1 ННРТИ или 1 ПИ је прва линија терапије према препорукама у оваквим ситуацијама.

Код дјеце се дозирање лијекова мора стално мијењати сходно промјени њихове тежине.

Свака три мјесеца треба провјерити дозу 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 адекватно ординирати и/или провјерити 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 *ART* дозажу и остале препоруке погледати дио водила 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, с мало таблета и мало дозирања. Лијекове је најбоље давати у течном облику до момента кад могу узимати 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 с активношћу и фармакокинетиком могу водити неуспјеху третмана. Дјеца требају узимати 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 детектибилан 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 *ART* друге линије, коначну одлуку треба 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 опортунистичке болести 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 укључити најмање три нова лијека, 2 НРТИ 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 ПИ заснованог третмана укључује доказану клиничку ефикасност и добро описану токсичност. Због смањеног потенцијала готово свих нуклеозида друге линије, препоручује се бустерирани ПИ (ПИ/р).

3.2.12 Педијатријске формулације лијекова

НРТИ

Комбинација два НРТИ као дио ART-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. Сва ова дејства вјеројатно се односе на митохондријску токсичност узроковану НРТИ. Због фармаколошког и антивирусног антагонизма, као и синергијске неуротоксичности, сљедеће комбинације се не препоручују: *ZDV + d4T*, *ddI + TDF* и *FTC + 3TC*. Учесталост липоатрофије код дјече је непозната, јер дијагностички критеријуми нису утврђени. Кад год је могуће, *d4T* треба замијенити са *ABC* или *TDF*.

НРТИ

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

Диднозин (*ddI, VIDEX*) доступан је 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 са *TDF*. Прашак за орални раствор је реконституисан с водом и *Mylanta Extra Strength* или *Maalox Plus* 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, на примјер, јогурта, али ту постоји смањење у *AUC*. Не препоручује се *ddI* за прву линију терапије.

Абакавир (*ABC, Ziagen*) доступан је у облику оралног раствора. Дозирање је 8 mg/kg сваких 12 сати или 16 mg/kg сваких 24 сата, максимална доза је 300 mg двапут дневно или 600 mg једном дневно. Дозирање једном дневно у комбинацији с *3TC* се показало ефикасним као и два пута дневно (види *PENTA 15* истраживање горе наведено). У *PENTA 5* истраживању, НРТИ, *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*. Алтернативни НРТИ може се користити код *HLA B*5701* позитивне дјече.

Емтрицитабин (FTC, Emtriva) 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 дјече.

Тенофовир (TDF, Viread) је тренутно доступан само у облику таблета (300 mg). Одобрено је за примјену само код дјече старије од 2 године. Дозирање код дјече је 8 mg/kg 1х дневно. Треба га узети с храном. Нема контролисаних студија о ефикасности TDF-а код дјече. Показало се да тенофовир 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. Код HBV коинфициране дјече која захтијевају третман за HIV, комбинацију TDF + FTC (*Truvada*) треба узети у обзир, јер ће бити ефикасна против оба вируса.

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

ННРТИ

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

ННРТИ постоје у укуским сирупима, који су лакши и боље толерантни за дјецу од текућих ПИ солуција. Мора се имати на уму да изложеност једној дози невирапина као дијелу профилаксе перинаталне трансмисије може утицати на даљњи одговор на лијечење, ако се ННРТИ користе у почетном режиму за дојенчад.

ННРТИ

Ефавиренц (EFV, Sustiva, Stocrin) доступан је 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 га узети на празан желудац. Треба избјегавати јако масна јела. Када користите раствор, потребне су за 20% веће дозе него када се користе капсуле или таблете. Симптоми средишњег нервног система (поспаност, несаница, абнормални снови, збуњеност, абнормално размишљање, недостатак концентрације, амнезија, узнемиреност, деперсонализација, халуцинације, еуфорија) појављују се чешће у одраслих него код дјече. Кожни осип се појављује код <10%. Обично су лакши и нестају за неколико дана, упркос наставку коришћења ефавиренца. Ефавиренц може узроковати повишене липиде код неких болесника.

Невирапин (NVP, Viramun) је доступан у облику таблета и суспензије. Дозирање је 150 mg/m² једном дневно у току 14 дана, након чега слиједи 150 mg/m² сваких 12 сати, ако је функција јетре нормална. У ретроспективној анализи, једном дневно апликација – 300 mg/m² 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% дјече током првих седмица лијечења, може бити врло тежак (8%) и захтијева болничко лијечење. По живот опасне компликације (*Stevens–Johnsonov* синдром, токсична епидермална некролиза) су ријетке. Хепатотоксичност се такође може појавити, и смртни случајеви су пријављени код одраслих. Ова нуспојава је мање честа код дјече.

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

ПИ

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

Лопинавир/ритонавир (LPV/r, Kaletra) је коформулација LPV и RTV, у којој RTV дјелује као фармакокинетички појачивач (*booster*). Доступан 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 течни препарат неугодног укуса (5 mL = 400 mg LPV/100 mg RTV), који се чува у фрижидеру. Код терапијски *naive* и терапијски искусне дјече, комбинација LPV/r и НРТИ или ННРТИ показује високу ефикасност. Доза за новорођенчад/дојенчад (14 дана–6 мјесеци) је 300 mg/m² два пута на дан; код старије дјече 230–300 mg/m² (већина центара користи већу дозу) или 13 mg/kg LPV/3,25 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 фармакокинетичко узорковање до 252 седмице је проведено проспективно код 31 новорођенчета у доби од двије седмице до шест мјесеци, а LPV/r-based ART у дози од 300/75 mg/m² 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 изводљиво код дјече и адолесцената. PENTA 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 ННРТИ. Терапијско праћење лијека је корисно у овој ситуацији. Савјетује се опрезна употреба код болесника с инсуфицијенцијом јетре.

Фосампренавир (FPV, Telzir) доступан је у облику таблета у дози од 700 mg и суспензија у дози од 50 mg/mL. Течност се даје уз јело или након њега да се побољша окус. Таблете се узимају без хране. Дозирање код дјече 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, с 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, Norvir) доступан је у облику капсула и оралног раствора. Већина дјече 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 ПИ. У том случају доза зависи од тога хоће ли коадминистрирани ПИ бити дат једном или два пута дневно. Нову таблетну формулацију RTV недавно је одобрио FDA (*Meltrex*), требала би бити боље толерисана од капсуле и не захтијева чување у фрижидеру.

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

Атазанавир (ATV, Reyataz) је доступан у облику капсула. Користи се бустериран са RTV због боље биорасположивости. Треба га узимати с храном. Омепразол и сви остали инхибитори протонске пумпе (ИПП) су контраиндиковани у примјени са ATV. Избјегавати лијекове за слабу пробаву. ATV је занимљив код дјече због своје примјене једном дневно и ниже учесталости појаве дислипидемије. Дозирање ATV/r за дјечу 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, Aptivus) доступан је у облику меких гел капсула у дози од 250 mg, које се дају уз јело или након њега. Дозирање TPV/r од 2 године је 14 mg/kg / 6 mg/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 дјече 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 с ABC и ZDV које воде ка смањењу концентрације TPV-а.

Дарунавир (DRV, TMC114, Prezista) доступан је у облику таблета у дози од 75 mg, 300 mg, 400 mg и 600 mg, даје се уз јело или након њега. Течна 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 дјече 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 дјече и адолесцената DRV/r постиже смањење виремије за 48% испод 50 копија/mL након 12 мјесеци.

Интеграза инхибитори и инхибитори уласка

Енфувиртиде (T-20, Fuzeon) 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 апликације, неефикасна супресија виремије, тромбоцитопенија и едем.) Нема контролних студија о коришћењу T-20 код дјеце.

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

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

3.2.14 Потпорно лијечење и профилакса

Опортунистичке инфекције постале су ријетке код перинатално заражене дјеце која доживљавају имунолошку реконструкцију ART-ом. Код већине те дјеце респираторне и друге инфекције нису пуно чешће него код здраве дјеце. Учесталост инвазивне пнеумокне болести међу перинатално HIV зараженом дјецом смањила се од увођења НАОРТ-а. HIV-ом заражена дјеца која су третирана ART-ом и која су клинички стабилна чак могу примити живу варичела вирус вакцину и показати одређену реакцију, што је импресиван знак успјешне имунолошке реконституције. Код већине стабилне третиране дјеце лијечење интравенским имуноглобулинама и PCP профилакса више нису потребне. Међутим, још увијек постоје по живот опасне инфекције и смрти од HIV-а, ако је перинатална HIV инфекција непрепозната или ART није довео до имунолошке реконституције.

Имунизација**Табела 7:** Вакцинације која се препоручују дјеци инфицираној HIV-ом

Вакцина	Асимптоматска HIV инфекција	Симптоматска HIV инфекција
BCG	не	Не
Хепатитис Б	да	Да
Hib	да	Да
OPV	не	Не
IPV	да	Да
Хепатитис А	да	Да
Пнеумокна вакцина	да	Да
MRP	да	Да
Варичела-зостер	Долази у обзир	Долази у обзир

ЗАКЉУЧЦИ

У многим аспектима *HIV* инфекција код дјече је другачија од инфекције *HIV*-ом код одраслих. Раст и развој дјече, њихова вирусна динамика и незрелост имунолошког система резултују другачијим одговором на *HIV* у односу на одрасле. То има важне посљедице за дијагностику и лијечење *HIV*-а код дјече. Циљ терапије је постићи максималну ефикасност, а избјегавање дугорочних нуспојава. Континуирани успјех у лијечењу дјече 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 дјече сада је промијењена из једне често фаталне у хроничну инфекцију која се може лијечити, а тиме и продужити живот дјетета. Ова слика је сасвим другачија у земљама у развоју, гдје већина дјече нема приступ *АРТ*-у. СЗО процјењује да мање од 30% од 1,2 милиона дјече заражене *HIV*-ом <15 година прима *АРТ* (СЗО, 2010).

ЛИТЕРАТУРА

1. Department of Health and Human Services (DHH). Guidelines for the Use of Antiretroviruss in Pediatric HIV Infection, 2010. <http://AIDSinfo.nih.gov>
2. European:<http://www.pentatrials.org/guidelines.htm>
3. <http://www.womenchildrenHIV.org>
4. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5811a1.htm>
5. Kniewald Тихана, Тешовић Горан: Зараза вирусом хумане имунодефицијенције у дјецe: У: Инфектологија, Беговац Ј. и сур. (2006), Поглавље 64, 338–348.
6. Paediatric HIV/AIDS Treatment and Care Clinical Protocol for the WHO European Region Guidelines for the Use of Antiretrovirus Agents in Pediatric HIV Infection
7. Rozenbaum W. (1997). Le suivi biologique. U: Guide SIDA, GROUPE Impact Medicin, Paris, 2000; 83–100.
8. US: <http://www.AIDSinfo.nih.gov/guidelines>
9. WHO: <http://www.who.int/HIV/pu>

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

Спречавање трансмисије *HIV*-а с мајке на дијете (PMTCT) је важан дио везан за *HIV*-ом инфициране труднице. Инфекција дјетета се може десити у било којем периоду трудноће, порођања 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 с мајке на дијете корелира с бројем вирусних честица у крви. Пријевремени пород и руптура водењака повећава 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 порођања или преко дојења. У одсуству терапије и других медицинских интервенција, ризик трансмисије *HIV*-а с 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, порођања и првих седмица живота, опстетрицијске интервенције, које укључују царски рез (*HIV* РНК >1.000 копија/mL) и избјегавање 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 порођања 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, порођања и послије.

HIV тестирање би требало бити добровољно, не присилно, форсирано. Жене би требале дати 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 укључити:

1. Предтест савјетовање,
2. Серолошко тестирање на *HIV* антигени (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 даљња евалуација инфектолога, *HIV* специјалисте, да би се одредио клинички стадијум. Број *CD4* ћелија и *HIV PHK VL* (ако је доступан) есенцијалне су компоненте базичне евалуације свих трудница и водич стратегије да би се спријечила *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 полно преносивих болести
- Ризик од преноса *HIV*-а на фетус/новорођенче и како га спријечити
- Ризици и користи од АРВ профилаксе као дијела *PMTCT* стратегије
- Ризици перинаталног преноса вируса хепатитиса Б и Ц (*HBV* и *HCV*) и како се могу смањити
- Ризици перинаталног преноса сифилиса и потреба за лијечењем сифилиса
- Утицај дроге на фетални развој
- Упућивање на лијечење зависности ако је потребно

4.2. Имунолошке посебности 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 склоности ка баналним инфекцијама у трудноћи; инфекције су 2–3 пута чешће него код жена које нису трудне.

4.3. Посебности 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 антителија против *TI* (*T independent*) антигена преко *B1* лимфоцита, а од 19. седмице, када се из крви мајке преливају блокирајућа антителија у крвоток фетуса, сопствена производња антителија практично и престаје. То је разлог што новорођенче у својој крви има доминантно *IgG* антителија/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 с мајке на дијете у претпорођајном периоду

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

Одлука о томе да ли почети третман у првом триместру или касније након 12. седмице трудноће зависиће од броја *CD4* Т-лимфоцита (*CD4* ћелија), броја *HIV РНК*, те стања труднице (мучнина и повраћање). Раније започињање АРВ третмана може бити 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 укључити два НРТИ с високим нивоима трансплацентарног пролаза (*ZDV*, *3TC*, *FTC*, *TDF* или *ABC*), и један ННРТИ или ПИ. *NVP* не би требало дати трудници која има >250 *CD4* Т лимфоцита. У случају да је то неопходно, 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 смањило је вертикалну трансмисију од 25,5% према 8,3% код родиља које нису дојиле.

Ако је мајка примала тројну комбинацију АРТ-а, укључујући ПИ, трансмисија с 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 провести 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:

- а) Утврдити гестацијску старост
- б) Утврдити потребу за АРТ-ом
- в) Ако се донесе одлука да се пород уради царским резом, требало би га урадити у 38. седмици трудноће
- г) Утврдити претходно лијечење АРВ
- д) Утврдити присуство попутних болести или стања
- ђ) Доступност терапије

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

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

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 (НРТИ и ПИ) истодобно и поновно укључе истовремено. Изузетак су ННРТИ због свог дугог полуживота. ННРТИ треба искључити до три седмице прије него НРТИ, како би се спријечио развој резистенције. Алтернативно, ННРТИ се могу замијенити унапријед са ПИ. У другим случајевима – поготово ако се *HIV* у трудноћи дијагностикује врло рано, страх од могућих посљедица ембриотоксичности такође може довести до прекида АРТ-а до краја првог триместра. Оштећење ЦНС-а због узимања *EFV*-а може се 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. С 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 ПИ, од посебне 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 уопштено треба се састојати од два НРТИ плус ННРТИ или ПИ, сходно 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 се промијенити послје порода укључењем других лијекова који нису били коришћени у трудноћи јер није било довољно података о безбједности или лијекови могу бити прекинути у жена које се не осјећају спремне за наставак цјеложивотног лијечења у том тренутку. Одлуку о АРВ терапији након трудноће треба донијети жена у консултацији са својим партнером, узимајући у обзир тренутне препоруке и животне околности.

Већина *HIV* позитивних трудница се уклапа у једну од сљедећих категорија (препоруке СЗО-а):

1. Које не требају АРТ (види табелу 1)
2. Које требају или би могле требати 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 EACS-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 (видјети 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 АТ-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 послије 28. седмице трудноће	1. Одржавати АРТ али замијенити лијекове који су потенцијално тератогени 2. Започињање АРТ-а на почетку другог триместра је оптимално 3. Започните АРТ на почетку 28. седмице трудноће (најкасније 12 седмица прије порођаја); започните 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 ПИИ/р, дајте предност <i>LPV/r</i> или <i>SQV/r</i> или <i>ATV/r</i> • <i>RAL, DRV/r</i> : доступно је мало података за труднице • <i>ZDV</i> треба бити дио режима уколико је то могуће
Лијекови који су контраиндиковани у трудноћи	<i>EFV</i> *, <i>ddI + d4T</i> , троструке комбинације НРТИ
<i>i.v.</i> зидовудин током порођаја	Корист је несигурна уколико је број копија <i>HIV</i> РНК у плазми <50 копија/mL
Невирапин у појединачној дози током порођаја	Не препоручује се
Царски рез (ЦС)	Корист је несигурна уколико је број копија <i>HIV</i> РНК у плазми <50 копија/mL у временском периоду од 34. до 36. седмице. У овом случају, имајте у виду искључиво вагинални порођај.

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

4.6. Препоруке Водича СЗО-а за Европу

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

Гестациска старост и број CD4	АРВ за вријеме трудноће	АРВ за вријеме порода	ПОСТПАРТАЛНА АРВ	Начин порода	
За 24–28 седмица CD4 > 350 ml/mm ³	Ако је VL доступан и мањи од 10.000/mL и ако пацијентка није примала ZDV				
	ZDV + 3TC + LPV/r 2x дневно p.o. Праћење нивоа хемоглобина	Ако је ЦС, наставити ZDV сам	Са NVP за вријеме порода	Мајка: ZDV 300 mg + 3TC 150 mg дневно 7 дана послије порода. Новорођенче: ZDV сируп 4 mg/kg тт + 3TC 2 mg/kg тт дневно 7 дана + сингл доза NVP 2 mg/kg тт послије рођења.	ЦС у 38. седмици трудноће или спонтани пород.
		Ако је спонтани пород прије ЦС: ZDV 300 mg свака 3 сата до порода + 3TC 150 mg + сингл доза NVP 200 mg		Без NVP за вријеме порода	
	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 послије 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 – ЦС		

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

1. Ако је интравенозан (*i.v.*) ZDV доступан, почети континуирану *i.v.* инфузију четири сата прије ЦС-а (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 ЦС-а.
3. Ако је мајка примила APB профилаксу мање од четири седмице током трудноће, мало дијете би требало примати ZDV 4 седмице.
4. Код недоношчади би дозе ZDV-а требале бити 1,5 mg/kg *i.v.* или 2,0 mg/kg *p.o.*
5. Жена би требала донијети коначну одлуку о начину порода након објашњења ризика и предности. При вагиналном породу, 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 с 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.

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

АРТ треба бити настављен код сваке жене послје порода у корист њиховог здравља.

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

Гестациска старост и број CD4	APB током трудноће и порода	Постпорођајни АРТ	Начин порода
Било који стадијум трудноће CD4 испод 200 ћелија/mm ³	ZDV 300 mg ^a + 3TC 150 mg + LPV/r BID или 3TC 150 mg + ABC + LPV/r BID ^b	Мајка: Наставити исту терапију. Новорођенче: ZDV сируп (4 mg/kg тт <i>p.o.</i> , BID 4–6 седмица) Почети у првих 6–8 сати.	Ако је VL испод 1.000 копија/ml ³ у 36–38. седмици, разумно је сачекати спонтани пород ^г . Ако је VL изнад 1.000 копија/ml ³ у 36–38. седмици, опција за ЦС је 38. седмица.
Било који стадијум трудноће CD4 200–350 ћелија/mm ³	ZDV 300 mg ^a + 3TC 150 mg + ПИ BID	Мајка: Одлука о наставку третмана ће се базирати на клиничким и имунолошким индикаторима. Нормалне физиолошке промјене, повећање циркулишућег плазма волумена смањује	Ако је VL недоступан и адхеренција HAART-а је мања од 95%, опција је ЦС у 38. седмици.

		број <i>CD4</i> који се послје породе обнове. Новорођенче: <i>ZDV</i> сируп (4 mg/kg тт <i>p.o.</i> , <i>VID</i> 4–6 седмица ^б . Почети у првих 6–8 сати.	Ако је <i>VL</i> недоступан и адхеренција <i>HAART</i> -а је већа од 95%, опција је вагинални пород.
--	--	---	--

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

^б Ако је мајка примала АРВ профилаксу мање од четири седмице током трудноће, новорођенче би требало примати *ZDV* 4 седмице. За дјецу рођену прије времена доза *ZDV*-а би требала бити 1,5 mg/kg *i.v.* или 2 mg/kg *p.o.*

^в О ризицима и користима треба расправити са женом, која ће донијети коначну одлуку. У случају вагиналног породе, избјегавати агресивне опстетрицијске поступке као на примјер вакуум екстракцију и епизиотомију.

^г *LPV/r* (400/100 mg *BID*) или *NFV* (1.250 mg *BID*, *p.o.*). Ако су ПИ 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%, примала је терапију прије трудноће. Код њих треба примијенити терапију са *ZDV*, уколико нема анемије или *ZDV* резистенције. Тада из НРТИ 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 породе	АРВ послје породе	Начин породе
Било која доб	Наставити АРТ уколико не садржи <i>EFV</i> Ако је жена на режиму који садржи <i>EFV</i> [*] и у првом је триместру трудноће, замијенити га са <i>LPV/r</i> 800/100 mg ^б или <i>ABC</i> , а гдје су <i>CD4</i> испод 250 ћелија/mm ³ може се користити <i>NVP</i> ^в . Користи од друге линије АРТ режима су мање од ризика. Задржати постојећи АРТ режим за вријеме трудноће, породе и послје.	Мајка: Наставити истим АРВ третманом послје породе Новорођенче: <i>ZDV</i> сируп (4 mg/kg тт <i>p.o.</i> , <i>BID</i> 4–6 седмица. Почети у првих 6–8 сати. Код пријевремено рођене дјече <i>ZDV</i> доза је 1,5 mg/kg <i>i.v.</i> или 2 mg/kg <i>p.o.</i>	Ако је <i>VL</i> испод 1.000 копија/mL у 36–38. седмици, разумно је сачекати спонтани пород ^г . Ако је <i>VL</i> изнад 1.000 копија/mL ³ у 36–38. седмици, опција за ЦС је 38. седмица. Ако <i>VL</i> недоступна и адхеренција <i>HAART</i> -а је мања од 95%, опција је ЦС у 38. седмици. Ако је <i>VL</i> недоступна и адхеренција <i>HAART</i> -а је већа од 95%, опција је вагинални пород ^г .

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

Труднице с 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 *IDU* или *SW*. Веома је важно процијенити њихов *HIV* статус како би се одредио ризик за плод. Треба понудити брзи тест и АРВ профилаксу за *РМТСТ* ако је нађено да је трудница *HIV* позитивна, након потврде *Western blot* тестом.

Новооткривене трудне HIV позитивне жене у току порода

(никакво лијечење АРВ 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 mg свака 3 сата до порода + <i>3TC</i> 150 mg једном дневно + <i>NVP</i> 200 mg x1 + евентуално <i>RAL</i> Брзо пролази плаценту и рапидно смањује <i>VL</i> .	Мајка: <i>ZDV</i> 300 mg + <i>3TC</i> 150 mg <i>BID</i> 7 дана после порода ^а Новорођенче ^б : <i>ZDV</i> ^б 4 mg/kg тт <i>BID</i> 4 седмице + <i>3TC</i> 2 mg/kg тт <i>BID</i> 4 седмице + <i>NVP</i> 2 mg 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 ^г .	Спонтани вагинални пород ^д Избјегавати инвазивне порођајне процедуре као што су вакуум екстракција и епизиотомија

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

^б*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.

^вКод пријевремено рођене дјете, доза *ZDV*-а би требала бити 1,5 mg/kg *i.v.* или 2,0 mg/kg *p.o.*

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

^дЗа жене гдје није започео пород и са интактном феталном мембраном, ЦС може бити предложен.

4.7. PMTCT код HIV инфицираних трудница с активном туберкулозом

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

- ПРВА ЛИНИЈА анти-ТБЦ лијекова је безбједна за употребу током трудноће изузев стрептомицина, који је ототоксичан за фетус.
- Ако дужина ТБЦ лијечења угрози АРВ профилаксу *PMTCT*, АРВ профилакса мора бити прописана заједно са ТБЦ третманом.
- АРВ режим који садржи *NVP* или небустирани ПИ не би требао бити коришћен заједно с рифампицином због интеракција.
- Препоручено лијечење АРВ 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 ННРТИ или бустер ПИ режима.
- Доза Рифабутина се може повећати ако се да заједно са *LPV/r*; консеквентно, доза Рифабутина може бити редукована.

4.8. Имунизација новорођенчета

У земљама с инциденцом већом од 20 ТБЦ случајева на 100.000 људи, сва *HIV* експонирана асимптоматска дјеца би требала бити имунизована *BCG* вакцином у породилском одјелу према истом распореду као дојенчад која нису била изложена *HIV*-у.

У земљама с ниском инциденцом ТБЦ-а, *BCG* вакцину не треба дати дјечи инфицираној *HIV*-ом, без обзира на њихов клинички стадијум 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, Chapter 18, 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/1vguidelines/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, 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 УБРИЗГАВАЈУ ДРОГЕ (IDU)

У свијету има око 16 милиона људи који су *IDU*, а три милиона њих живи са *HIV*-ом! Сваки десети новоинфицирани *HIV*-ом је *IDU*, у неким земљама Источне Европе и Централне Азије више од 80% случајева *HIV* инфекције повезано је са зависношћу од наркотика!

Стога СЗО снажно подупире програме редукције штете као на доказима заснован приступ *HIV* превенцији, те третман и његу *IDU*, а што укључује следећих девет интервенција:

1. Програми размјене шприца 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 инфекција (СПИ)
6. Дијељење кондома *IDU* и њиховим сексуалним партнерима
7. Едукација и информисаност зависника и њихових сексуалних партнера
8. Вакцинација, рана дијагноза и лијечење вирусних хепатитиса
9. Превенција, дијагноза и лијечење туберкулозе

Студије константно потврђују да програми размјене шприца и игала резултују смањењем преноса *HIV*-а, и до чак за 33–42% у неким случајевима, супституциона терапија опијатима (с метадоном и бупренорфином) је високо ефикасна у редукцији инјектирања, које зависнике доводи у ризик стицања *HIV* инфекције, а побољшава приступ и адхеренцију за лијечење АРТ-ом, те смањује морталитет. *HIV* тестирање и савјетовање је посебно важан пут ка *HIV* третману и њези обољелих, која укључује и примјену АРТ-а. Уопште, *IDU* имају лошију доступност АРТ-у у поређењу с осталима, успркос чињеници да примјена АРТ-а код *IDU* дрога доноси корист широј заједници, као и доказима да се *IDU* 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.

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

Експлозија HIV епидемије међу *IDU* може бити последица недостатка превенције и третмана у комбинацији са трансмисијом вируса крвљу током међусобног дијељења употребљених шприца и игала, те другог прибора за убризгавање дрога. Битна је и висока виремија карактеристична за прве седмице и мјесеце након сероконверзије.

5.1. Здравствене и социјалне последице убризгавања дрога

- **Здравствени проблеми *IDU*:**

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

- **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

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

5.3. Организација и менаџмент HIV третмана код *IDU*

У третману зависника који живе са *HIV/AIDS*-ом есенцијална су 4 сервиса, међусобно увезана и тијесно повезана:

1. Општа медицинска нега и/или одјел за инфективне болести
2. Програм смањења штете (енгл. *harm reduction*)
3. Лијечење зависности од дрога
4. Психосоцијална подршка

1. Општа медицинска њега подразумијева:

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

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

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

Медицинска њега мора бити свеобухватна и обезбјеђивати:

- Третман *HIV/AIDS*-а
- Лијечење зависности, укључујући и супституциону терапију опијатима
- Дијагностику и лијечење других пратећих и с 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, с нагласком на групе вршњачке подршке
- Процес промјене понашања различитим средствима комуникације
- Размјена шприца и игала
- Лијечење зависности, посебно примјеном супституционе терапије опијатима
- *HIV* тестирање и савјетовање
- Дистрибуција кондома, превенција сексуално преносивих болести и њихово лијечење

- Примарна здравствена њега, укључујући вакцинацију против хепатитиса Б, лијечење инфекција везаних за убризгавање дрога, лијечење предозираниости
- Подршка у законској регулативи

3. Лијечење зависности

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

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

- Побољшањем приступа третману *HIV*-а и општој здравственој њези
- Задржавањем активних *IDU* 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
- Смањење високоризичног понашања за трансмисију *HIV*-а
- Побољшану социјалну интеграцију

Користи супституционе терапије могу бити максималне ако се:

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

Када је супституциона терапија доступна, треба понудити медицинску његу *HIV/AIDS*-а и обезбиједити *HAART*, на истом мјесту на којем је обезбијеђена 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 *IDU* 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 *IDU*:

- На једном мјесту медицинска њега *HIV/AIDS*-а и лијечење зависности
- Раздвојени медицинска њега *HIV/AIDS*-а и лијечење зависности, с 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 шприца и игала
- Доступност дезинфицијенаса
- Супституциону терапију

5.4. Клинички менаџмент *HIV* инфицираних *IDU*

Брига о *HIV* позитивном *IDU* мора бити усмјерена ка:

- супстанци од које је особа зависна,
- психичким и социјалним посљедицама зависности,
- медицинским компликацијама повезаним с убризгавањем дрога и *HIV/AIDS*-ом.

5.4.1 Утврђивање зависности

Пацијент, зависник, мора бити прво прегледан. Физикални преглед може упутити на зависност од одређене супстанце или на компликације везане за узимање 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 *IDU* мора се понудити добровољно, савјетовано и информисано тестирање на *HIV*. Пацијент има право одбити 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* потврдим тестом
- Савјетовање после тестирања, укључујући информације о редукцији ризичног понашања, без обзира да ли је резултат теста позитиван или негативан

5.4.3 Даљња клиничка евалуација

Циљ је формулисање стратегије клиничког менаџмента *IDU* 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 процјену тежине имунодефицијенције
- Одређивање *PCR HIV PHK* квантитативно
- Анамнезу о узимању контрацепције и тест трудноће, уколико је индициран
- Тестове на Б и Ц хепатитис
- Преглед на ТБЦ
- Тестирање на СПИ
- Процјену психијатријског поремећаја
- Тјелесну тежину
- Друга тестирања која одређују пацијентово тренутно здравствено стање

Већина *IDU* долази на лијечење у унапредовалом 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
- Незацјелјење гениталне или аналне улцерације, које упућује на *herpes simplex*

- Повишена тјелесна температура с кашљем, кратким дахом, што упућује на бактеријску пнеумонију, ТБЦ плућа или *PCP*

5.4.4 Психосоцијална процјена

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

- Било који извор нестабилности који може негативно утицати 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 *IDU* 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, с метадоном или лево-алфа-ацетил-метадолом (ЛААМ)
- Терапију одржавања с парцијалним агонистом, са сублингвалним бупренорфином или комбинацијом бупренорфина и налоксона
- Терапију одржавања с 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 редукују ниво недопуштеног узимања опијата у поређењу с 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 *IDU* који се јављају на лијечење АРТ-ом још увијек узима хероин или друге дроге.
- Недоступност супституционе терапије опијатима не треба спријечити *IDU* да се лијече АРТ-ом.
- Активно убризгавање дрога не треба искључивати *HAART*.

Метадон

Најефективнији и најчешће коришћени фармаколошки опијат супституционе терапије (*OCT*). Клиничка испитивања су показала упјешност 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 шприца и игала и побољшава квалитет живота. Због његовог дејства на пражњење желуца и метаболизам цитохрома *P(CYP)450* изоензима *2B6*, *3A4* и *2D6* често се јављају интеракције са АРВ-ом, што може умањити ефикасност обје ове терапије, узроковати синдром устегања од опијата или предозирање, повећати токсичност метадона и/или смањити ефикасност АРТ-а. Пацијенти морају бити информисани о могућности настанка овакве интеракције. *EFV*, *NVP* и *LPV/r* могу значајно снижити ниво метадона. Клинички ефекат 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 *IDU 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 mg и 34 mg, просјечно 16 mg.

Бупренорфин се ординира сублингвално и често је коформулисан с налоксоном. У поређењу с 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 интрамускуларно и однедавно је одобрен у превенцији релапса у пацијената који су прошли програм детоксификације. Такође је индикован у третману алкохолне зависности. Не метаболизује се преко *CYP450*

ензимског система и стога се не очекује интеракција с инхибиторима протеаза или нуклеозидним инхибиторима реверзне транскриптазе.

5.4.5.2 Програми детоксикације

Програми детоксикације 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 имаће убрзо релапс узимања опијата. Процент оних с релапсом може бити 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 – АТS)

Симптоми и медикација:

- Агитација и акутна депресија често прате нагли прекид узимања кокаина и АТS-а, 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 абстиненције.
- Лијекови који стимулишу допамински систем у мозгу могу помоћи у лијечењу депресивног синдрома код тешких зависника од кокаина.

5.6 Менаџмент HAART -а код IDU са HIV/AIDS-ом

Убригавање дрога је у САД-у 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 (енгл. *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 с депресијом и тјескобом, што је посебно битно у третману *HIV*-а, јер депресија је најјачи предиктор лоше адхеренције за лијечење и лошег терапијског одговора. Лијечење *HIV*-а код зависника може бити успјешно, но оно подразумијева посебан 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

Као посљедица ранијих експозиција нестерилним шприцама, иглама и прибором за убризгавање дрога зависници болују од хепатитиса Ц или Б, ТБЦ, 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 с 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. *IDU* 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 резултују у лошој адхеренцији.

Први корак у обезбеђивању њега и третмана ових болесника је препознавање постојања проблема зависности.

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

IDU 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 централног нервног система 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 запрете пријемчивости за лијечење отклоњене.
- Здравствени радници морају пружити писане информације о АРТ-у пацијенту и члановима породице, прије укључивања лијекова.

Припрема за укључивање АРТ-а укључује:

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

Укључивање АРВ лијекова HIV инфицираним IDU мора пратити следеће препоруке:

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

СЗО клинички стадијум	CD4 лимфоцити	Препорука
1	<200/mm ³	Лијечити
	200–350 /mm ³	Укључити АРТ
2	<200/mm ³	Лијечити
	200–350 /mm ³	Укључити АРТ
3	<350/mm ³	Лијечити
4	Независно од налаза CD4 лимфоцита	Лијечити

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

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

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

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

Мора се водити рачуна о интеракцији АРВ 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 ATV нивоа, могуће Не ординирати бупренорфин без повећања дозе ATV .
	<i>ATV/r</i>	бупренорфин $AUC \uparrow 66\%$; норбупренорфин $AUC \uparrow 105\%$ Надзор седације. Редукција дозе бупренорфина може бити 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 TPV !
	<i>3TC, ddI, TDF, ZDV, NVP, LPV/r, NFV</i>	Нема значајног учинка. Није потребно прилагођавање дозе.
	<i>ABC, d4T, FTC, ETR, IDV +/- RTV, SQV/r, RAL, MVC, T20</i>	Нема података.

Метадон	ABC	метадон <i>clearance</i> ↑ 22% Није потребно прилагођавање дозе.
	d4T	<i>d4T AUC</i> ↓ 23% и C_{max} ↓ 44% Није потребно прилагођавање дозе.
	ZDV	<i>ZDV AUC</i> ↑ 29%–43% Надзор над <i>ZDV</i> повезаним нежељеним ефектима.
	EFV	метадон <i>AUC</i> ↓ 52% ; Синдром устезања опијата. Неопходно повећање дозе метадона.
Метадон, (наставак)	NVP	метадон <i>AUC</i> ↓ 41% <i>NVP</i> : нема значајног ефекта Синдром устезања опијата. Неопходно повећање дозе метадона.
	ATV/r, DRV/r, FPV/r, IDV/r, LPV/r, SQV/r, TPV/r	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 сустењања и повећање дозе метадона које је клинички индиковано.
	FPV	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> претпоставља се да је слична.
	NFV	метадон <i>AUC</i> ↓ 40% Синдром устезања опијата јавља се ријетко. Мониторинг и титрирање метадона клинички индиковано. Може бити неопходно повећање дозе метадона.
	ddI (EC капсуле), 3TC, TDF, ETR, RTV, ATV, IDV, RAL, FTC, MVC, T20	Нема значајног ефекта. Није потребно прилагођавање дозе.
	FTC, MVC, T20	Нема података.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ерамова И., Матић С., Munz М. *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. ИНТЕРАКЦИЈЕ ЛИЈЕКОВА КОД АНТИРЕТРОВИРУСНЕ ТЕРАПИЈЕ

Интеракције међу лијековима представљају велики изазов за доктора током лијечења *HIV* инфекције. Болесници у терапији најчешће узимају најмање три *ARV* 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 цјелокупном терапијом коју болесник користи, укључујући и препарате без рецепта (енгл. *OTC*; *over-the-counter*). Пожељно је болесника на почетку *HAART*-а упознати с лијековима који су контраиндицирани, односно чија употреба се не препоручује током *АРТ*-а, као и са чињеницом да је прије употребе сваког новог лијека у терапији, било да га је препоручио други доктор 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 детаљно проучити историју медикације, као и лијекове које болесник тренутно користи, укључујући и OTC препарате.

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

*Доктор би требао дефинисати евентуална ограничења у исхрани болесника који је на лијечењу *АРВ* у зависности од интеракција у које лијекови улазе с 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 варирати.

У табели 1 приказани су најчешћи механизми интеракција међу лијековима.

Табела 1: Механизми интеракција

Тип интеракције	Опис	Примјер
<i>Фармакокинетичке интеракције</i>		
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> могу значајно смањити апсорпцију атазанавира
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
<i>Фармакодинамичке интеракције</i>		
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 употријебљених лијекова
Антагонистички ефекат	Истовремена терапија проузрокује смањење ефекта оба лијека	Истовремена употреба <i>ZDV</i> и <i>d4T</i> доводи до смањења антиретровирусног ефекта

Фармакокинетичке реакције

Фармакокинетичке реакције између лијекова се могу десити у току процеса апсорпције, дистрибуције, метаболизма или излучивања. Најчешће интеракције међу *ARV* 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 *НААРТ* режиму, а нарочито ПИ и ННРТ, 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 бити 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 супstrate одређеног ензима, што проузрокује повећање серумске концентрације лијека која има за посљедицу повећан ризик од токсичности. Иако је наведена инхибиција најчешће реверзибилна, може доћи и до иреверзибилне 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), с максималним ефектом у тренутку постизања максималне концентрације лијека.

Индукција *CYP450* ензимског система проузрокује убрзану елиминацију лијека који је супстрат 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 супстрат датог ензима.

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

Табела 2: Најзначајнији индуктори, инхибитори и супstrate *CYP450* система

	<i>1A2</i>	<i>2C19</i>	<i>2D6</i>	<i>3A4</i>
Индуктори	Ритонавир, рифампин, фенитоин, омепразол, фенобарбитал, Никотин	Рифампин, карбамазепин, ритонавир, ефавиренц	Рифампин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин	ефавиренц, невирапин, рифампин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, глукокортикоиди, кантарион, ритонавир, етравирин
Инхибитори	Флуорохинолони, циметидин, тиклопидин, флувоксамин, амиодарон,	Циметидин, кетоконазол, омепразол, флуоксетин, лансопризол,	Ритонавир, пароксетин, сертралин, флуоксетин, циметидин,	ритонавир, индинавир, нелфинавир, ампренавир, атазанавир,

ИНТЕРАКЦИЈЕ ЛИЈЕКОВА

↓	Инхибитори	атазанавир	пароксетин, етравирин	целекоксиб амиодарон, квинидине, метадон	саквинавир, делапирдине, флуконазол, кетоконазол, итраконазол, амиодарон, дилтиазем, флувоксамин, нефазодон, флуоксетин, кларитромицин, еритромицин, посаконазол, сок од грејфрута
	Супстрати	Халоперидол, теофилин, Зилеутон, амитриптилин, циклобензаприн, Оланзапин	Нелфинавир, лансопразол, омепразол, пантопразол, Дијазепам, фенитоин, вориконазол, етравирин	Метопролол, Карведилол, кодеин, декстрометорфан, трамадол, венлафаксин	кларитромицин, циклоспорин, еритромицин, алпразолам, мидазолам, триазолам, симвастатин, ловастатин, аторвастатин, нифедипин, нисолдипин, фелодипин, ПИ, невирапин, ефавиренц (2В6>3А4), делапирдин, сертралин, бепридил, пропафенон, амиодарон, флекаинид, иринотекан, пимозид, ерготамин, етравирин, маравирок

6.4 Ансорпција 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 калцијума, магнезијума или жељеза, 4) инхибиција P -гликопротеина или неке друге транспортне пумпе. Посљедњи механизам није дефинитивно разјашњен.

6.4.1 Фармакодинамичке интеракције

Фармакодинамичке 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 бити 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>НРТИ</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
<i>ННРТИ</i>		
Делавирдин	Хепатички	CYP3A4 инхибитор
Ефавиренц	Хепатички	CYP3A4 индуктор (индуктор <i>in vitro</i>)
Етравирин	Хепатички	CYP3A4 индуктор, CYP2C9 и CYP2C19 инхибитор
Невирапин	Хепатички	CYP3A4 индуктор
<i>ПИ</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	<i>CYP3A4</i> инхибитор/индуктор
Ритонавир	Хепатички	<i>CYP3A4</i> инхибитор, <i>CYP2D6</i> инхибитор (<i>3A4</i> инхибиција > <i>2D6</i>) <i>3A4</i> и <i>CYP1A2</i> индуктор
Саквинавир	Хепатички	Слаби <i>CYP3A4</i> инхибитор
Типранавир/ритонавир	Хепатички	<i>CYP3A4</i> инхибитор, Потентни <i>P-gp</i> индуктор
<i>Инхибитори фузије</i>		
Енфувиртид (<i>T-20</i>)	Хепатички	Не
<i>CCR5 антагонисти</i>		
Маравирок	Хепатички (<i>3A4</i> супстрат)	Не
<i>Инхибитори интегразе</i>		
Ралтегравир	Хепатички (фаза 2)	Не

6.5 Интеракције лијекова HAART режима

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

6.5.1 НРТИ

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. У овој групи јављају се двије врсте интеракција: фармакокинетичке интеракције узрокујући промјене у апсорпцији или елиминацији и фармакодинамичке које подразумијевају 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 довести до интеракције када се аплицира истовремено са флуорохинолонима и тетрациклинима. Наиме, пуфер може смањити антимикуробну 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, болеснику 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 антимикутика, 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 бити значајно увећана (чак до 4 пута) при истовременој примјени с алопуринолом код болесника који имају реналну инсуфицијенцију. Због потенцијалне токсичности *ddI*, истовремена употреба с алопуринолом се не препоручује. Диданозин пуфероване таблете смањују редукују *AUC* делавирдина и *IDV*-а, те ове лијекове треба аплицирати један сат прије *ddI*. Када се *ddI* таблета с гастрорезистентним филмом аплицира истовремено са *TDF*-ом, *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 с гастрорезистентним филмом треба редуковати на 250 mg дневно код болесника са тт >60 kg или на 200 mg дневно код болесника са тт <60 kg при истовременој употреби са *TDF*.

6.5.2 ННРТИ

ННРТИ се интензивно метаболишу путем *CYP50* ензимског система: *NVP* је индуктор *CYP3A4*, делавирдин 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 с 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*, с максималном индукцијом у периоду 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*-а и оралних контрацептива може довести до недовољне заштите, па би лекар требао препоручити алтернативне методе контрацепције. Појава апстиненцијалног синдрома код употребе метадона је пријављена код болесника који се истовремено лијече *NVP*-ом, па би лекар требао пратити 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 редукације серумских концентрација *NVP*-а.

Ефавиренц примарно индукује *CYP3A4 in vivo*, међутим *in vitro* подаци указују да он може инхибирати *CYP3A4*, *2C9* и *2C19*. Све фармакокинетичке студије су показале да је *EFV* индуктор *CYP3A4* ензима, што може довести до смањења серумске концентрације истовремено примијењених лијекова. Због бојазни да инхибицијом *CYP3A4* *EFV* проузрокује повећану токсичност, његова употреба заједно с мидазоламом, триазоломом и дериватима ерготамина је контраиндикувана, 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*-а на 800 mg/дан при истовременој употреби с рифампицином с циљем превазилажења ове интеракције. При истовременој употреби *EFV*-а с 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 избјегавати код болесника који су на терапији *EFV*-ом, и размотрити азитромицин као могућу алтернативу.

Делавирдин (*DLV*) је потентни инхибитор *CYP3A4*, према томе може повећати 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 избјегавати или употребљавати с 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 *ART*-а, истовремена употреба рифампина и рифабутина са *DLV*-ом је контраиндикована. Минималне серумске концентрације *DLV*-а могу бити увећане за 50% при истовременој употреби с кетоконазолом или флуоксетином, према томе требало би избјегавати истовремену употребу ових лијекова.

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

Етравирин је благи индуктор *CYP3A4* и инхибитор *CYP2C9* и *CYP2C19*. Истовремена администрација с неинтензивираним режимом ПИ се не препоручује с обзиром на значајно смањење серумских концентрација ПИ *ETR*. Поред тога, не препоручује се истовремена администрација с интензивираним режимима *TPV*, *FPV* и *ATV* од произвођача с обзиром на значајно повећање серумских концентрација *ETR*-а. 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*-а, у клиничким студијама је примијећен добар вирусолошки одговор при употреби стандардних доза *ETR*-а.

Друге нуклеозидне инхибиторе не би требало употребљавати јер могу смањити (нпр. *EFV*, *NVP*) или повећати (нпр. *DLV*) серумску концентрацију *ETR*-а, узрокујући тако смањену ефикасност или повећану токсичност.

Истовременом употребом с 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 флауастатин.

Код болесника на терапији макролидним антибиотикима, 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} етравирини 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 -а.

6.5.3 ПИ

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 ПИ, због могућности испољавања токсичности, односно смањеног ефекта аплицираних лијекова.

Лопинавир/ритонавир

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

Потребан је опрез приликом истовремене употребе LPV -а с 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 ПИ (саквинавир је најмање потентан). RTV такође инхибира $CYP2D6$, додуше у мањем обиму у односу на $CYP3A4$, а може индуковати $CYP1A2$, $CYP2C9$, $CYP2C19$ и $CYP3A4$. Утицај RTV -а на велики број ензима $CYP450$ ензимског система значајно компликује, повећава број и озбиљност интеракција с другим лијековима. Његова способност да инхибира метаболизам других ПИ лијекова може се употријебити 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 ПИ имају способност да инхибирају P -гликопротеин, али је RTV најпотентнији.

6.5.4 Антагонисти корецептора $CCR5$

Маравирок (MVC) је супстрат $CYP3A$ и P -гликопротеина. Ризик од интеракција са НРТИ и енфувиртидом је минималан. Препоручује се редуција дозе на 150 mg, два пута на дан, када се MVC аплицира истовремено с инхибиторима $CYP3A$ (са или без индуктора $CYP3A$). Ово подразумијева ПИ (осим TPV/r), делавирдин, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин и друге снажне $CYP3A$ инхибиторе (нпр. нефазодон, телитромицин). Редуција 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 се препоручује 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

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 усљед недостатка клиничких података. Слично, истовремена употреба са фенобарбиталом и фенитоином може значајно смањити серумску концентрацију *RAL*-а, те би требало избјегавати истовремену употребу. Насупрот томе, *ATV* (са или без *RTV*-а) представља снажан инхибитор *UGT1A1*. Иако је плазма концентрација *RAL*-а увећана истовременом употребом са *ATV*-ом, није потребна корекција дозе *RAL*-а.

6.5.6 Антиконвулзиви

ПРЕПОРУКА: Доктор треба пратити серумске концентрације антиконвулзива код болесника којима се истовремено аплицира *HAART*. Уколико је могуће, требало би избјећи примјену карбамазепина, фенобарбитала и фенитоина код болесника на терапији с ННРТИ или ПИ. Као алтернативу треба размотрити леветирацетам.

Подаци о интеракцијама с 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 с ННРТИ или ПИ. Фенитоин и фенобарбитал би требало избјегавати или примјењивати с 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 АРВ-а.

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 ННРТИ или непотенцираним ПИ.

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 ПИ лијекова су показали да оне имају мали клинички значај. Кетоконазол је потентан инхибитор *CYP3A4* и показано је да повећава серумске концентрације *SQV*-а, ампренавира и *IDV*-а. При истовременој употреби кетоконазола са *SQV*-ом и ампренавиром, 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 ПИ *IDV*. Када се *RTV* у дози од 400 mg, сваких 12 сати или 100 mg сваких 12 сати аплицира истовремено с вориконазолом, смањује се *AUC* вориконазола за 82% односно за 39%, а концентрација *RTV*-а се не мијења. *RTV* у наведеним дозама не би требало користити истовремено с вориконазолом. Препоручује се мониторинг серумских концентрација вориконазола при истовременој употреби с ритонавиром 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*-а када је вориконазол аплициран у дози од 400 mg сваких 12 сати плус ефавиренц 300 mg. Према томе, у случају истовремене примјене *EFV*-а и вориконазола неопходна је корекција дозе. Потребан је опрез при примјени вориконазола с другим ННРТИ.

6.5.8 Антимикробни лијекови

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

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

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

Табела 4: Дозвољене комбинације са рифампицином и рифабутином

Уз адекватне корекције дозе, рифампицин се може употребљавати с доље наведеним лијековима	
НтРТИ	Ефавиренц с НтРТИ или НРТИ – нема клиничких података, потребан је интензиван мониторинг
Енфувиртид	
Маравирук	
Уз адекватне корекције дозе, рифабутин се може употребљавати с доље наведеним лијековима	
НРТИ	Лопинавир/ритонавир
НтРТИ	Маравирук
Атазанавир/ритонавир	Нелфинавир
Дарунавир/ритонавир	Ралтегравир (нема интеракције)
Енфувиртид	Ритонавир
Етравирин	Ефавиренц у комбинацији с 2 НРТИ
Фосампренавир/ритонавир	Невирапин у комбинацији с 2 НРТИ
Индинавир/ритонавир	Саквинавир + ритонавир
	Типранавир

У табели 5 су приказане клинички значајне интеракције *HAART* лијекова и антимикробактеријске терапије.

Табела 5: Интеракције HAART-а и антимикобактеријских лијекова

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

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

6.5.6 Лијекови за лијечење еректилне дисфункције

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

На основу наведених података при истовременој употреби лијекова за лијечење еректилне дисфункције и ПИ, 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

6.5.7 Ергот алкалоиди

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

Истовремена примјена деривата ерготамина са ПИ 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 с овом интеракцијом су *IDV* и *NFV*.

6.5.8 Биљни лијекови

ПРЕПОРУКА: Употреба бијелог лука и кантариона је контраиндикована код болесника који се лијече са ПИ или ННРТИ. Све биљне лијекове је потребно узимати с опрезом током *HAART* -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*-а за 51%. Десет дана након узимања посљедње таблете бијелог лука, *AUC*, минимална концентрација и C_{max} *SQV*-а су достигли вриједности тек 60–70% од базалних, што потврђује дуготрајан ефекат бијелог лука.

6.5.9 Инхибитори *HMG-CoA* редуктазе

ПРЕПОРУКА: Симвастатин или ловастатин не би требало прописивати болесницима на терапији са ПИ.

Дислипидемија настаје код приближно 70% болесника на терапији са ПИ, 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 *NFV*-а и аторвастатина или симвастатина.

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

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

6.5.10 Орални контрацептиви

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

Подаци за *IDV* и непотенцирани *ATV* показали су повећање *AUC*-а етинил естрадиола и норетиндрона. Према томе, при истовременој примјени с непотенцираним *ATV*-ом, максимална доза етинил естрадиола износи 30 μ g. Међутим, када се примјењује заједно са *ATV/r*, орални контрацептив мора садржавати најмање 35 μ g 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*-а је мало вјероватна.

6.5.1.1 Седативи/хипнотици

ПРЕПОРУКА: Мидазолам или триазолам не би требало прописивати болесницима на терапији са ПИ. 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 проузроковати повећање ефекта седације и респираторне депресије. Иако су испитивања вршена углавном с ритонавиром, истовремена употреба са свим лијековима из групе ПИ је контраиндикована. Као алтернативни лијекови препоручују се золпидем, лоразепам или темазепам.

6.6 Модификације доза лијекова у *HAART* режиму

Вишеструке модификације доза лијекова су неопходне код болесника који се лијече са ПИ и ННРТИ.

6.6.1 Комбинације ПИ и ННРТИ

ННРТИ, *EFV* и *NVP* индукују *CYP3A4*, што проузрокује значајне редукције у серумским концентрацијама ПИ при истовременој употреби ових лијекова. При истовременој употреби *EFV*-а и *NVP*-а са *IDV*-ом, *AUC* индинавира је смањен за 31%, односно за 28%. Слични ефекти забиљежени су приликом истовремене примјене *EFV*-а или *NVP*-а са *LPV/r*. Сходно овим подацима, дозу *LPV/r* треба повећати у току примјене са *NVP*-ом или *EFV*-ом: дозу *IDV*-а 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*-ом, *DLV* значајно повећава *AUC IDV*. Усљед тога, произвођач препоручује редукцију дозе *IDV*-а на 600 mg сваких 8 сати током употребе са *DLV*-ом.

Конкомитантном употребом *ATV*-а и *EFV*-а долази до смањења *AUC*-а *ATV* за 74%, те је дозу *ATV*-а 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 *HAART* режиму присутна ренална или хепатичка инсуфицијенција, често је неопходна модификација доза АРВ. 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 модификација 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 модификација 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.
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/min (<60 kg тт): 150 mg/дан подијељено у 1-2 дозе Клиренс креатинина 30-59 mL/min (>60 kg тт): 200 mg/дан подијељено у 1-2 дозе Клиренс креатинина 10-29 mL/min (<60 kg тт): 100 mg/дан Клиренс креатинина 10-29 mL/min (>60 kg тт): 150 mg/дан Клиренс креатинина <10 mL/min (<60 kg тт): 75 mg/дан Клиренс креатинина <10 mL/min (>60 kg тт): 100 mg/дан SAPD: 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!
Ефавиренц	Није потребна модификација дозе. Не дијализира се.	Child-Pugh class B или C: употреба се не препоручује.



Емтрицитабин	<p>Клиренс креатинина 30–50 mL/min: 200 mg сваких 48 сати</p> <p>Клиренс креатинина 15–30 mL/min: 200 mg сваких 72 сата</p> <p>Клиренс креатинина <15 mL/min: 200 mg сваких 96 сати</p> <p>CAPD, HD, HDF/High flux: дијализира се, 200 mg сваких 96 сати</p> <p>CAV/VVHD: дијализира се, 200 mg сваких 72 сата</p>	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.	<p>Child-Pugh score 5-6: 700 mg два пута на дан</p> <p>Child-Pugh score 7-9: 700 mg два пута на дан без ритонавира или 450 mg два пута на дан с ритонавиром</p> <p>Child-Pugh score 10-15: 300–350 mg два пута на дан</p>
Индинавир	Није потребна модификација дозе. Највјероватније се не дијализира.	Блага до умјерено тешка инсуфицијенција узрокована цирозом: 600 mg сваких 8 сати
Ламивудин	<p>Клиренс креатинина 30-50 mL/min: 150 mg/дан</p> <p>Клиренс креатинина 15-30 mL/min: 150 mg иницијално, а затим 100 mg/дан</p> <p>Клиренс креатинина <15 mL/min: 150 mg иницијално, а затим 25–50 mg/дан</p> <p>CAPD, HD, HDF/High flux, CAV/VVHD: не дијализира се, 150 mg иницијално, а затим 25–50 mg/дан</p>	Нема података, опрез!
Лопинавир	Није потребна модификација дозе. Највјероватније се не дијализира.	AUC лопинавира може бити повишен за 30%, опрез!
Нелфинавир	Није потребна модификација дозе. Не дијализира се.	Child-Pugh class B или C: употреба се не препоручује
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	<p>Клиренс креатинина 26–50 mL/min (<60 kg тт): 15 mg/дан, два пута на дан</p> <p>Клиренс креатинина 26–50 mL/min (>60 kg тт): 20 mg/дан, два пута на дан</p> <p>Клиренс креатинина <25 mL/min (<60 kg тт): 15 mg/дан</p> <p>Клиренс креатинина <25 mL/min (>60 kg тт): 20 mg/дан</p> <p>CAPD, HD, HDF/High flux: дијализира се, тт<60kg: 15 mg/дан, тт>60 kg 20 mg/дан</p> <p>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</p>	Нема података.
Тенофовир	<p>Клиренс креатинина 30–50 mL/min: 245 mg сваких 48 сати</p> <p>Клиренс креатинина 10–30 mL/min: 245 mg сваких 72–96 сати</p> <p>Клиренс креатинина <10 mL/min: 245 mg иницијално сваких 7 дана</p> <p>CAPD, HD, HDF/High flux: дијализира се, 245 mg иницијално сваких 7 дана</p> <p>CAV/VVHD: дијализира се, 245 mg сваких 72–96 сати</p>	
Типранавир	Није потребна модификација дозе. Не дијализира се.	Child-Pugh class B или C: употреба се не препоручује
Зидовудин	<p>Клиренс креатинина >10mL/min: 100% уобичајене дозе сваких 8 сати</p> <p>Клиренс креатинина <10mL/min: 50% уобичајене дозе сваких 8 сати</p> <p>CAPD, HD, HDF/High flux: не дијализира се, 50% уобичајене дозе сваких 8 сати после дијализе</p> <p>CAV/VVHD: не дијализира се, 100% уобичајене дозе сваких 8 сати</p>	Нема података. Опрез!

Напомена: У табелама (у Анексу) приказане су интеракције између АРВ, као и интеракције АРВ с другим лијековима. Табеле је урадила Фармаколошка група за HIV Универзитета у Ливерпулу и у њима се дају препоруке за истовремену употребу два лијека које упозоравају на постојање или одсуство клинички значајне интеракције, те сходно томе савјетују избјегавање 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>
Приступљено 20. 9. 2012.
4. Hansten PD. Drug interactions. U: Koda-Kimble MA, et al, eds. Applied therapeutics: The clinical use of drugs. Vancouver: Applied Therapeutics, Inc., 1995:1-3.
5. *HIVInSite*. Comprehensive, upto-date information on *HIV/AIDS* treatment, prevention and policy from the University of California, San Francisco.
<http://HIVinsite.ucsf.edu/InSite>
Приступљено 15. 9. 2012.
6. Kakuda TN, Schöller-Gyüre M, Hoetelmans RM. Clinical perspective on antiretrovirus drug-drug interactions with the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor etravirine. *Antivir Ther.* 2010;15(6):817–29.
7. Lexi-Comp Online™, Adult Lexi-Drugs Online™, Hudson, Ohio: Lexi-Comp, Inc.; January 29, 2011.
<http://online.lexi.com/crsql/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>.
Приступљено 15. 9. 2012.
9. Panel on Antiretrovirus Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretrovirus agents in *HIV-1*-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 29, 2008; 1-128.
<http://www.AIDSinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
Приступљено 7. 9. 2012.
10. Patel N, Abdelsayed S, Veve M, Miller CD. Predictors of clinically significant drug-drug interactions among patients treated with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-, protease inhibitor-, and raltegravir-based antiretrovirus regimens. *Ann Pharmacother.* 2011 Mar; 45(3):317-24. Epub 2011 Mar 8.
11. Tseng A, Foisy M. Important Drug-Drug Interactions in *HIV*-Infected Persons on Antiretrovirus Therapy: An Update on New Interactions Between *HIV* and Non-*HIV* Drugs. *Curr Infect Dis Rep.* 2012 Feb; 14(1):67-82.
12. WHO. *HIV/AIDS* treatment and care. Clinical protocols for the WHO European region. 2007.
http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/78106/E90840.pdf
Приступљено 15. 9. 2012.

7. ЛИЈЕЧЕЊЕ ОБОЉЕЛИХ СА КОИНФЕКЦИЈАМА

7.1 Вирус хепатитиса Б и *HIV*

Хепатитис Б и *HIV* имају врло сличне путеве преношења, али се сматра да је вирус хепатитиса Б око 100 пута инфективнији од *HIV*-а. Из ових разлога, према подацима СЗО-а, близу 70% особа које живе са *HIV*-ом показале 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%. Такође, *HIV* може мијењати и акутни ток *HBV* инфекције, с мањом појавом иктеричног синдрома, и мањим процентом спонтаног уклањања *HBV*-а из организма.

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 с моноинфекцијом *HIV*-ом. Појединачни извјештаји наводе и до 17 пута. Такође, *HIV* може мијењати и акутни ток *HBV* инфекције, с мањом појавом иктеричног синдрома, и мањим процентом спонтаног уклањања *HBV* из организма. Особе са коинфекцијом имају више нивое *HBV ДНК*, нижи проценат ослобађања од *HbeAg*, као и ниже серумске нивое трансaminaза.

Насупрот томе, изгледа да присуство *HBV*-а не утиче на прогресију тока *HIV* инфекције. Ипак су описане и неке компликације јетре које могу довести до поновног разбуктавања *HBV* инфекције. Прекид двоструко активне АРВ терапије или токсичност АРВ медикамената може утицати на лијечење *HIV* инфекције ако постоји коинфекција са *HBV*-ом. То може изазвати сљедеће последице:

1. *FTC*, *3TC* и *TDF* су лијекови који имају двоструку активност и према *HIV*-у и према *HBV*-у. Прекид лијечења с овим лијековима може довести до озбиљних хепатоцелуларних оштећења, што опет доводи до реактивирања *HBV*-а.
2. Ентекавир има и дејство на *HIV* (мада знатно мање од *TDF*), али његова употреба за лијечење *HBV*-а, без АРТ-а код особа са коинфекцијом са *HIV*-ом, може довести до селекције мутација *M184V*, коју дијели са *FTC*-ом и *3TC*-ом. 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

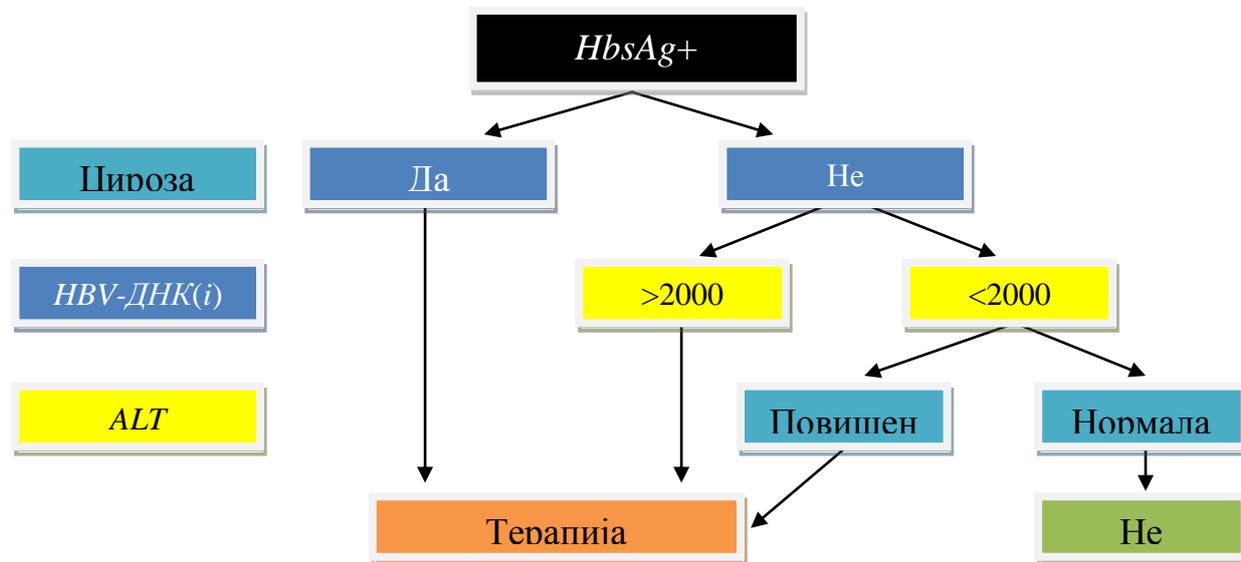
Правило је да се све HIV позитивне особе тестирају на присуство HbsAg. Ако су HbsAg негативни, требало би у сљедећем кораку тестирати на присуство HbcAb и HbsAb да бисмо могли процијенити контролу раније инфекције или вакцинацију. С обзиром да HBV ДНК може остати неограничено дуго у организму, уколико постоји присуство HbcAb, може доћи до реактивације вируса, чак и поред присуства HbsAb уколико се развије озбиљнија имуносупресија услед 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 с хроничном HBV инфекцијом.
2. Слаби HbsAb одговор: Губитак антитијела може се јавити временом, а посебно ако пацијент има ослабљени имуни систем. Међутим, ови пацијенти могу одговорити позитивно на бустер вакцину, мада у малом проценту (7–16%) што указује на то да треба завршити комплетну вакцинацију с три дозе.
3. Лажно позитивни HBcAb: Особе које не одговоре на бустер ХБ вакцинацију могу имати лажно позитиван HbcAb тест или могу имати оштећен имуни одговор. Препоручује се комплетна вакцинација.

Препоручује се такође да се особе тестирају на HCV и HAV те ако је индицирано, вакцинишу за вирус хепатитиса А.

Напомена: Све табеле и слике у овом поглављу преузете су из "EACS Guidelines", version 6.1, November 2012.

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



$$i = IU/ml$$

Напомена: Код пацијената са значајном хроничном фиброзом јетре (Ф2–Ф3), *HBV* лијечење се може разматрати чак и када је серумски *HBV*/ДНК испод 2000 IU/ml, а јетрини ензими нису повишени.

Лијечење HBV/HIV коинфекције

Све особе са *HIV*/*HBV* коинфекцијом треба савјетовати да проводе хигијенско-дијететски режим, уз строгу забрану алкохола. Код особа са *HIV*/*HBV* коинфекцијом треба примијенити пуни *HAART*, 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*. *HIV* позитивне особе са *HBV* инфекцијом која захтијева лијечење морале би отпочети са АРТ лијечењем које садржи *HBV* активне нуклеозидне/нуклеотидне аналоге без обзира на број *CD4* ћелија. То може бити АРВ лијечење које укључује:

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

За особе код којих се тенофовир не може давати усљед 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.

СЗО као другу линију препоручује *ZDV + TDF + 3TC* (или *FTC*) + *ATV/r* или *LPV/r*.

Код примјене АРТ-а често се примјећује повећање серумских трансминаза, које може бити резултат хепатотоксичног дјеловања лијекова, природног тока хепатитиса, али и ИРИС. Какав је практични значај овог повећања не зна се са сигурношћу јер и с настављањем терапије може доћи до побољшања тока болести и смањења трансминаза.

Ипак, неки аутори препоручују да се прекине лијечење с овим АРВ лијековима ако се трансминазе повисе (*ALT*) за 5–10 пута изнад највиших нормалних вриједности. Уз све раније наведено, повишење вриједности трансминаза може бити и знак сероконверзије *HbeAg*, те се прије прекидања ових лијекова треба неизоставно процијенити стање са *HbeAg*.

Коинфекција *HBV/HIV* може у зависности од стања понудити неколико различитих опција за лијечење. У сваком случају, потребно је сваком обољелом савјетовати хигијенско-дијететски режим (некоришћење алкохола, дијета, мировање, поштеда од тежих физичких напора), те пажљиво испитати стање с обје инфекције (анамнеза, клинички преглед, број *CD4* ћелија и *viral load*, хепатитис маркере, те уколико је индицирано и биопсија јетре). Уколико доктор закључи да је потребно лијечити обољење/а, могу постојати различите могућности.

HIV инфекција изискује лијечење, али није потребно третирати инфекцију са *HBV*.

Лијечење треба започети *TDF*-ом у комбинацији са *FTC*-а или *3TC*-а, као основним избором НРТИ (уколико *TDF* није расположив, треба дати други лијек из ове групе са сличним дејством на *HBV*, да се не би појавила резистенција, у овом случају употреба *3TC*-а је обавезна). У комбинацији се могу употријебити са *EFV*.

Потребно је лијечити обје инфекције.

Лијечење је у основи исто као горе наведено; *HBV* инфекција изискује лијечење, а исто није потребно за *HIV*.

Уколико је код обољелог број *CD4* >500/mm³ и нема знакова ОИ те лијечимо само *HBV* инфекцију, употребљава се пегировани алфа интерферон. Уколико из неких разлога требамо додати у терапији *3TC*, може се употријебити само у склопу комплетног АРВ лијечења, како је горе наведено.

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

Праћење обољелог

Честе контроле су неопходне код *HBV/HIV* коинфекције. За обољеле који су на АРВ режиму са ПИ, или ННРТИ, 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.

7.2 Вирус хепатитиса Ц и *HIV*

Према подацима СЗО-а, 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 *IDU*, постаје јасно зашто је коинфекција изазвана с ова два узрочника тако честа. Ако посматрамо европску регију, 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 *IDU* нажалост и даље је у високом проценту присутна пракса дијелења прибора за инјектирање међу *IDU*. 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 *IDU*, које је провео *UNICEF*, 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 с хроничним хепатитисом Ц показале да се код 2–20% развија цироза јетре унутар 20 година. Овај проценат се још увећава уколико је удружен с 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 с 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 провести 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 водиле препоручују за лијечење хепатитиса Ц комбиновано лијечење пегинтерфероном (пегиловани 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 боцепревивр или телапревивр, они сигнификантно повећавају проценат одрживог вирусолошког одговора (SVR). Међутим, какво је дејство ових ПИ у комбинованој терапији која укључује АРВ још се истражује.

Табела 1: Менаџмент HIV/HCV генотип 1. коинфицираних особа у односу на степен фиброзе и исход претходног лијечења¹

Степен фиброзе/Исход	Претходно нелијечени	Пацијенти са релапсом	Non-респондери
Ф0Ф1	Индивидуална одлука	Индивидуална одлука /трострука терапија	Одложити
Ф2Ф3	Трострука терапија	Трострука терапија	Одложити ⁽ⁱⁱ⁾
Ф4	Трострука терапија	Трострука терапија	Трострука терапија

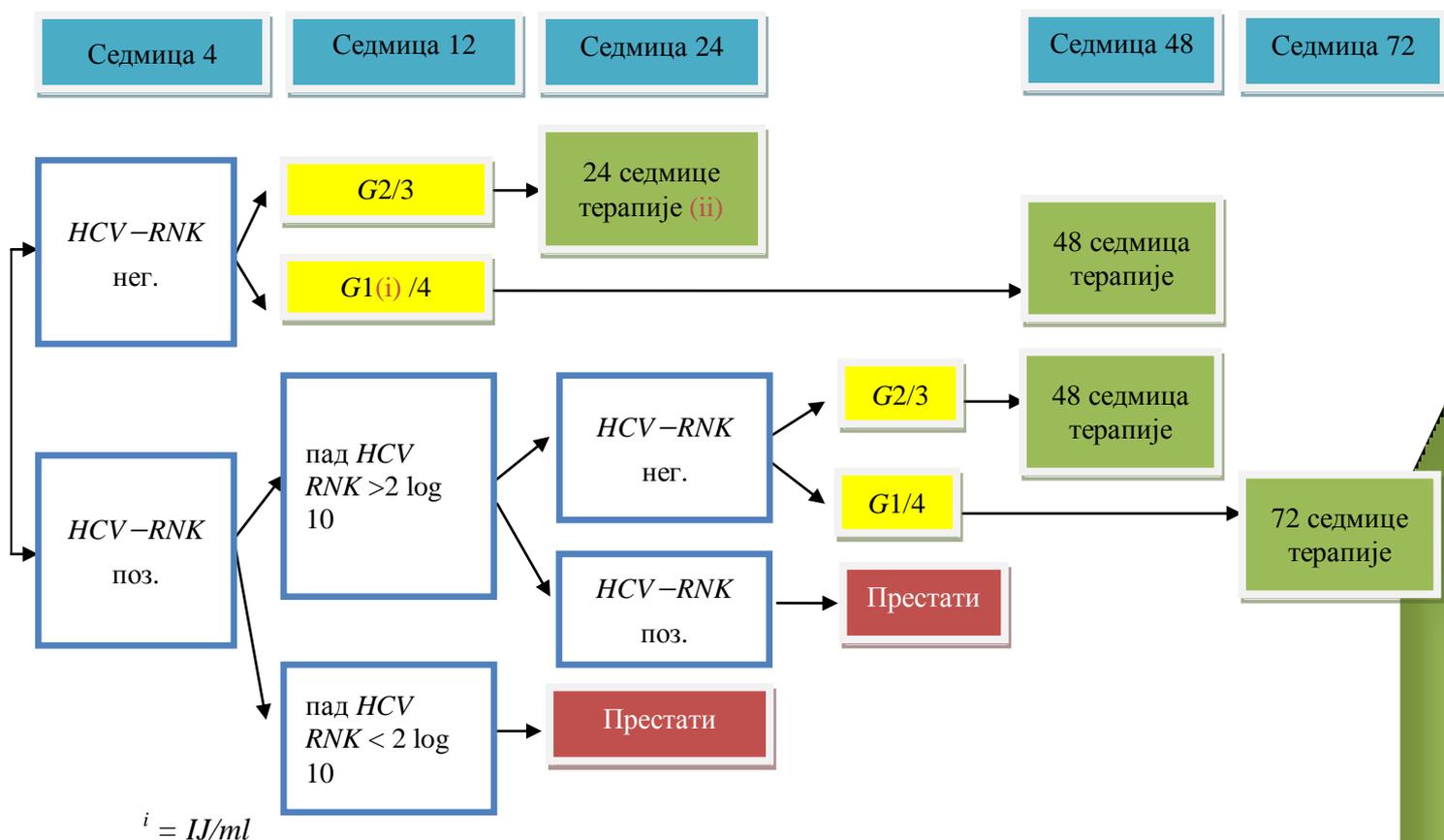
METAVIR fibrosis score: Ф0 = нема фиброзе, Ф1= портална фиброза без септа (преграда),

Ф2 = портална фиброза, мало септа, Ф3 = *bridging* фиброза, Ф4 = цироза

ⁱⁱ Пратити стање фиброзе једном годишње, препоручује се с двије верификоване методе, те увести троструку терапију ако дође до брзе прогресије

¹ Преузето из "EACS Guidelines" version 6.1, November 2012, гдје је адаптирано из Ingiliz, P., Rockstroh, J. J *Liver International* 2012; 32(8):1194-9.

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 када DAA (*direct acting antiviral combination therapy*) терапија није доступна или не постоји велика шанса за излечење чак и с двојном терапијом (повољни *IL 28B* вирусни, ниска виремија HCV и фиброза јетре која не напредује)

(ii) Напомена: Код пацијената с ниском иницијалном вирусном репликацијом <600.000 IU/ml минималним степеном фиброзе јетре

Општа је препорука за већину обољелих са коинфекцијом лијечење HCV инфекције ако је неопходно, а ако је број CD4 ћелија испод $200/mm^3$, треба лијечити HIV а одложити лијечење HCV. Могу се, истина, лијечити истовремено оба обољења, али се 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 с рибавирином у току 48 седмица, показали су задовољавајући вирусолошки одговор, који је зависио од генотипа вируса.

DHHS водич из 2012. препоручује сљедеће:

- Све особе које живе са HIV-ом требало би испитати и на присуство HCV-а, најбоље прије почетка лијечења.

АРТ може успорити прогресију обољења јетре заштитом или обновом имуне функције и смањити 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 (*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 с дуготрајним клиничким исходима).

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

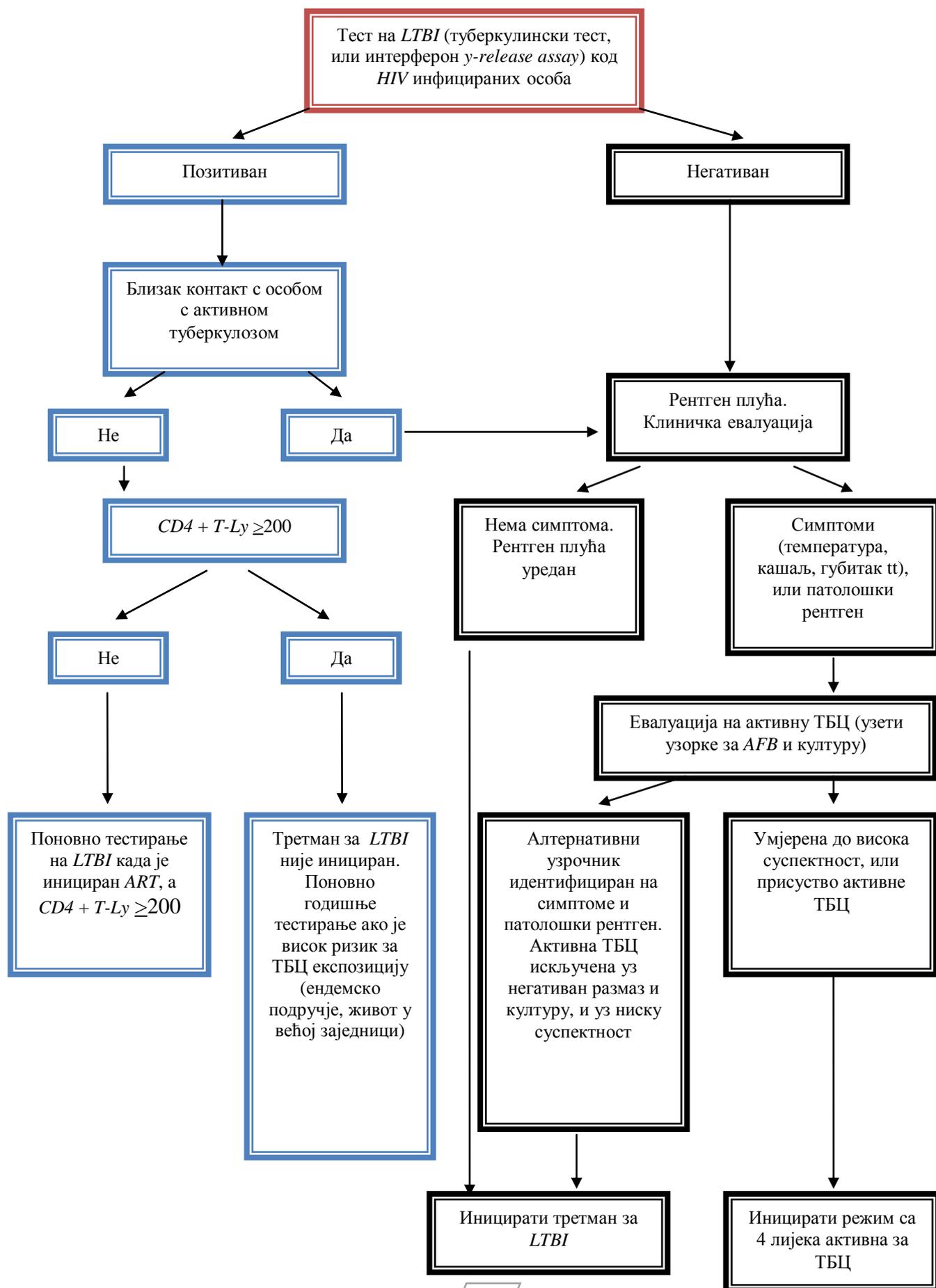
Комбиновано лијечење *HIV*-а и *HCV*-а може се компликовати додатно великом количином лијекова које треба узимати, интеракцијом лијекова те повећањем токсичности. Мада би лијечење требало предузети код већине *HCV/HIV* коинфицираних без обзира на број *CD4* ћелија, код АРТ-*naive* пацијената с бројем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

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

7.3 Туберкулоза и *HIV*

ТБЦ и *HIV* сваки за себе, али и скупа представљају озбиљне јавноздравствене проблеме. Садашња стопа инциденце ТБЦ-а 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, ТБЦ представља најчешћу коинфекцију. *HIV* инфекција може знатно утицати на прогресију ТБЦ-а и довести такође до преласка из латентног у облик активне ТБЦ. Позната је, наиме, чињеница да ако нека особа има латентни облик ТБЦ-а (*LTBI*), онда је ризик да оболи од активног облика до краја живота између 5–10%. Слика је знатно измијењена ако се ради о коинфекцији са *HIV*-ом, јер у том случају ризик да ТБЦ пређе из латентног у активни облик у току само једне године је 10%. Наравно, како *HIV* утиче на прогресију ТБЦ-а, дешава се и обратно, да ТБЦ може довести до брже прогресије *HIV*-а, повећање *viral load*а и др.

ШЕМА ЗА ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ ТУБЕРКУЛОЗЕ



ОБОЉЕЛИ СА КОИНФЕКЦИЈАМА

СЗО је прокламовала стратегију Три "И" за контролу ТБЦ-а:

1. Изониазид превенција (*IPT*) гдје је индицирана,
2. Јачање напора у циљу откривања активне ТБ (енгл. *intensified case finding – ICF*)
3. Контрола ТБЦ инфекције (*IC*).

Три "И" би требали бити дио *HIV* његе и лијечења у циљу јачања АРТ-а.

Оно што је важно нагласити одмах на почетку је да се лијечење активне ТБЦ проводи 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 ТБЦ, а који су уз то инфицирани са *HIV*-ом, лијечење ТБЦ проводи обавезно по принципима директно контролисаног краткотрајног лијечења (*DOTS*). *DOTS* се препоручује за цијело вријеме лијечења ТБЦ-а, 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 ТБЦ-а са *HIV* коинфекцијом. Нажалост, 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 ТБЦ-а. 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 с друге стране олакшава лијечење и адхеренцију обољелог, избјегава интеракције антиретровирусних лијекова и антитуберкулотика те избјегава појачану токсичност лијекова, укључујући хепатотоксичност и неуропатије које карактеришу обје групе.

Процјена стања

Сваку *HIV*-ом инфицирану особу треба обавезно испитати на ТБЦ, чак и ако немамо јасне анамнестичке податке (контакт са ТБЦ инфицираним, респираторна симптоматологија и сл.). Важно је установити ако је особа инфицирана са *Mycobacterium tuberculosis* да ли се ради о активној или латентној ТБЦ. Код ТБЦ/*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 ТБЦ (која није раније лијечена, а испитивањем се утврди да се не ради о активној ТБЦ), коју можемо дефинисати тако да је ТКТ ≥ 5 мм индурације или постоји позитивна реакција у *IGRA* тесту, треба почети давати изониазид у току 6 мјесеци (дужина трајања хемопрофилактике је 6 мјесеци).

Реституција имуног система усљед АРВ терапије може измијенити слику, тј. може бити праћена конверзијом из негативног у позитивни туберкулински кожни тест, а исто тако и ако се ради о *IGRA* тесту. 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 $200/\text{mm}^3$, треба поновити тест ако је претходно био негативан.

Могуће опције

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

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

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

CD4 $<50/\text{mm}^3$: Започињу са АРВ лијечењем за 2 седмице након почетка лијечења туберкулозе.

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

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

CD4 $>350/\text{mm}^3$: Започињу АРТ након 8–24 седмице или након завршетка лијечења ТБЦ-а, опет према процјени клиничара.

Или по схеми "*EACS Guidelines*", version 6.1, November 2012:

Табела 2: Вријеме почетка лијечења у односу на број *CD4* ћелија

Број <i>CD4</i> /uL	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 с интеракцијама лијекова, адхеренције и токсичности
> 350	Иницирати АРТ према препоруци СЗО, али коначна одлука је препуштена ординирајућем доктору

⁽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 кортикостероидима се разматра као опција у неким случајевима.

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

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

Упркос фармакокинетичким интеракцијама, рифамуцин (рифампун или рифабутин) треба бити саставни дио лијечења активне ТБЦ код пацијената који су на АРТ-у, а дозирање треба прилагодити ако је потребно.

Рифабутин је преферирани рифамуцин ако је пацијент на АРТ режиму са ПИ.

Истовремена примјена ПИ и рифамина се не препоручује.

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

Преферирани режим АРТ-а код АРТ-*naive* пацијената је:

TDF/FTC/EFV

Доза *EFV*-а 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 ТБЦ-а и АРТ не прекидају него се истовремено третира ИРИС (**јака препорука, слаб ниво доказа – експертно мишљење**).

Активна ТБЦ се лијечи према стандардним водичима, тј. краткотрајним режимом који се састоји из давања рифампина (*RIF*) или рифабутина (*RFB*) са изониазидом (*INH*), пиразинамидом (*PZA*) и етамбутолом (*EBM*) који се дају у току два мјесеца, а потом наставља изониазид са рифамуцинима (рифампин или сл.) још 4–7 мјесеци. Ако *HIV* инфицирана особа има број *CD4* ћелија мањи од $100/\text{mm}^3$, препоручује се – без обзира на све – најмање три седмице лијечења рифамуцином (ако се даје краће, изазива у високом проценту резистенцију на рифамуцин). Упркос нежељеним интеракцијама лијекова, рифамуцин треба свакако укључити у терапију активне ТБЦ код *HIV* инфицираних особа, уз прилагођавање дозе ако је потребно.

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

На шта треба обратити пажњу?

Лијечење активне ТБЦ код *HIV* инфицираних особа укључује рифамуцин најмање 3 пута седмично ако је број *CD4* $<100/\text{mm}^3$, односно најмање два пута седмично ако је изнад $100/\text{mm}^3$. Гдје год је то могуће, односно гдје је расположив, препоручује се рифабутин као лијек избора међу рифамуцинима.

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

Скоро сви АРВ лијекови могу дјеловати хепатотоксично. *INH*, *RIF* и *PZA* могу такође узроковати 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 је такође неопходно.

Још једна чињеница отежава положај клиничара у односу на лијечење активне ТБЦ као коинфекције са *HIV*-ом. Рифамуцини, неопходни у лијечењу ТБЦ-а, 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 резултовати њиховим неуспјехом у лијечењу *HIV* инфекције. Све отежава чињеница да и узимање ННРТИ прве линије режима (*EFV* или *NVP*) уз рифамуцине доводи до варирања њиховог нивоа у плазми и уопштено до смањења дејства ННРТИ. Ипак, новији клинички подаци указују да се постижу задовољавајући имунолошки и вирусолошки одговори уз примјену стандардних доза ННРТИ у комбинацији са рифамуцинима (рифампин). Неки аутори чак препоручују повишење дозе *EFV*-а ако особа има преко 60 kg тјелесне тежине.

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

Код лијечења активне ТБЦ, 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 инфилтратата или изљева. ИРИС може знатно допринијети 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 $50/\text{mm}^3$, тежи облици ТБ-а и ако започнемо лијечење са АРВ лијековима мање од 30 дана од почетка лијечења ТБЦ-а. Зато се препоручује, када год је то могуће, одгодити почетак лијечења са АРТ-ом за 2–8 седмица од почетка лијечења активне ТБЦ, јер то може смањити 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 ТБЦ-а 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 ТБЦ/*HIV* коинфекције због своје комплексности захтијева уску сарадњу *HIV* и ТБЦ специјалиста, стручњака за клиничку фармакологију и других профила.

7.4 Да ли се може HIV инфекција излјечити?

HIV инфекција се лијечи, али се не може излјечити. Ово је, нажалост, и данас истина. Претходна реченица је постала мантра коју су понављали и понављају све особе које се баве HIV инфекцијама. Упоредљује се често с дијабетесом који се лијечи цијели живот, али се не може излјечити. Ипак оваква успоредба није примјерена, с обзиром на начин лијечења HIV-а, споредне реакције на лијекове, фармакокинетичке интерреакције лијекова и сл. Проблем с којим се сусрећу особе које се професионално баве лијечењем HIV-а је да се HIV не може ерадицирати из организма. Истина је да данас у свијету постоји више од 20 лијекова који се могу користити за лијечење HIV-а, али чак и када се вiremија спусти на ниво који се не може детектовати, генски материјал вируса остане у Т лимфоцитима, и ако се они активирају, појави се нови циклус размножавања вируса. Зато данас излечење није могуће.

Чињеница је да се у свијету око 8 милиона особа налазе на АРТ-у (од 15 милиона како је то планирано до 2015. године), те се ове особе налазе на скупим, потенцијално токсичним лијековима до краја живота. Једна процјена каже да ће до 2015. године државе у свијету требати 22–24 милијарде долара годишње за лијечење HIV-а. Но, нажалост, на сваку нову особу која се уведе у лијечење појаве се двије новоинфициране HIV-ом. Ово дугорочно чини лијечење ове болести неодрживим с економског аспекта.

На посљедњој, XIX AIDS конференцији одржаној у Вашингтону у јулу 2012. године изложени су резултати неких истраживања која буде нову наду. Познато је одраније да постоје неке особе, мада инфициране вирусом HIV-а, које не показују знаке прогресије инфекције, нити се развија AIDS. Ове особе у литератури се означавају као "HIV контролори" или "елитни контролори", а помињу се овдје због везе с истраживањем проведеним у Француској.

Наиме, 26. јула 2012. године је *Charline Bacchus*, водећи истраживач у студији из *French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS)*, презентovala и тзв. *VISCONTI (Virological and Immunological Studies in Controllers after Treatment Interruption)* кохорту на поменутој конференцији у Вашингтону.

VISCONTI анализа је укључила 12 пацијената (од велике кохорте од 75 пацијената) који су започели са АРТ унутар 10 седмица (просјечно 40 дана) након инфекције. Они су остали на АРТ најмање 1 годину (медијана 3 године) за разлику од неких ранијих покушаја гдје се терапија примарне инфекције обустављала раније.

Истраживачи су након овога провели успоредбу карактеристика имуног система и дистрибуцију резервоара *VISCONTI* пацијената с групом од 8 елитних контролора који су имали недетектибилни HIV РНК (<200 копија/mL), а нису били на АРТ-у, у најмање 90% тестова за посљедњих 12 година.

Резултати које су добили показали су да пацијенти из *VISCONTI* кохорте контролишу HIV са *viral load*<50 копија/mL (са медијаном 76 мјесеци) **више од 6 година** након прекида терапије. Они у ствари нису били елитни контролори, али су под утицајем терапије изгледа то и постали, након прекида терапије. Ово може указивати на то да се способност коју имају ријетки "елитни контролори" може индуковати терапијом. Је ли можда ово пут ка "функционалном лијечењу" – они нису излјечени у дословном смислу, али се не може индуковати поновна репликација вируса.

Asier Saez Ciron са Пастеровог института у Француској, која је била учесник у овом истраживању, изнијела је претпоставку да 5–15% особа могу контролисати *HIV* инфекцију и након прекида терапије. Који механизам је "одговоран за ово" за сада није познато.

У дискусији која је након тога услиједила, *Steven Deeks* са Калифорнијског универзитета у Сан Франциску примијетио је да у *CASCADE* кохорти 5% особа које су рано започеле терапију, али су је прекинуле изгледа да могу контролисати *HIV* инфекцију, што је 5 пута више од очекиваног броја "елитних контролора". Наравно, потребна су још многа додатна истраживања и потврде, али нада постоји.

Исти дан је *Daniel Kuritzkes* изложио своја запажања.

Његова група је проучавала присуство *HIV*-а код два *HIV*-ом инфицирана мушкарца који су подвргнути алогеној трансплантацији матичних ћелија због лимфома.

Од раније је познат случај тзв. берлинског пацијента, *Timothy Ray Brown* (који је у ствари Американац), који је имао *HIV* инфекцију и леукемију. Прије него је био подвргнут трансплантацији, његов је доктор нашао погодног донора који је насрећу био и *HIV* резистентан, тј. његове ћелије нису имале кључни рецептор за *HIV* на својој површини – *CCR5*. Овакве особе су изузетно ријетке. Након трансплантације, пацијент је био излијечен од леукемије, али и *HIV*-а. Иако је пацијент имао озбиљне компликације од лијечења које не би биле прихватљиве за већину других особа, овај случај је показао да је излечење *HIV* инфекције ипак могуће.

Али, у случају поменутог два пацијента које је истраживала *Danielova* група и који су били подвргнути трансплантацији матичних ћелија, донори нису били генетски резистентни на *HIV*, наиме били су *CCR5+*. Ови пацијенти су добивали умјерену хемотерапију, што им је омогућило да остану на АРТ режиму и у току припремног периода. Непосредно након терапије *HIV* је и даље био присутан, али временом су ћелије донора замијениле властите лимфоците. Како се ово дешавало, *HIV* ДНК се у крви пацијената смањивала и на крају постала недектибилна.

Истраживачи ово објашњавају тиме да је ефикасно АРВ лијечење настављено у току припремног периода спријечило да се ћелије донора заразе *HIV*-ом, те су оне замијениле пацијентове властите ћелије успјешно одстрањујући притом вирус из лимфоцита.

Група истраживача са Универзитета Сјеверна Каролина, у студији објављеној у "*Nature*" у јулу 2012. године, провела је истраживање у којем су групи од 8 *HIV* позитивних особа дали једну дозу лијека за третман карцинома коже – вориностат (Золинза). Лијек је довео до брзог стварања *HIV* РНК из латентно инфицираних ћелија. Потребна су даљња истраживања, али ово даје наду да се *HIV* може "пробудити" из латентно инфицираних ћелија и онда бити уклоњен из организма под утицајем АРТ-а.

До прије неколико година нико се не би усудио говорити или објавити извјештаје који говоре о могућности да се *HIV* ерадира из организма зараженог. Но, очигледно 2012. година представља прекретницу.

У току протекле двије године Међународно *AIDS* друштво (енгл. *IAS*) је убиједило групу састављену од водећих истраживача у области базичних наука као и клиничаре да сачине Глобалну научну стратегију: У правцу излечења *HIV*-а (*Global Scientific Strategy Towards an HIV Cure*). Стратегија је објављена на *IAS* конференцији у Вашингтону.

"Стратегија је резултат заједничких напора који су довели до креирања 'Мапе пута' која ће конструктивно покренути према напријед истраживаче који се баве лијечењем *HIV*-а", рекла је *Françoise Barré-Sinoussi*, Нобелов лауреат, ко-откриватељица *HIV*-а, директорица Одјела за регулацију ретровирусних истраживања на Пастеровом институту у Паризу и изабрана председница *IAS*-а. Она је скупа са проф. др *Steven Deeksom*, професором медицине на Универзитету Калифорнија у Сан Франциску уједно и

копредседавајућа групе од 34 водећа научника и клиничара на пољу *HIV*-а који су развили Стратегију.

Глобална научна стратегија: Према *HIV* изљечењу одредила је и препоручила седам приоритетних подручја истраживања:

1. Открити ћелијске и вирусне механизме који одржавају опстанак вируса. Ово укључује дефинисање улоге механизма који учествују у настанку и одржавању латентне инфекције, као и одређивање улоге размножавања вируса и/или хомеостатске пролиферације,
2. Открити ткивне и ћелијске изворе опстанка вируса *HIV*-а код пацијената дуготрајно лијечених на АРТ-у,
3. Открити узроке имуне активације и упале у присутности АРТ-а и њихове посљедице на опстанак вируса,
4. Открити имуне механизме у тијелу који контролишу инфекцију, али допуштају опстанак вируса у тијелу,
5. Проучити, упоредити и вредновати есеје (претраге) за мјерење опстанка инфекције (вируса),
6. Развити и тестирати лијекове или имунолошке стратегије да се са сигурношћу елиминира латентна инфекција код особа на АРТ-у. Ово укључује и стратегије које би помогле да се уклони латенца,
7. Развити и тестирати стратегије да се ојачају одбрамбене способности организма у циљу контролisanja активног размножавања вируса.

Међутим, рад на овим подручјима истраживања мора ићи руку под руку с истраживањем и развојем вакцине за *HIV*, истакла је *Françoise Barré-Sinoussi*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Archin N. M. Et al.: Immediate antiviral therapy appears to restrict resting CD4+ cell *HIV-1* infection without accelerating the decay of latent infection, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, USA. 2012;109(24):9523-8. PMID: 22645358.
2. Barré-Sinoussi Françoise & Deeks Steven, *Towards an HIV Cure*, *Nature*, July 18, 2012, pp. 293–294.
3. DHHS Panel. Guidelines for Use Antiretrovirus Agents in *HIV-1* Infected Adults and Adolescent. January 29, 2008.
4. Guidelines for the Use of Antiretrovirus Agents in *HIV-1*-Infected Adults and Adolescents, *AIDSinfo*, Clinical Guidelines Portal (last updated 27.3.2012), 2012.
<http://AIDSinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv-guidelines/0/>
5. Bacchus C. et al. (VISCONTI and ALT ANRS study groups): Distribution of the *HIV* reservoir in patients spontaneously controlling *HIV* infection after treatment interruption. XIX International AIDS Conference (*AIDS* 2012). Washington, DC, July 22-27, 2012. Abstract THAA0103
6. The International AIDS Society Scientific Working Group on *HIV* Cure. *Towards an HIV cure: A Global Scientific Strategy*, *Nature Reviews Immunology*. 20 July 2012. pp. 1–8 (doi: 10.1038/nri.3262)
<http://www.nature.com/nri/index.html>
7. The International AIDS Society Scientific Working Group on *HIV* Cure, *Towards an HIV Cure: A Global Scientific Strategy, Full Recommendations Report*”, July 19, 2012.
<http://www.iasociety.org>
8. Грибајчевић М., Вукобрат-Биједић З., Лачевић Н.: Водич за хепатитис Б и Ц. Министарство здравства Кантона Сарајево и Институт за научноистраживачки рад и развој Клиничког центра Универзитета у Сарајеву. 2005.
9. WHO. Antiretrovirus therapy for *HIV* infection in adults and adolescents, Geneva, 2010.
10. TheWHO's new recommendations "Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection“ 2013

**АНЕКС: ИНТЕРАКЦИЈЕ АНТИРЕТРОВИРУСНИХ ЛИЈЕКОВА
МЕЂУСОБНО И С ДРУГИМ ЛИЈЕКОВИМА**

ТАБЕЛА 1: ИНТЕРАКЦИЈЕ ИЗМЕЂУ АНТИРЕТРОВИРУСНИХ ЛИЈЕКОВА

		ИНХИБИТОРИ ПРОТЕАЗЕ									ННРТИ					НРТИ						ОСТАЛО		
		ATV	DRV	FPV	IDL	LPV	NFV	RTV	SQV	TPV	DLV	EFV	ETV	NVP	RPV	ABC	ddI	FTC	3TC	d4T	TDF	ZDV	MVC	RAL
ПИ	Атазанавир	■	◆	■	●	■	■	■	●	■	□	■	●	●	■	◆	■	◆	◆	◆	■	◆	■	■
	Дарунавир	◆	■	■	■	●	■	■	●	■	□	■	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆	■	◆	■	◆
	Фосампренавир	■	■	■	◆	■	◆	■	■	●	■	■	●	■	■	◆	◆	◆	◆	◇	◆	◆	■	■
	Индинавир	●	■	◆	■	■	■	■	■	■	■	■	●	■	■	◆	■	◆	◆	◆	■	◆	■	◆
	Лопинавир	■	●	■	■	■	■	■	●	●	■	■	◆	■	◆	■	■	◆	◆	◆	■	◆	■	◆
	Нелфинавир	■	■	◆	■	■	■	■	■	■	■	■	●	■	■	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆
	Ритонавир	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	◆	□	◇	■	◆	◆	◆	■	◆	■	◆
	Саквинавир	●	●	■	■	●	■	■	■	●	■	■	◆	■	■	◇	■	◆	◆	◇	■	◆	■	◆
	Типранавир	■	■	●	■	●	■	■	●	■	□	◆	●	◆	■	■	■	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆
ННРТИ	Делавирдин	□	□	■	■	■	■	■	■	□	■	●	□	■	■	◇	■	◆	◇	◇	◇	◆	■	□
	Ефавиренц	■	■	■	■	■	■	■	■	◆	■	●	■	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	■
	Етравирин	●	◆	●	●	◆	●	■	◆	●	●	●	■	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆
	Невирепин	●	◆	■	■	■	■	◆	■	◆	□	■	●	■	■	◇	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Рилпивирин	■	◆	■	■	◆	■	□	■	■	■	■	■	■	■	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
НРТИ	Абакавир	◆	◆	◆	◆	■	◆	◇	◇	■	◇	◆	◆	◇	◆	■	□	◇	■	◇	■	◆	◆	◆
	Диданозин	■	■	◆	■	■	■	■	■	■	■	◆	◆	◆	■	□	■	◇	■	●	■	◆	◆	◇
	Емтрицитабин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◇	◇	■	●	◆	◆	◆	◆
	Ламивудин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◇	◆	◆	◆	◆	■	■	●	■	◆	■	◆	◆	◆
	Ставудин	◆	◆	◇	◆	◆	◆	◆	◇	◆	◇	◆	◆	◆	◆	◆	●	◆	◆	■	◆	●	◆	◇
	Тенофовир	■	■	◆	■	■	◆	■	■	◆	◇	◆	◆	◆	◆	■	■	◆	■	◆	■	◇	◆	◆
	Зидовудин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	●	◇	■	◆	◇
ОСТ	Елвитегравир	■	◆	◆	□	■	□	■	□	◆	□	◆	□	□	◆	◆	◆	◆	◇	◆	◆	◆	■	n/a
	Енфувиртид	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◆	◇
	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

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

ATV – Атазанавир; *DRV* – Дарунавир; *FPV* – Фосампренавир; *IDV* – Индинавир; *LPV* – Лопинавир; *NFV* – Нелфинавир; *RTV* – Ритонавир; *SQV* – Саквинавир; *TPV* – Типранавир; *DLV* – Делавирдин; *EFV* – Ефавиренц; *ETV* – Етравирин; *NVP* – Невирапин; *RPV* – Рилпивириин; *ABC* – Абакавир; *ddI* – Диданозин; *FTC* – Емтрицитабин; *3TC* – Ламивудин; *d4T* – Ставудин; *TDF* – Тенофовир; *ZDV* – Зидовудин; *MVC* – Маравирок; *RAL* – Ралтегравир.

ТАБЕЛА 2: ИНТЕРАКЦИЈЕ ИНХИБИТОРА ПРОТЕАЗЕ С ДРУГИМ ЛИЈЕКОВИМА

	ATV	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	■	●	●	●	●	●	●	●	●
Дисопирамид	□	□	□	□	□	□	■	●	□
Флекаинид	○	■	●	●	○	□	●	●	●
Лидокаин	■	●	■	■	■	□	■	●	□
Мексилетин	□	□	□	□	□	□	■	□	□
Пропафенон	○	■	●	●	□	□	●	●	●
Квинидин	●	●	●	●	■	●	●	●	●
АНТИБИОТИЦИ									
Амикацин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Амоксицилин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Азитромицин	◆	□	◇	◆	◆	◆	□	◇	◇
Ципрофлоксацин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Кларитромицин	■	■	◆	◆	■	◇	■	●	■
Клавуланска киселина	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Клиндамицин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	□	◇	◇
Дапсон	◆	◆	■	◆	◆	◆	◆	●	□
Ертапенем	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Еритромицин	◆	□	■	■	■	◇	■	●	□
Етамбутол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Изониазид	◇	◇	◇	◆	◇	◇	◇	◇	◇
Меропенем	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Метронидазол	□	■	◇	◇	■	◇	■	◇	■
Моксифлоксацин	■	◇	◇	◇	■	◇	◇	◇	◇
Офлоксацин	■	◇	◇	◇	■	◇	◇	◇	◇
Пеницилин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Пиразинамид	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Рифабутин	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Рифампицин	●	●	●	●	●	●	■	●	●
Стрептомицин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Тетрациклин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Триметоприм/сулфаметоксазол	◆	◇	◇	◆	◆	◆	◆	◇	□
АНТИКОНВУЛЗИВИ									
Карбамазепин	□	■	■	■	■	●	■	■	■
Клоназепам	□	□	■	□	□	□	■	□	□
Етосуксимид	□	□	□	□	□	□	■	□	□
Габапентин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Ламотригин	■	◇	◇	■	■	◇	■	◇	◇
Леветирацетам	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Оксакарбазепин	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Фенобарбитон	□	●	■	■	■	●	□	■	■
Фенитоин	□	●	■	■	■	■	■	■	■
Прегабалин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Топирамат	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Валпроат	□	◇	◇	■	■	□	■	◇	■
Вигабатрин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
АНТИДЕПРЕСИВИ									
Амитриптилин	■	□	■	□	□	◆	■	●	□
Бупропион	□	□	□	□	■	■	■	□	■
Циталопрам	□	□	■	■	■	■	■	■	□
Кломипрамин	■	■	■	■	■	■	■	●	■
Дезипрамин	□	■	■	□	◆	◇	■	□	■
Доксепин	■	□	■	■	■	■	■	●	□
Флуоксетин	■	■	■	■	□	◆	■	□	■
Литијум	■	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Миртазапин	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Нефазодон	□	□	□	□	□	□	■	■	□
Нортриптилин	■	□	■	□	□	◇	■	●	□
Пароксетин	□	■	■	□	□	◆	■	□	■
Сертралин	□	■	□	□	□	□	■	□	■
Тразодон	■	■	■	■	■	■	■	●	■
Венлафаксин	□	□	■	□	□	□	□	□	□
АНТИДИЈАБЕТИЦИ									
Глибенкламид	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Гликлазид	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Глипизид	□	□	□	□	□	□	□	□	■
Инсулин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Метформин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Пиоглитазон	□	□	□	□	□	□	□	□	■
Репаглинид	■	■	□	□	□	□	□	□	■
Росиглитазон	◆	■	◇	◇	◆	◆	◇	◆	◇
Толбутамид	□	□	□	□	□	□	□	□	■
ФУНГИЦИДИ									
Амфотерицин Б	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Каспофунгин	□	□	□	◇	□	◆	□	◇	□
Флуконазол	◆	◇	◇	◆	◆	◆	◆	◆	■
Флуцитозин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇

Итраконазол	■	■	■	■	■	◆	■	◆	■
Кетоконазол	■	■	◆	■	■	◆	■	◆	■
Миконазол	□	□	+	+	□	+	□	◆	□
Посаконазол	■	□	■	□	□	□	□	□	□
Тербинафин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Вориконазол	■	■	■	■	■	■	●	■	■
АНТИХИСТАМИНИЦИ									
Астемизол	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Цетиризин	◇	◇	◆	◆	◇	◆	◆	◆	◇
Фексофенадин	□	□	□	■	□	◇	■	□	□
Лоратадин	□	□	■	■	□	□	■	□	□
Прометазин	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Терфенадин	●	●	●	●	●	●	●	●	●
АНТИМИГРЕНИЦИ									
Дихидроерготамин	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Ерготамин	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Суматриптан	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
АНТИТРОМБОТИЦИ									
Аценокумарол	■	□	■	□	□	□	■	□	□
Клопидогрел	□	□	□	□	□	□	□	□	■
Дабигатран	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Ривароксабан	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Варфарин	■	■	■	■	■	■	●	■	■
АНТИПРОТОЗОИЦИ									
Амодиаквин	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Артемисин	■	■	■	■	◆	■	■	■	■
Атокванон	■	□	◇	■	■	◇	■	◇	□
Хлороквин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	□	◇	◇
Халофантрин	●	●	■	●	●	●	●	●	●
Луменфантрин	■	■	■	■	■	■	■	■	●
Мефлокин	□	□	■	■	□	■	■	■	□
Пентамидин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	□	●	◇
Примаквин	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Прогванил	◆	◆	◆	◆	■	◆	■	◆	◇
Пириметамин	◇	◇	◇	◆	◇	◇	□	◇	◇
Квинин	■	■	■	■	■	■	■	●	□
Сулфадоксин/пириметамин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	□	◇	□
АНТИПСИХОТИЦИ/НЕУРОЛЕПТИЦИ									
Хлорпромазин	□	□	□	□	□	□	□	●	□
Клозапин	□	□	■	●	□	□	■	●	□
Халоперидол	□	□	□	□	□	□	■	●	□
Оланзапин	□	□	□	□	□	□	■	□	□
Перфеназин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	■	●	◇
Пимозид	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Кветиапин	■	□	□	□	□	□	□	□	□
Рисперидон	◇	■	◇	◇	◇	◇	■	◇	◇
Сулпирид	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Тиоридазин	◇	■	◇	◇	◇	◇	■	●	◇

АНТИВИРОТИЦИ									
Ацикловир	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Адефовир	◇	◇	◇	◆	◇	◆	◇	◆	◇
Амантадин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Боцепревир	■	■	■	■	■	□	■	■	■
Цидофовир	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Ентекавир	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Фамцикловир	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Фоскарнет	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Ганцикловир	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Оселтамивир	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Рибавирин	◆	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Телапревир	■	■	■	□	■	□	■	□	□
Римантадин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Валацикловир	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◆
Занамивир	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
АНКСИОЛИТИЦИ, ХИПНОТИЦИ, СЕДАТИВИ									
Алпразолам	□	□	■	●	□	□	■	■	□
Хлордиазепоксид	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Дијазепам	□	□	■	●	□	■	■	■	□
Естазолам	□	□	□	●	□	□	■	□	□
Флунитразепам	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Флуразепам	□	□	■	●	□	□	■	■	+
Лоразепам	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Лорметазепам	□	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Мидазолам таблете	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Мидазолам ампуле	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Оксазепам	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Темазепам	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Триазолам	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Золпидем	□	□	□	□	□	□	■	□	□
Зопиклон	□	□	□	□	□	□	□	□	□
БЕТА БЛОКАТОРИ									
Атенолол	■	□	◇	◇	■	◇	■	■	□
Бисопролол	■	□	◇	◇	■	◇	■	■	□
Карведилол	■	□	□	□	■	□	■	■	□
Метопролол	■	■	■	◇	■	◇	■	■	●
Пропранолол	■	□	◇	◇	■	◇	■	■	□
БРОНХОДИЛАТАТОРИ									
Монтелукаст	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Салбутамол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Салметерол	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Теофин	□	□	◇	◆	□	◇	■	◇	■
БЛОКАТОРИ КАЛЦИЈУМОВИХ КАНАЛА									
Амлодипин	■	□	■	■	■	■	■	■	■
Дилтиазем	■	□	■	■	■	□	■	■	■
Фелодипин	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Никардипин	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Нифедипин	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Низолдипин	■	□	■	□	■	■	■	■	■
Верапамил	■	□	■	□	■	□	■	■	■
КОНТРАЦЕПТИВИ/ХОРМОНСКА СУПСТИТУЦИОНА ТЕРАПИЈА									
Дезогестрел	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Дроспиренон	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Дидрогестерон	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Естрадиол	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Етинилестрадиол	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Етоногестрел	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Левоноргестрел	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Медроксипрогестерон ИМ	■	◇	◇	◇	◇	■	◇	◇	◇
Медроксипрогестерон таблете	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Норетистерон	■	■	■	■	■	■	■	□	■
ЦИТОТОКСИЧНИ ЛИЈЕКОВИ									
Блеомицин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Циклофосамид	□	□	□	■	□	■	□	□	□
Цитарабин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Дакарбазин	■	□	□	■	□	◇	□	■	□
Доцетаксел	■	■	■	■	■	◇	■	■	■
Доксорубицин	◇	◇	◇	◆	◇	◆	◇	◆	◇
Етопозид	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Иринотекан	■	□	□	□	■	□	□	□	□
Паклитаксел	■	■	□	□	□	□	□	□	□
Тамоксифен	■	■	■	■	■	□	■	■	■
Винбластин	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Винкрестин	□	□	□	■	■	■	■	□	□
АГЕНСИ ЗА ЛИЈЕЧЕЊЕ ЕРЕКТИЛНИХ ДИСФУНКЦИЈА									
Силденафил	■	■	■	■	■	■	■	●	■
Тадалафил	■	■	■	■	■	■	■	●	■
Варденафил	■	■	■	■	■	■	■	●	■
АГЕНСИ ЗА ЛИЈЕЧЕЊЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИХ ПОРЕМЕЂАЈА									
Антациди	■	◇	◆	□	◆	+	◆	◇	■
Циметидин	■	◆	■	◆	◆	◇	◆	◆	◆
Цисаприд	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Есомепразол	●	◆	◆	□	◆	●	◆	■	■
Фамотидин	■	◆	◇	◇	◆	◇	◆	◇	◆
Ланзопразол	●	◆	◆	◇	◆	■	◆	■	■
Лоперамид	□	□	◇	◇	□	◇	■	■	■
Месалазин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Омепразол	●	◆	◆	■	◆	●	◆	■	■
Пантопразол	●	◆	◆	□	◆	■	◆	■	■
Ранитидин	■	◆	■	◇	◆	◇	◆	◆	■
АНТИЕМЕТИЦИ									
Домперидон	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Дронабинол	□	□	□	□	□	□	■	□	□
Метоклопрамид	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	+	◇
Ондансетрон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	□

Прохлорперазин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	□	●	◇
ОПШТИ АНЕСТЕТИЦИ И МИОРЕЛАКСАНСИ										
Цисатракуриум	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Десфлуран	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Дексмететомидин	□	□	□	□	□	◇	□	□	□	□
Енфлуран	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Халотан	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Изофлуран	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Кетамин	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Пропофол	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Рокуронијум	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Севофлуран	■	◇	◇	◇	■	◇	■	■	◇	◇
Суфентанил	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Суксаметонијум	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
БИЉНИ ПРЕПАРАТИ, ВИТАМИНИ, СУПЛЕМЕНТИ										
Цијанокобаламин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Ехинацеа	■	□	■	■	◆	■	■	■	■	□
Фолна киселина	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Бијели лук	□	□	■	■	■	■	■	●	■	□
Гинко билоба	■	◆	■	■	◆	■	◆	■	◆	◆
Сок од грејфрута	◇	◇	◆	◆	◇	◇	◇	◆	◇	◇
Кантарион	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Валеријана	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Витамин Е	◇	◇	◆	◇	◇	◇	◇	◇	◇	■
ЛИЈЕКОВИ С ДЕЈСТВОМ НА КАРДИОВАСКУЛАРНИ СИСТЕМ										
Амилорид	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Бендрофлуметиазид	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Босентан	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Кандесартан	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Хлорталидон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Цилазаприл	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Доксасозин	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Еналаприл	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Фуросемид	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Индапамид	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Ирбесартан	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Лацидипин	□	□	□	□	■	□	□	□	□	□
Лерканидипин	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Лизиноприл	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Лосартан	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Олмесартан	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Периндоприл	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Квинаприл	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Рамиприл	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Силденафил	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Телмисартан	□	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Трандолаприл	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Валсартан	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇

ИМУНОМОДУЛАТОРИ									
Хидроксиуреа	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Интерферон алфа	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Интерлеукин 2	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Пегинтерферон алфа 2-а	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
ИМУНОСУПРЕСИВИ									
Азатиоприн	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Циклоспорин	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Микофенолат	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Сиролимус	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Такролимус	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ХИПОЛИПЕМИЦИ									
Аторвастатин	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Безафибрат	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Клофибрат	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Езетимиб	□	◇	◇	◇	◆	◇	◆	◇	◇
Фенофибрат	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Омега-3 масне киселине	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Флувастатин	◆	◇	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆
Гемфиброзил	◇	◇	◇	◇	■	◇	◇	◇	◇
Ловастатин	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Правастатин	◆	■	◆	■	◆	■	◆	■	◆
Росувастатин	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Симвастатин	●	●	●	●	●	●	●	●	●
КОРТИКОСТЕРОИДИ									
Беклометазон	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Будесонид	■	■	■	□	■	□	■	■	■
Дексаметазон	■	■	■	■	■	□	■	■	□
Флудрокортизон	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Флутиказон	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Хидрокортизон таблете	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Хидрокортизон маст/крема	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Мегестрол ацетат	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Моментазон	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Нандролон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Оксандролон	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Преднизолон	□	□	□	■	■	■	■	□	□
Станазолол	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Тестостерон	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Триамцинолон	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ОСТАЛИ									
Алендронска киселина	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Алфузосин	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Алопуринол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Апоморфин	□	□	■	■	■	■	■	■	□
Бипериден	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Кафеин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Калцијум	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Колхицин	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Дигоксин	■	■	□	■	■	□	■	■	■
Дисулфирам	□	◇	◇	◇	■	◇	■	◇	■
Ергометрин	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Ибандронска киселина	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Изотретиноин	□	□	□	■	□	□	■	□	□
Леводопа	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Никорандил	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Орлистат	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Калијум	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Прамипексол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Спиринолактон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Тамсулозин	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Торасемид	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Транексамична киселина	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Варенициклин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

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; *NFV* – Нелфинавир; *RTV* – Ритонавир; *SQV* – Саквинавир; *TPV* – Типранавир

ТАБЕЛА 3: ИНТЕРАКЦИЈЕ НРТИ С 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	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Дисопирамид	◇	◇	□	□	◇	□	◇
Флекаинид	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Лидокаин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Мексилетин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Пропафенон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Квинидин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
АНТИБИОТИЦИ							
Амикацин	◇	◇	◇	◇	◇	■	◇
Амоксицилин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Азитромицин	◇	◆	◇	◇	◇	◇	◆
Ципрофлоксацин	◇	◆	◇	◇	◇	◇	◇
Кларитромицин	◇	◇	◇	◇	◆	◇	■
Клавуланска киселина	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Клиндамицин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Дапсон	◇	◆	◇	◇	◇	◇	■
Ертапенем	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Еритромицин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Етамбутол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Изониазид	◇	◆	◇	◇	■	◇	◇
Меропенем	◇	◇	□	□	◇	□	◇
Метронидазол	□	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Моксифлоксацин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Офлоксацин	◇	◇	□	□	◇	□	◇
Пеницилин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇

Пиразинамид	◇	□	◇	◇	◇	◇	◇
Рифабутин	◇	◆	◇	◇	◆	◇	◆
Рифампицин	■	◇	◇	◆	◇	◆	■
Стрептомицин	◇	◇	◇	◇	◇	■	◇
Тетрациклин	◇	■	◇	◇	◇	◇	◇
Триметорпим/сулфаметоксазол	◇	◆	□	■	■	□	■
АНТИКОНВУЛЗИВИ							
Карбамазепин	□	◇	◇	◇	◇	◇	□
Клоназепам	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Етосуксимид	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Габапентин	◇	■	□	□	◇	□	◇
Ламотригин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Леветирацетам	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Оксакарбазепин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Фенобарбитон	■	◇	◇	◇	◇	◇	□
Фенитоин	■	◇	◇	◇	◇	◇	■
Прегабалин	◇	◇	□	□	◇	□	◇
Топирамат	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Валпроат	□	◇	◇	◇	◇	◇	■
Вигабатрин	◇	◇	□	□	◇	□	◇
АНТИДЕПРЕСИВИ							
Амитриптилин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Бупропион	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Циталопрам	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Кломипрамин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Дезипрамин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Доксепин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Флуоксетин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Литијум	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Миртазапин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Нефазодон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Нортриптилин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Пароксетин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Сертралин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Тразодон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Венлафаксин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
АНТИДИЈАБЕТИЦИ							
Глибенкламид	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Гликлазид	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Глипизид	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Инсулин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Метформин	◇	◇	□	□	◇	□	◇
Пиоглитазон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Репаглинид	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Росиглитазон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	□
Толбутамид	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
ФУНГИЦИДИ							
Амфотерицин Б	◇	□	□	□	□	■	■
Каспофунгин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇

Флуконазол	◇	◆	◇	◇	◆	◇	■
Флуцитозин	◇	□	□	□	□	□	■
Итраконазол	◇	◆	◇	◇	◇	◇	◇
Кетоконазол	◇	◆	◇	◇	◇	◇	◇
Миконазол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Посаконазол	□	◇	◇	◇	◇	◇	□
Тербинафин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Вориконазол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
АНТИХИСТАМИНИЦИ							
Астемизол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Цетиризин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Фексофенадин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Лоратадин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Прометазин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Терфенадин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
АНТИМИГРЕНИЦИ							
Дихитроерготамин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Ерготамин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Суматриптан	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
АНТИТРОМБОТИЦИ							
Аценокумарол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Клопидогрел	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Дабигатран	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Ривароксабан	◇	◇	□	□	◇	□	◇
Варфарин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
АНТИПРОТОЗОИЦИ							
Амодиаквин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Артемисин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Атокванон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◆
Хлороквин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Халофантрин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Луменфантрин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Мефлокин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Пентамидин	◇	■	■	■	■	■	■
Примаквин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Прогванил	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Пириметамин	◇	■	■	■	◆	◆	■
Квинин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Сулфадоксин/пириметамин	◇	◇	■	■	◇	◆	◇
АНТИПСИХОТИЦИ/НЕУРОЛЕПТИЦИ							
Хлорпромазин	◇	■	◇	◇	◇	◇	◇
Клозапин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Халоперидол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Оланзапин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Перфеназин	◇	■	◇	◇	◇	◇	◇
Пимозид	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Кветиапин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Рисперидон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Сулпирид	◇	■	◇	◇	◇	◇	◇

Тиоридазин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
АНТИВИРОТИЦИ							
Ацикловир	◇	◇	◇	◇	◇	■	◆
Адефовир	◇	◆	◇	◆	◇	●	◇
Амантадин	◇	◇	■	■	◇	◆	◇
Боцепревир	◇	◇	◇	◇	◇	◆	■
Цидофовир	◇	■	□	□	□	■	■
Ентекавир	◇	◇	◇	◆	◇	◆	◇
Фамцикловир	◇	◇	◆	◇	◇	□	◆
Фоскарнет	◇	◆	□	□	◆	■	◆
Ганцикловир	□	■	□	□	◆	■	■
Оселтамивир	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Рибавирин	■	●	◇	■	■	◆	●
Телапревир	◇	◇	◇	◇	◇	■	■
Римантадин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Валацикловир	◇	◇	◇	◇	◇	■	◇
Занамивир	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
АНКСИОЛИТИЦИ, ХИПНОТИЦИ, СЕДАТИВИ							
Алпразолам	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Хлордиазепоксид	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Дијазепам	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Естазолам	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Флунитразепам	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Флуразепам	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Лоразепам	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Лорметазепам	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Мидазолам таблете	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Мидазолам ампуле	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Оксазепам	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◆
Темазепам	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Триазолам	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Золпидем	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Зопиклон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
БЕТА БЛОКАТОРИ							
Атенолол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Бисопролол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Карведилол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Метопролол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Пропранолол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
БРОНХОДИЛАТАТОРИ							
Монтелукаст	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Салбутамол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Салметерол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Теофилин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
БЛОКАТОРИ КАЛЦИЈУМОВИХ КАНАЛА							
Амлодипин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Дилтиазем	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Фелодипин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇

Никардипин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Нифедипин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Низолдипин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Верапамил	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
КОНТРАЦЕПТИВИ/ХОРМОНСКА СУПСТИТУЦИОНА ТЕРАПИЈА							
Дезогестрел	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Дроспиренон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Дидрогестерон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Естрадиол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Етинилестрадиол	◇	◇	◇	◇	◇	◆	◆
Етоногестрел	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Левоноргестрел	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Медроксипрогестерон ИМ	◇	◇	◇	◆	◇	◇	◆
Медроксипрогестерон таблете	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Норетистерон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
ЦИТОТОКСИЧНИ ЛИЈЕКОВИ							
Блеомицин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Циклофосфамид	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Цитарабин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Дакарбазин	◇	◇	◇	◇	◇	■	◇
Доцетаксел	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Доксорубицин	◇	◆	◆	◆	■	◆	■
Етопозид	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Иринотекан	◆	◇	◇	◇	◇	◇	■
Паклитаксел	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Тамоксифен	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Винбластин	◇	■	◆	◆	■	◆	■
Винкрестин	◇	■	◆	◆	■	◆	■
АГЕНСИ ЗА ЛИЈЕЧЕЊЕ ЕРЕКТИЛНИХ ДИСФУНКЦИЈА							
Силденафил	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Тадалафил	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Варденафил	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
АНТИЕМЕТИЦИ							
Домперидон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Дронабинол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Метоклопрамид	◇	◆	◇	◇	◇	◇	◇
Ондансетрон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Прохлорперазин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
ОПШТИ АНЕСТЕТИЦИ И МИОРЕЛАКСАНСИ							
Цисатракуриум	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Десфлуран	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Дексмететомидин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Енфлуран	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Халотан	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Изофлуран	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Кетамин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Пропофол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Рокуронијум	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Севофлуран	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇

Суфентанил	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Суксаметонијум	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
БИЉНИ ПРЕПАРАТИ, ВИТАМИНИ, СУПЛЕМЕНТИ							
Цијанокобаламин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Ехинацеа	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Фолна киселина	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Бијели лук	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Гинко билоба	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Сок од грејфрута	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Кантарион	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Валеријана	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Витамин Е	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
ЛИЈЕКОВИ С ДЕЈСТВОМ НА КАРДИОВАСКУЛАРНИ СИСТЕМ							
Амилорид	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Бендрофлуметиазид	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Босентан	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Кандесартан	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Хлорталидон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Цилазаприл	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Доксазосин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Еналаприл	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Фуросемид	◇	◇	□	□	◇	□	◇
Индапамид	◇	◇	□	□	◇	□	◇
Ирбесартан	□	◇	◇	◇	◇	◇	□
Лацидипин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Лерканидипин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Лизиноприл	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Лосартан	□	◇	◇	◇	◇	◇	□
Олмесартан	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Периндоприл	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Квинаприл	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Рамиприл	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Силденафил	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Телмисартан	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Трандолаприл	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Валсартан	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
ИМУНОМОДУЛАТОРИ							
Хидроксиуреа	◇	●	◇	◇	●	◇	◇
Интерферон алфа	□	□	□	■	■	□	■
Интерлеукин 2	◇	□	□	□	□	■	□
Пегинтерферон алфа 2-а	■	■	■	■	■	■	●
ИМУНОСУПРЕСИВИ							
Азатиоприн	◇	□	◇	◇	◇	◇	◇
Циклоспорин	◇	◇	◇	◇	◇	□	◇
Микофенолат	■	◇	◇	◇	◇	□	■
Сиролимус	◇	◇	◇	◇	◇	□	◇
Такролимус	◇	◇	□	□	◇	■	◇
ХИПОЛИПЕМИЦИ							
Аторвастатин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇

Безафибрат	◇	◇	□	□	◇	□	◇
Клофибрат	◇	◇	□	□	◇	□	◇
Езетимиб	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Фенофибрат	◇	◇	□	□	◇	□	◇
Омега-3 масне киселине	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Флувастатин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Гемфиброзил	□	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Ловастатин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Правастатин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Росувастатин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Симвастатин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
КОРТИКОСТЕРОИДИ							
Беклометазон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Будесонид	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Дексаметазон	◇	■	◇	◇	◇	◇	◇
Флудрокортизон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Флутиказон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Хидрокортизон таблете	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Хидрокортизон маст/крема	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Мегестрол ацетат	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◆
Моментазон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Нандролон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Оксандролон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Преднизолон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Станазолол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Тестостерон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Триамцинолон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
ОСТАЛИ							
Алендронска киселина	■	■	■	■	■	■	■
Алфузосин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Алопуринол	◇	●	◇	◇	◇	◇	◇
Апоморфин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Бипериден	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Кафеин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Калцијум	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Колхицин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Дигоксин	◇	◇	□	□	◇	□	◇
Дисулфирам	□	◇	◇	◇	◇	◇	□
Ергометрин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Ибандронска киселина	■	■	■	■	■	■	■
Изотретиноин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Леводопа	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Никорандил	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Орлистат	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Калијум	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Прамипексол	◇	◇	□	□	◇	□	◇
Спиринолактон	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Тамсулозин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Торасемид	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇

Транексамична киселина	◇	◇	□	□	◇	□	◇
Варенициклин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
АГЕНСИ ЗА ЛИЈЕЧЕЊЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИХ ПОРЕМЕЋАЈА							
Антациди	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Циметидин	◇	◇	◇	◆	◇	□	◆
Цисаприд	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Есомепразол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Фамотидин	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Лансопризол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Лоперамид	◇	◆	◇	◇	◇	◇	◇
Месалазин	◇	◇	□	□	◇	□	◇
Омепразол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Пантопризол	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
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; **ddI** – Диданозин; **FTC** – Емтрицитабин; **3TC** – Ламивудин; **d4T** – Ставудин; **TDF** – Тенофовир; **ZDV** – Зидовудин.

ТАБЕЛА 4: ИНТЕРАКЦИЈЕ ННРТИ С ДРУГИМ ЛИЈЕКОВИМА

	<i>DLV</i>	<i>EFV</i>	<i>ETV</i>	<i>NVP</i>	<i>RPV</i>
АНАЛГЕТИЦИ					
Алфентанил	□	□	□	□	◇
Аспирин	◇	◇	◇	◇	◇
Бупренорфин	■	■	■	■	◇
Кодеин	□	□	□	□	◇
Диклофенак	◇	◇	◇	◇	◇
Фентанил	□	□	□	■	◇
Ибупрофен	◇	◇	◇	◇	◇
Метадон	■	■	■	■	■
Морфин	◇	◇	◇	◇	◇
Напроксен	◇	◇	◇	◇	◇
Нимесулид	◇	◇	◇	◇	◇
Парацетамол	◇	◇	◇	◇	◆
Петидин	□	◇	◇	◇	◇
Пироксикам	◇	◇	◇	◇	◇
Трамадол	□	□	□	◇	◇
АНТИАРИТМИЦИ					
Амиодарон	■	□	■	■	■
Дисопирамид	□	□	■	■	■
Флекаинид	■	□	■	□	◇
Лидокаин	■	□	■	■	◇
Мексилетин	□	□	■	□	◇
Пропафенон	■	□	■	□	◇
Квинидин	■	□	■	□	■
АНТИБИОТИЦИ					
Амикацин	◇	◇	◇	◇	◇
Амоксицилин	◇	◇	◇	◇	◇
Азитромицин	◇	◆	◆	◇	◇
Ципрофлоксацин	◇	◇	◇	◇	◇
Кларитромицин	■	■	■	■	■
Клавуланска киселина	◇	◇	◇	◇	◇
Клиндамицин	◇	◇	◇	◇	◇
Дапсон	□	◇	◇	◆	◇
Ертапенем	◇	◇	◇	◇	◇
Еритромицин	◇	◆	□	■	■
Етамбутол	◇	◇	◇	◇	◇
Изониазид	◇	◆	◇	◇	◇
Меропенем	◇	◇	◇	◇	◇
Метронидазол	◇	◇	◇	◇	◇
Моксифлоксацин	◇	◇	◇	◇	■
Офлоксацин	◇	◆	◇	◇	◇
Пеницилин	◇	◇	◇	◇	◇
Пиразинамид	◇	◇	◇	◇	◇

Рифабутин	●	■	■	■	●
Рифампицин	●	■	●	●	●
Стрептомицин	◇	◇	◇	◇	◇
Тетрациклин	◇	◇	◇	◇	◇
Триметорпим/сулфаметоксазол	◆	◇	◇	◆	◇
АНТИКОНВУЛЗИВИ					
Карбамазепин	●	■	●	■	●
Клоназепам	□	□	□	■	◇
Етосуксимид	□	□	□	■	◇
Габапентин	◇	◆	◇	◇	◇
Ламотригин	◇	◇	◇	◇	◇
Леветирацетам	◇	◇	◇	◇	◇
Оксакарбазепин	□	◆	□	□	●
Фенобарбитон	●	■	●	□	●
Фенитоин	●	■	●	□	●
Прегабалин	◇	◇	◇	◇	◇
Топирамат	◇	◇	◇	◇	◇
Валпроат	◇	◆	◇	◇	◇
Вигабатрин	◇	◆	◇	◇	◇
АНТИДЕПРЕСИВИ					
Амитриптилин	◇	◇	◇	◇	◇
Бупропион	◆	■	◆	■	◇
Циталопрам	■	■	■	■	◇
Кломипрамин	■	■	■	■	◇
Дезипрамин	◇	◇	◇	◇	◇
Доксепин	■	◇	◇	◇	◇
Флуоксетин	■	◆	◇	◇	◇
Литијум	◇	◇	◇	◇	◇
Миртазапин	■	■	■	■	◇
Нефазодон	■	■	■	■	◇
Нортриптилин	◇	◇	◇	◇	◇
Пароксетин	◇	◆	◆	◇	◇
Сертралин	■	■	■	■	◇
Тразодон	■	■	■	■	◇
Венлафаксин	■	■	■	■	◇
АНТИДИЈАБЕТИЦИ					
Глибенкламид	□	□	□	□	◇
Гликлазид	□	□	□	□	◇
Глипизид	□	□	□	□	◇
Инсулин	◇	◇	◇	◇	◇
Метформин	◇	◇	◇	◇	■
Пиоглитазон	□	□	□	□	◇
Репаглинид	□	□	□	□	◇
Росиглитазон	◇	◆	□	■	◇
Толбутамид	□	□	□	□	◇
ФУНГИЦИДИ					
Амфотерицин Б	◇	◇	◇	◇	◇
Каспофунгин	◇	■	□	■	◇
Флуконазол	◆	◆	■	■	■

Флуцитозин	◇	◇	◇	◇	◇
Итраконазол	□	■	■	●	■
Кетоназол	■	■	■	●	■
Миконазол	◇	◇	□	□	□
Посаконазол	□	■	■	□	■
Тербинафин	◇	◇	◇	◇	◇
Вориконазол	■	■	■	■	■
АНТИХИСТАМИНИЦИ					
Астемизол	●	●	○	□	■
Цетиризин	◇	◆	◇	◇	◇
Фексофенадин	□	□	□	□	◇
Лоратадин	□	□	□	◇	◇
Прометазин	□	□	□	□	◇
Терфенадин	●	●	○	□	■
АНТИМИГРЕНИЦИ					
Дихитроерготамин	●	●	○	□	□
Ерготамин	●	●	○	■	□
Суматриптан	◇	◇	◇	◇	◇
АНТИТРОМБОТИЦИ					
Аценокумарол	□	■	□	□	◇
Клопидогрел	□	□	■	□	◇
Дабигатран	□	□	□	□	■
Ривароксабан	□	■	■	■	◇
Варфарин	■	■	■	■	◇
АНТИПРОТОЗОИЦИ					
Амодиаквин	◆	●	◆	■	◇
Артемисин	■	■	■	■	■
Атокванон	◇	■	■	■	■
Хлороквин	◇	◇	◇	◇	■
Халофантрин	●	■	■	■	■
Луменфантрин	■	■	■	■	■
Мефлокин	◆	◆	◇	◆	◇
Пентамидин	◇	◇	◇	◇	■
Примаквин	■	■	■	■	■
Прогванил	◆	■	◇	◆	◇
Пириметамин	◇	◇	◇	◇	◇
Квинин	■	■	■	■	■
Сулфадоксин/пириметамин	◇	◇	◇	◇	◇
АНТИПСИХОТИЦИ/НЕУРОЛЕПТИЦИ					
Хлорпромазин	□	◇	◇	◇	■
Клозапин	◇	◇	◇	◇	◇
Халоперидол	□	□	□	□	■
Оланзапин	□	□	□	□	◇
Перфеназин	◇	◇	◇	◇	◇
Пимозид	●	●	□	□	■
Кветиапин	□	□	□	□	◇
Рисперидон	◇	◇	◇	◇	◇
Сулпирид	◇	◇	◇	◇	◇

Тиоридазин	◇	◇	◇	◇	■
АНТИВИРОТИЦИ					
Ацикловир	◇	◇	◇	◇	◇
Адефовир	■	◆	◇	◆	◇
Амантадин	◇	◇	◇	◇	◇
Боцепревир	□	■	□	□	□
Цидофовир	◇	◇	◇	◇	◇
Ентекавир	◇	◇	◇	◇	◇
Фамцикловир	◇	◇	◇	◇	◇
Фоскарнет	◇	◇	◇	◇	◇
Ганцикловир	◇	◇	◇	◇	◇
Оселтамивир	◇	◇	◇	◇	◇
Рибавирин	◇	◇	◆	◇	◆
Телапревир	□	■	□	□	□
Римантадин	◇	◇	◇	◇	◇
Валацикловир	◇	◇	◇	◇	◇
Занамивир	◇	◇	◇	◇	◇
АНКСИОЛИТИЦИ, ХИПНОТИЦИ, СЕДАТИВИ					
Алпразолам	●	□	□	□	◇
Хлордиазепоксид	◇	◇	◇	◇	◇
Дијазепам	□	□	■	□	◇
Естазолам	□	□	□	□	◇
Флунитразепам	□	□	□	□	◇
Флуразепам	□	□	□	□	◇
Лоразепам	□	◆	□	□	◇
Лорметазепам	◇	◇	◇	◇	◇
Мидазолам таблете	●	●	□	□	◇
Мидазолам ампуле	●	●	□	□	◇
Оксазепам	◇	◇	◇	◇	◇
Темазепам	◇	◇	◇	◇	◇
Триазолам	●	●	□	□	◇
Золпидем	□	□	□	□	■
Зопиклон	□	□	□	□	◇
БЕТА БЛОКАТОРИ					
Атенолол	◇	◇	◇	◇	◇
Бисопролол	◇	◇	◇	◇	◇
Карведилол	□	□	□	□	◇
Метопролол	◇	◇	◇	◇	◇
Пропранолол	◇	◇	◇	◇	◇
БРОНХОДИЛАТАТОРИ					
Монтелукаст	□	□	□	□	◇
Салбутамол	◇	◇	◇	◇	◇
Салметерол	■	◇	◇	◇	◇
Теофилин	◇	◇	◇	◇	◇
БЛОКАТОРИ КАЛЦИЈУМОВИХ КАНАЛА					
Амлодипин	■	□	□	□	◇
Дилтиазем	■	■	□	■	□
Фелодипин	■	■	□	□	◇

Никардипин	■	■	□	□	◇
Нифедипин	■	■	□	■	◇
Низолдипин	■	□	□	□	◇
Верапамил	■	■	□	■	□
КОНТРАЦЕПТИВИ/ХОРМОНСКА СУПСТИТУЦИОНА ТЕРАПИЈА					
Дезогестрел	■	■	■	■	◇
Дроспиренон	■	■	■	■	◇
Дидрогестерон	■	■	■	■	◇
Естрадиол	◇	□	◇	□	◇
Етинилестрадиол	◆	■	◆	■	◆
Етоногестрел	■	■	■	■	◇
Левоноргестрел	■	■	■	■	◇
Медроксипрогестерон амп	◇	■	◇	◆	◇
Медроксипрогестерон таблета	■	■	■	■	◇
Норетистерон	□	■	◆	■	◆
ЦИТОТОКСИЧНИ ЛИЈЕКОВИ					
Блеомицин	◇	◇	◇	◇	◇
Циклофосфамид	□	□	□	■	◇
Цитарабин	◇	◇	◇	◇	◇
Дакарбазин	□	◇	◇	◇	◇
Доцетаксел	■	■	■	■	■
Доксорубицин	◇	◇	◇	◇	◇
Етопозид	□	□	□	□	◇
Иринотекан	□	□	□	□	◇
Паклитаксел	□	□	□	■	◇
Тамоксифен	■	■	■	■	◇
Винбластин	□	□	□	□	◇
Винкрестин	□	□	□	□	◇
АГЕНСИ ЗА ЛИЈЕЧЕЊЕ ЕРЕКТИЛНИХ ДИСФУНКЦИЈА					
Силденафил	■	■	■	■	◆
Тадалафил	□	■	■	■	◆
Варденафил	□	■	■	■	◆
АГЕНСИ ЗА ЛИЈЕЧЕЊЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИХ ПОРЕМЕЊАЈА					
Антациди	■	◆	◇	◆	■
Циметидин	■	◆	◆	◆	■
Цисаприд	●	●	□	■	■
Есомепразол	■	◆	◆	◇	●
Фамотидин	■	◆	◆	◇	■
Ланзопразол	■	◆	◆	◇	●
Лоперамид	◇	◇	◇	◇	◇
Месалазин	◇	◇	◇	◇	◇
Омепразол	■	◆	◆	◇	●
Пантопразол	■	◆	◆	◇	●
Ранитидин	■	◆	◆	◇	■
АНТИЕМЕТИЦИ					
Домперидон	□	□	□	□	■
Дронабинол	□	□	□	□	◇

Метоклопрамид	◇	◇	◇	◇	◇
Ондансетрон	◇	◇	◇	◇	◇
Прохлорперазин	◇	◇	◇	◇	◇
ОПШТИ АНЕСТЕТИЦИ И МИОРЕЛАКСАНСИ					
Цисатракуриум	◇	◇	◇	◇	◇
Десфлуран	◇	◇	◇	◇	◇
Дексмететомидин	◇	□	◇	□	◇
Енфлуран	◇	◇	◇	◇	◇
Халотан	◇	◇	◇	◇	◇
Изофлуран	◇	◇	◇	◇	◇
Кетамин	□	□	□	□	◇
Пропофол	◇	□	◇	□	◇
Рокуронијум	◇	□	◇	◇	◇
Севофлуран	◇	◇	◇	◇	■
Суфентанил	□	□	□	□	◇
Суксаметонијум	◇	◇	◇	◇	◇
БИЉНИ ПРЕПАРАТИ, ВИТАМИНИ, СУПЛЕМЕНТИ					
Цијанокобаламин	◇	◇	◇	◇	◇
Ехинацеа	□	□	□	□	□
Фолна киселина	◇	◇	◇	◇	◇
Бијели лук	■	■	□	■	□
Гинко билоба	□	■	□	□	□
Сок од грејфрута	◇	◆	◇	◇	◇
Кантарион	●	●	●	●	●
Валеријана	◆	◆	◆	◆	◆
Витамин Е	◇	◇	◇	◇	◇
ЛИЈЕКОВИ С ДЕЈСТВОМ НА КАРДИОВАСКУЛАРНИ СИСТЕМ					
Амилорид	◇	◇	◇	◇	◇
Бендрофлуметиазид	◇	◇	◇	◇	◇
Босентан	□	□	□	■	□
Кандесартан	◇	◇	◇	◇	◇
Хлорталидон	◇	◇	◇	◇	◇
Цилазаприл	◇	◇	◇	◇	◇
Доксазосин	□	□	□	□	◇
Еналаприл	◇	◇	◇	◇	◇
Фуросемид	□	□	□	□	◇
Индапамид	◇	◇	◇	◇	◇
Ирбесартан	□	□	□	□	◇
Лацидипин	□	□	□	□	◇
Лерканидипин	■	■	■	■	◇
Лизиноприл	◇	◇	◇	◇	◇
Лосартан	□	□	□	□	◇
Олмесартан	◇	◇	◇	◇	◇
Периндоприл	◇	◇	◇	◇	◇
Квинаприл	◇	◇	◇	◇	◇
Рамиприл	◇	◇	◇	◇	◇
Силденафил	■	■	■	■	◆
Телмисартан	◇	◇	◇	◇	◇
Трандолаприл	◇	◇	◇	◇	◇

Валсартан	◇	◇	◇	◇	◇
ИМУНОМОДУЛАТОРИ					
Хидроксиуреа	◇	◇	◇	◇	◇
Интерферон алфа	◇	◇	◇	◇	◇
Интерлеукин 2	◇	◇	◇	◇	◇
Пегинтерферон алфа 2-а	◇	◇	◇	◇	◇
ИМУНОСУПРЕСИВИ					
Азатиоприн	◇	◇	◇	◇	◇
Циклоспорин	■	■	■	■	□
Микофенолат	■	■	□	■	◇
Сиролимус	■	■	■	■	◇
Такролимус	■	■	■	■	□
ХИПОЛИПЕМИЦИ					
Аторвастатин	■	■	■	□	◆
Безафибрат	◇	◇	◇	◇	◇
Клофибрат	◇	◇	◇	◇	◇
Езетимиб	◇	◇	◇	◇	◇
Фенофибрат	◇	◇	◇	◇	◇
Омега-3 масне киселине	◆	◆	◆	◆	◆
Флувастатин	■	□	■	□	◇
Гемфиброзил	◇	◇	◇	◇	◇
Ловастатин	●	□	■	□	◇
Правастатин	◆	■	■	◇	◇
Росувастатин	◆	◆	■	◆	◇
Симвастатин	●	■	■	□	◇
КОРТИКОСТЕРОИДИ					
Беклометазон	◇	◇	◇	◇	◇
Будесонид	□	◇	◇	◇	◇
Дексаметазон	■	□	■	□	●
Флудрокортизон	□	□	□	□	◇
Флутиказон	■	◇	◇	◇	◇
Хидрокортизон таблете	□	□	□	□	◇
Хидрокортизон маст/крема	◇	◇	◇	◇	◇
Мегестрол ацетат	◇	◇	◇	◇	◇
Моментазон	□	◇	◇	◇	◇
Надролон	◇	◇	◇	◇	◇
Оксандролон	+	+	+	+	+
Преднизолон	□	■	□	□	◇
Станазолол	□	□	□	□	◇
Тестостерон	□	□	□	□	◇
Триамцинолон	■	■	■	■	◇
ОСТАЛИ					
Алендронска киселина	■	■	■	■	■
Алфузосин	□	□	□	□	◇
Алопуринол	◇	◇	◇	◇	◇
Апоморфин	■	■	□	■	◇
Бипериден	◇	◇	◇	◇	◇
Кафеин	◇	◇	◇	◇	◇

Калцијум	◇	◇	◇	◇	◇
Колхицин	■	■	■	■	■
Дигоксин	□	□	■	□	◇
Дисулфирам	◇	◇	◇	◇	◇
Ергометрин	●	●	○	□	□
Ибандронска киселина	■	■	■	■	■
Изотретиноин	□	□	□	□	◇
Леводопа	◇	◇	◇	◇	◇
Никорандил	◇	◇	◇	◇	◇
Орлистат	◇	◇	◇	◇	◇
Калијум	◇	◇	◇	◇	◇
Прамипексол	◇	◇	◇	◇	◇
Спиринолактон	◇	◇	◇	◇	◇
Тамсулозин	□	□	□	□	◇
Торасемид	□	□	□	□	◇
Транексамична киселина	◇	◇	◇	◇	◇
Варенициклин	◆	◆	◆	◆	◆

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** – Рилпавирин

ТАБЕЛА 5: ИНТЕРАКЦИЈЕ E&I ИНХИБИТОРА С ДРУГИМ ЛИЈЕКОВИМА

	MVC	RAL		MVC	RAL
АНАЛГЕТИЦИ			АНТИКОНВУЛЗИВИ		
Алфентанил	◇	◆	Карбамазепин	■	□
Аспирин	◇	◇	Клоназепам	◇	◇
Бупренорфин	◆	◆	Етосуксимид	◇	◇
Кодеин	□	◆	Габапентин	◇	◇
Диклофенак	◇	◇	Ламотригин	◇	◆
Фентанил	◇	◆	Леветирацетам	◇	◇
Ибупрофен	◇	◇	Оксакарбазепин	◇	◇
Метадон	◆	◆	Фенобарбитон	■	■
Морфин	◇	◆	Фенитоин	■	■
Напроксен	◇	◇	Прегабалин	◇	◇
Нимесулид	◇	◇	Топирамат	◇	◇
Парацетамол	◇	◇	Валпроат	◇	◇
Петидин	◇	◆	Вигабатрин	◇	◇
Пироксикам	◇	◇	АНТИДЕПРЕСИВИ		
Трамадол	◇	◆	Амитриптилин	◇	◇
АНТИАРИТМИЦИ			Бупропион	◇	◇
Амиодарон	□	◇	Циталопрам	◇	◇
Дисопирамид	◇	◇	Кломипрамин	◇	◇
Флекаинид	◇	◇	Дезипрамин	◇	◇
Лидокаин	◇	◇	Доксепин	◇	◇
Мексилетин	◇	◇	Флуоксетин	◇	◇
Пропафенон	◇	◇	Литијум	◇	◇
Квинидин	◇	◇	Миртазапин	◇	◇
АНТИБИОТИЦИ			Нефазодон	■	◇
Амикацин	◇	◇	Нортриптилин	◇	◇
Амоксицилин	◇	◇	Пароксетин	◇	◇
Азитромицин	◇	◇	Сертралин	◇	◇
Ципрофлоксацин	◇	◇	Тразодон	◇	◇
Кларитромицин	■	◇	Венлафаксин	□	◇
Клавуланска киселина	◇	◇	АНТИДИЈАБЕТИЦИ		
Клиндамицин	◇	◇	Глибенкламид	◇	◇
Дапсон	◇	◇	Гликлазид	□	◇
Ертапенем	◇	◇	Глипизид	◇	◇
Еритромицин	□	◇	Инсулин	◇	◇
Етамбутол	◇	◇	Метформин	◇	◇
Изониазид	◇	◇	Пиоглитазон	◇	◆
Меропенем	◇	◇	Репаглинид	◇	◇
Метронидазол	□	◇	Росиглитазон	◇	◇
Моксифлоксацин	◇	◇	Толбутамид	◇	◇
Тетрациклин	◇	◇	ФУНГИЦИДИ		
Триметорпим/сулфаметоксазол	◆	◇	Амфотерицин Б	◇	◇
Офлоксацин	◇	◇	Каспофунгин	◇	◇
Пеницилин	◇	◇	Флуконазол	◆	◆

Пиразинамид	◇	◇	Флуцитозин	◇	◇
Рифабутин	■	◆	Рибавирин	◆	◇
Рифампицин	■	■	АНКСИОЛИТИЦИ, ХИПНОТИЦИ, СЕДАТИВИ		
Стрептомицин	◇	◇	Алпразолам	◇	◇
Вориконазол	□	◇	Хлордиазепоксид	◇	◇
АНТИХИСТАМИНИЦИ			Дијазепам	◇	◇
Астемизол	◇	◇	Естазолам	◇	◇
Цетиризин	◇	◇	Флунитразепам	◇	◇
Фексофенадин	◇	◇	Флуразепам	◇	◇
Лоратадин	◇	◇	Лоразепам	◇	◇
Прометазин	◇	◇	Лорметазепам	◇	◇
Терфенадин	◇	◇	Мидазолам таблете	◆	◆
АНТИМИГРЕНИЦИ			Мидазолам ампуле	◆	◆
Дихитроерготамин	◇	◇	Оксазепам	◇	◇
Ерготамин	◇	◇	Темазепам	◇	◇
Суматриптан	◇	◇	Триазолам	◇	◇
АНТИТРОМБОТИЦИ			Золпидем	◇	◇
Аценокумарол	◇	◇	Зопиклон	◇	◇
Клопидогрел	◇	◇	БЕТА БЛОКАТОРИ		
Дабигатран	◇	◇	Атенолол	◇	◇
Ривароксабан	◇	◇	Бисопролол	◇	◇
Варфарин	◇	◇	Карведилол	◇	◇
АНТИПРОТОЗОИЦИ			Метопролол	◇	◇
Амодиаквин	◇	◇	Пропранолол	◇	◇
Артемисин	◇	◇	БРОНХОДИЛАТАТОРИ		
Атокванон	◆	◆	Монтелукаст	◇	◇
Хлороквин	◇	◇	Салбутамол	◇	◇
Халофантрин	◇	◇	Салметерол	◇	◇
Луменфантрин	◇	◇	Теофилин	◇	◇
Мефлокин	◇	◇	БЛОКАТОРИ КАЛЦИЈУМОВИХ КАНАЛА		
Пентамидин	◇	◇	Амлодипин	◇	◇
Примаквин	◇	◇	Дилтиазем	□	◇
Прогванил	◆	◆	Фелодипин	◇	◇
Пириметамин	◇	◇	Никардипин	◇	◇
Квинин	□	◇	Нифедипин	◇	◇
Сулфадоксин/пириметамин	◇	◇	Низолдипин	◇	◇
АНТИПСИХОТИЦИ/НЕУРОЛЕПТИЦИ			Верапамил	□	◇
Хлорпромазин	◇	◇	КОНТРАЦЕПТИВИ/ХОРМОНСКА СУПСТИТУЦИОНА ТЕРАПИЈА		
Клозапин	◇	◇	Дезогестрел	◇	◇
Халоперидол	□	◇	Дроспиренон	◇	◇
Оланзапин	◇	◇	Дидрогестерон	◇	◇
Перфеназин	◇	◇	Естрадиол	◇	◇
Пимозид	◇	◇	Етинилестрадиол	◆	◆
Кветиапин	◇	◇	Етоногестрел	◇	◇
Рисперидон	◇	◇	Левоноргестрел	◆	◇
Сулпирид	◇	◇	Медроксипрогестерон ИМ	◇	◇

Тиоридазин	◇	◇	Медроксипрогестерон таблете	◇	◇
АНТИВИРОТИЦИ			Норетистерон	◇	◇
Ацикловир	◇	◇	Тестостерон	◇	◇
Адефовир	◇	◇	Триамцинолон	◇	◇
Амантадин	◇	◇	ЛИЈЕКОВИ С ДЕЈСТВОМ НА КАРДИОВАСКУЛАРНИ СИСТЕМ		
Боцепревир	□	◇	Амилорид	◇	◇
Цидофовир	◇	◇	Бендрофлуметиазид	◇	◇
Ентекавир	◇	◇	Босентан	□	◇
Фамцикловир	◇	◇	Кандесартан	◇	◇
Фоскарнет	◇	◇	Хлорталидон	◇	◇
Ганцикловир	◇	◇	Цилазаприл	◇	◇
Оселтамивир	◇	◇	Доксазосин	◇	◇
ЦИТОТОКСИЧНИ ЛИЈЕКОВИ			Еналаприл	◇	◇
Блеомицин	◇	◇	Фуросемид	◇	◇
Циклофосфамид	◇	◇	Индапамид	◇	◇
Цитарабин	◇	◇	Ирбесартан	□	◇
Дакарбазин	◇	◇	Лацидипин	◇	◇
Доцетаксел	◇	◇	Лерканидипин	◇	◇
Доксорубицин	◇	◇	Лизиноприл	◇	◇
Етопозид	◇	◇	Лосартан	□	◇
Иринотекан	◇	□	Олмесартан	◇	◇
Паклитаксел	◇	◇	Периндоприл	◇	◇
Тамоксифен	◇	◇	Квинаприл	◇	◇
Винбластин	◇	◇	Рамиприл	◇	◇
Винкрестин	◇	◇	Силденафил	◇	◆
АГЕНСИ ЗА ЛИЈЕЧЕЊЕ ЕРЕКТИЛНИХ ДИСФУНКЦИЈА			Телмисартан	◇	◇
Силденафил	◇	◆	Трандолаприл	◇	◇
Тадалафил	◇	◆	Валсартан	◇	◇
Варденафил	◇	◆	ИМУНОМОДУЛАТОРИ		
АНТИЕМЕТИЦИ			Хидроксиуреа	◇	◇
Домперидон	◇	◇	Интерферон алфа	◇	◇
Дронабинол	◇	◇	Интерлеукин 2	◇	◇
Метоклопрамид	◇	◇	Пегинтерферон алфа 2-а	◆	◇
Ондансетрон	◇	◇	ИМУНОСУПРЕСИВИ		
Прохлорперазин	◇	◇	Азатиоприн	◇	◇
ОПШТИ АНЕСТЕТИЦИ И МИОРЕЛАКСАНСИ			Циклоспорин	◇	◆
Цисатракуриум	◇	◇	Микофенолат	◇	□
Десфлуран	◇	◇	Сиролимус	◇	◆
Дексмететомидин	◇	◇	Такролимус	◇	◆
Енфлуран	◇	◇	ХИПОЛИПЕМИЦИ		
Халотан	◇	◇	Аторвастатин	◆	◆
Изофлуран	◇	◇	Безафибрат	◇	◇
Кетамин	◇	◇	Клофибрат	◇	◇
Пропофол	◇	◇	Езетимиб	◇	◆
Рокуронијум	◇	◇	Фенофибрат	◇	◇

Севофлуран	◇	◇	Омега-3 масне киселине	◇	◇
Суфентанил	◇	◇	Флувастатин	◆	◆
Суксаметонијум	◇	◇	Гемфиброзил	◇	□
БИЉНИ ПРЕПАРАТИ, ВИТАМИНИ, СУПЛЕМЕНТИ			Ловастатин	◆	◆
Цијанокобаламин	◇	◇	Правастатин	◆	◆
Ехинацеа	□	◇	Росувастатин	◆	◆
Фолна киселина	◇	◇	Симвастатин	◆	◆
Бијели лук	□	◇	КОРТИКОСТЕРОИДИ		
Гинко билоба	□	◇	Беклометазон	◇	◇
Сок од грејфрута	□	◇	Будесонид	◇	◆
Кантарион	●	◆	Дексаметазон	◇	◆
Валеријана	◆	◇	Флудрокортизон	◇	◇
Витамин Е	◇	◇	Флутиказон	◇	◆
ОСТАЛИ			Хидрокортизон таблете	◇	◇
Алендронска киселина	■	■	Хидрокортизон маст/крема	◇	◇
Алфузосин	◇	◇	Мегестрол ацетат	◇	◇
Алопуринол	◇	◇	Моментазон	◇	◇
Апоморфин	◇	◇	Нандролон	◇	◇
Бипериден	◇	◇	Оксандролон	◇	◇
Кафеин	◇	◇	Преднизолон	◇	◆
Калцијум	◇	◇	Станазолол	◇	◇
Колхицин	◇	◇	АГЕНСИ ЗА ЛИЈЕЧЕЊЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИХ ПОРЕМЕЋАЈА		
Дигоксин	◇	◇	Антациди	◇	■
Дисулфирам	◇	◇	Циметидин	◇	■
Ергометрин	◇	◇	Цисаприд	◇	◇
Ибандронска киселина	■	■	Есомепразол	□	■
Изотретиноин	◇	◇	Фамотидин	■	■
Леводопа	◇	◇	Лансопразол	■	■
Никорандил	◇	◇	Лоперамид	◇	◇
Орлистат	◇	◇	Месалазин	◇	◇
Калијум	◇	◇	Омепразол	◇	■
Прамипексол	◇	◇	Пантопразол	◇	■
Спиринолактон	◇	◇	Ранитидин	◇	■
Тамсулозин	◇	◇			
Торасемид	□	◇			
Транексамична киселина	◇	◇			
Варенициклин	◆	◇			

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

MVC – Маравирок; **RAL** – Ралтегравир.



2013.