

---

# Kliničke vodilje za tretman HIV-a i AIDS-a

u Bosni i Hercegovini

Sarajevo, 2016.

**Autori/Radna grupa:**

Dr. Svjetlana Adžić, Opšta bolnica Doboj  
Mr. sc. dr. Zlatko Čardaklija, konsultant  
Mr. sci. dr. Suzana Hadžialjević, Udruženje "Partnerstvo za zdravlje"  
Prim. dr. Vesna Hadžiosmanović, Univerzitetski klinički centar Sarajevo  
Doc. dr. sci. Zdravka Kezić, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske Banja Luka  
Mr. sc. ph. Tijana Kovačević, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske Banja Luka  
Mr. ph. Jelena Medar Petrović, Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske  
Mr. ph. Dragana Milaković, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske Banja Luka  
Dr. sci. Ahmed Novo, Agencija za kvalitet i akreditaciju u zdravstvu u Federaciji BiH  
Mr. sc. Siniša Skočibušić, dr. med., Sveučilišna klinička bolnica Mostar  
Dr. Stela Stojisavljević, Institut za javno zdravstvo, Republika Srpska  
Prim. dr. Sana Šabović, Univerzitetski klinički centar Tuzla  
Doc. dr. sci. Antonija Verhaz, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske Banja Luka

**Izdavač:** Udruženje "Partnerstvo za zdravlje"

**Urednik:** Mr. sci. dr. Suzana Hadžialjević

**Lektor:** Rade Marković

**DTP & Grafički dizajn:** Rihad Čovčić

Sarajevo, 2016.

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



Odjel za zdravstvo  
i druge usluge  
Brčko Distrikt BiH

Ministarstvo  
zdravstva Federacije  
Bosna i Hercegovina



Vlada Republike Srpske  
Ministarstvo zdravlja  
i socijalne zaštite



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



Sida



## SADRŽAJ

Skraćenice i objašnjenja .....	7
1. UVOD U KLINIČKE VODILJE .....	11
2. ANTIRETROVIRUSNO LIJEČENJE.....	13
2.1. Bazična evaluacija .....	13
2.2. Testiranje rezistencije na lijekove .....	15
2.3. Testiranje koreceptora tropizma .....	16
2.4. Ciljevi terapije .....	17
2.5. Optimalno vrijeme za iniciranje ART-a .....	17
2.6. Kada uključiti ARV tretman? .....	18
2.7. Koristi i nedostaci ranog uvođenja ART-a .....	19
2.8. Specifični problemi kod pacijenata s jednom od oportunističkih infekcija .....	21
2.9. Osobe kod kojih se progresija ne javlja u dužem vremenskom periodu (eng. long-term nonprogressor).....	21
2.10. Komponente ARV režima .....	21
2.11. Pregled najčešće upotrebljivanih komponenti ARV režima.....	22
2.12. S čim započeti: PI naspram NNRTI .....	27
2.13. Raspoloživi ARV lijekovi .....	33
2.14. ARV režimi preporučeni za započinjanje terapije kod ART-naive pacijenata .....	35
2.16. Monitoring ART-a.....	42
2.18. Sindrom inflamatorne imunske rekonstitucije (IRIS) .....	47
2.19. Profesionalna postekspozicijska profilaksa (PEP) .....	48
2.20. Predekspozicijska profilaksa (PrEP) u HIV prevenciji .....	50
3. HIV INFEKCIJA KOD DJECE.....	55
3.1. Laboratorijska dijagnostika HIV-a .....	56
3.2. ART kod novorođenčadi i djece.....	61
4. SPREČAVANJE TRANSMISIJE HIV-a SA MAJKE NA DIJETE (PMTCT).....	75
4.1. Inicijalna evaluacija trudnica u preporođajnom periodu .....	75
4.2. Imunološke osobnosti u trudnoći.....	76
4.3. Osobnosti imunog aparata fetusa.....	76
4.4. Prevencija transmisije HIV-a sa majke na dijete u preporođajnom periodu.....	76
4.5. Preporuke EACS-a za liječenje trudnica .....	78
4.6. Preporuke Vodiča WHO za Evropu .....	79
4.8. Imunizacija novorođenčeta.....	84
5. HIV/AIDS TRETMAN I NJEGA OSOBA KOJE INJEKTIRAJU DROGE (PWID) .....	86
5.1. Zdravstvene i socijalne posljedice ubrizgavanja droga .....	87
5.2. Supstituciona terapija opijatima .....	87
5.3. Organizacija i menadžment HIV tretmana kod PWID.....	87
5.4. Klinički menadžment HIV inficiranih PWID.....	90
5.5. Menadžment zavisnosti od neopijata (uključujući kokain i stimulanse tipa amfetamina-ATS) .....	94
5.6. Menadžment HAART-a kod PWID sa HIV/AIDS-om.....	94
6. INTERAKCIJE LIJEKOVA KOD ANTIRETROVIRUSNE TERAPIJE .....	101
6.1. Opšte preporuke.....	101
6.2. Klasifikacija interakcija.....	101
6.3. Metabolizam lijekova .....	102
6.4. Apsorpcija lijekova.....	104
6.5. Interakcije lijekova ART režima .....	106

6.6. Modifikacije doza lijekova u ART režimu .....	115
6.7. Modifikacije doza ARV lijekova u bubrežnoj i hepatskoj insuficijenciji.....	116
7. LIJEČENJE OBOLJELIH SA KOINFEKCIJAMA .....	121
7.1. Hepatitis C virus i HIV .....	125
7.2. Tuberkuloza i HIV .....	135
ANEKS: INTERAKCIJE ANTIRETROVIRUSNIH LIJEKOVA MEĐUSOBNO I SA DRUGIM LIJEKOVIMA .....	142

## **AUTORI POGLAVLJA**

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

## Recenzija

Ove obnovljene kliničke vodilje za tretman HIV infekcije obuhvaćaju na suvremen i aktualan način sve aspekte antiretrovirusnog liječenja u odraslih, djece i trudnica. U smjernicama za antiretrovirusno liječenje odraslih nalazimo i prikaze bazične evaluacije osoba zaraženih HIV-om, kliničko i laboratorijsko praćenje te testiranje rezistencije HIV-a na antiretrovirusne lijekove. Prikazuju se rezultati najnovijih istraživanja i sukladno tomu formuliraju smjernice.

Daje se suvremeni osvrt na glavne i recentne smjernice liječenja u svijetu, uključujući i smjernice Svjetske zdravstvene organizacije. Danas je, nakon objavljenih rezultata istraživanja START preporuka o početnom liječenju jednostavna, treba liječiti sve osobe zaražene HIV-om bez obzira na broj limfocita CD4. Nalazimo i kratak osvrt na imunorekonstruktivni sindrom koji predstavlja važan klinički problem nakon započinjanja antiretrovirusnog liječenja. Dat je osvrt i na suvremenu temu primjene lijekova u svrhu prevencije zaraze HIV-om, kao i na važno pitanje postekspozicijskog postupka. Iscrpno je prikazana i tema sprečavanja prijenosa infekcije s majke na dijete i tema antiretrovirusnog liječenja djece, ponovo uz uvažavanje suvremenih smjernica i suvremenih spoznaja. Uz antiretrovirusno liječenje je često povezano i liječenje ostalih komorbiditeta. Iznimno je važan pristup liječenju osoba koje ubrizgavaju droge, što je predmet posebnog poglavlja. S pravom se ističe integrirani pristup skrbi osoba koje ubrizgavaju droge jer se odgovarajućim mjerama smanjenja štete, otvorenim pristupom bez donošenja vrijednosnih sudova može postići sprečavanje širenja HIV infekcije među korisnicima droga, kao i uspješno antiretrovirusno i supstitucijsko liječenje. Posebno su prikazani i problemi, kao i jasne i suvremene smjernice o istovremenom liječenju tuberkuloze i HIV infekcije. Prikazane su i suvremene smjernice istovremenog liječenja hepatitisa B i/ili hepatitisa C u osoba zaraženih HIV-om. Propisivanje antiretrovirusnih lijekova podrazumijeva ne samo poznavanje učinkovitosti lijekova već i znanje o farmakokinetici i interakcijama navedenih lijekova. Postoje značajne interakcije između pojedinih antiretrovirusnih lijekova, kao i između antiretrovirusnih lijekova i drugih lijekova. Zbog toga je posebno poglavlje posvećeno interakcijama antiretrovirusnih lijekova, a najznačajnije su jasno istaknute. Dat je i osvrt na primjenu lijekova u bubrežnom zatajenju, kao i kod ciroze jetre.

Liječenje HIV infekcije je danas liječenje jedne kronične bolesti, ono je dugotrajno, bolesnici stare, a komorbiditeti poput kardiovaskularnih događaja, neurokognitivnih smetnji, renalne insuficijencije, kroničnog hepatitisa, osteoporoze i različitih malignih bolesti dobivaju na sve većem značenju. Osobe koje danas počnu liječenje u ranoj fazi zaraze HIV-om mogu doživjeti normalnu starost, ali to podrazumijeva redovito praćenje zdravstvenog stanja.

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

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

## Skraćenice i objašnjenja

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

<b>EVG</b>	Elvitegravir
<b>f-AVP</b>	Fosamprenavir
<b>FPV</b>	Fosamprenavir
<b>FTC</b>	Emtricitabin
<b>HAART</b>	Visokoaktivna antiretrovirusna terapija (eng. Highly Active Antiretroviral Therapy)
<b>HBV</b>	Virus hepatitisa B
<b>HCV</b>	Virus hepatitisa C
<b>HDL</b>	HDL holesterol
<b>HIV</b>	Virus humane imunodeficijencije
<b>HLA-B*5701</b>	Humani leukocitni antigen koji se povezuje s hipersenzitivnošću na Abakavir
<b>HSR</b>	Hipersenzitivna reakcija
<b>IDV</b>	Indinavir
<b>IGRA</b>	Test interferon- $\gamma$ <i>release assay</i>
<b>IM</b>	Infarkt miokarda
<b>INSTI</b>	Klasa antiretrovirusnih lijekova koji blokiraju HIV enzim integrazu
<b>IRIS</b>	Imuni rekonstitucioni inflamatorni sindrom
<b>LDL</b>	LDL holesterol
<b>LPV/r</b>	Lopinavir/ritonavir
<b>MSM</b>	Muškarac koji ima seks sa muškarcima
<b>MVC</b>	Maraviroc
<b>NHL</b>	Non-Hodžkinov limfom
<b>NFV</b>	Nelfinavir
<b>NNRTI</b>	Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze
<b>NRTI</b>	Nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze
<b>NVP</b>	Nevirapin
<b>OI</b>	Oportunističke infekcije
<b>PCR</b>	Laboratorijski test koji se koristi za utvrđivanje nivoa virusa u krvi (eng. polymerase chain reaction)
<b>PEP</b>	Postekspozicijska profilaksa (eng. post-exposure prophylaxis)
<b>PI</b>	Grupa antiretrovirusnih lijekova koji sprečavaju djelovanje HIV proteaze
<b>PML</b>	Progresivna multifokalna leukoencefalopatija



<b>PMTCT</b>	Prevenција prenosa HIV-a sa majke na dijete tokom trudnoće, porođaja ili dojenja
<b>PrEP</b>	Predekspozicijska profilaksa
<b>PWID</b>	Osobe koje ubrizgavaju drogu pomoću igle i šprice direktno u krv (eng. people who inject drugs)
<b>RAL</b>	Raltegravir
<b>RTV</b>	Ritonavir
<b>SPI</b>	Seksualno prenosive infekcije
<b>SQV</b>	Saquinavir
<b>SW</b>	Seksualne radnice/radnici
<b>T20</b>	Enfuvirtid
<b>TDF</b>	Tenofovir
<b>TPV</b>	Tipranavir
<b>VL</b>	Nivo virusa u krvi/viremija (eng. viral load)
<b>WHO</b>	Svjetska zdravstvena organizacija
<b>ZDV</b>	Zidovudin

## **PREDGOVOR**

**P**rimjena kliničkih vodilja u pristupu i tretmanu određenih bolesti je opšteprihvaćena praksa u savremenoj medicini.

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

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

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

### **Cilj kliničkih vodilja je:**

- Primjena savremenih doktrinarnih stavova u dijagnostici i terapiji,
- Standardizacija dijagnostičkih i terapijskih procedura,
- Usvajanje standarda za medicinski nadzor,
- Racionalizacija troškova zdravstvene zaštite,
- Razvijanje i revidiranje liste esencijalnih lijekova za tretman HIV-a i AIDS-a,
- Razvijanje edukacionih programa,
- Razvijanje i implementacija dobre ljekarske prakse i dobre kliničke prakse,
- Edukacija medicinskog osoblja i pacijenata.

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

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

## 1. UVOD U KLINIČKE VODILJE

**P**andemija HIV/AIDS predstavlja najkompleksniju javnozdravstvenu krizu u novijoj historiji svijeta.

AIDS je kao poseban klinički entitet definisan u Los Angelesu 1981. godine, a predstavlja kasni stadij djelovanja HIV-a u kojem se javljaju oportunističke bolesti koje definišu AIDS. Do prije 10–15 godina epidemija HIV-a je bila prisutna u razvijenim zemljama i regijama, kao što su SAD i Zapadna Evropa, a unazad desetak godina ubrzo se proširila u zemlje Istočne Evrope i Centralne Azije.

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

Prema podacima WHO (Svjetska zdravstvena organizacija) i UNAIDS-a, u 2014. godini je evidentirano oko 36,9 miliona osoba u svijetu koje žive s HIV-om. U istoj godini zabilježeno je 2,0 miliona novozaraženih slučajeva. Procjenjuje se da od ukupnog broja osoba koje žive s HIV-om u svijetu samo 51% zna svoj status. Od bolesti povezanih sa AIDS-om u 2014. godini umrlo je 1,2 miliona ljudi.

Bosna i Hercegovina se ubraja u zemlje sa niskom prevalencom HIV-a, odnosno stopa incidence je manja od 0,1%. Prema podacima Instituta za javno zdravstvo Republike Srpske i Zavoda za javno zdravstvo Federacije BiH, od 1986. do kraja 2014. godine evidentirano je 266 osoba sa HIV infekcijom, od kojeg broja je u 2014. godini registrovana 21 osoba s HIV infekcijom. Kod 125 osoba se razvio AIDS. Širenje infekcije je kod 84,3% slučajeva bilo seksualnim putem, od čega je 48,8% bio heteroseksualni odnos, dok je u 35,5% slučajeva bio homoseksualni/biseksualni odnos. Navedeni podaci se ipak koriste s oprezom jer zvanično prijavljeni slučajevi infekcije i bolesti često predstavljaju samo 10–20% stvarnog broja slučajeva. Razlog tome je visokorizični ambijent (politička nestabilnost, ekonomska poslijeratna kriza, siromaštvo i migracija stanovništva) koji podstiče određene tipove rizičnog ponašanja za HIV infekciju. Takođe, nizak nivo svijesti smanjuje dobrovoljno testiranje, a tome svakako doprinosi i mali broj centara za dobrovoljno, povjerljivo savjetovanje i testiranje koji su uglavnom dostupni u gradovima i većim opštinama.

Danas HIV predstavlja hronično infektivno oboljenje kod kojeg je osobe koje žive s HIV-om neophodno medicinski pratiti do kraja njihovog života. WHO promovise sveobuhvatan pristup usmjeravanja života osoba koje žive s HIV-om, a koji podrazumijeva širok spektar zdravstvenih potreba pojedinca, pri čemu se mnoge u toku života mogu promijeniti. Osnovnu komponentu ovog pristupa čini obezbjeđivanje ARV tretmana. Još 1983. godine istraživački centri su intenzivno počeli raditi na agensima protiv razmnožavanja virusa. Lijek koji se od 1964. godine koristio u onkologiji pod imenom Azidotimidin je 1987. godine, nakon brojnih terapijskih

eksperimenata, registrovan pod imenom Retrovir (zidovudin). Međutim, optimalna forma ART-a (antiretrovirusne terapije) poznata je pod nazivom visokoaktivna antiretrovirusna terapija (HAART; eng. Highly active antiretroviral therapy) i u primjeni je od 1996. godine. HAART podrazumijeva kombinaciju tri ili više lijekova, produžava životni vijek, poboljšava kvalitet života osoba koje žive s HIV-om uz istovremeno smanjenje transmisije virusa. Pokazatelji iz Zapadne Evrope i drugih industrijskih zemalja u posljednjih deset godina ukazuju da je nekad smrtonosna bolest danas postala hronično stanje kojim se može upravljati i da lijekovi koji su danas dostupni osobama koje žive s HIV-om mogu osigurati životni vijek uporediv sa vijekom nezaraženih osoba.

Prema podacima WHO-a, u 2014. godini je ART bio dostupan za 14,9 miliona ljudi, tj. za oko 40% njih koji žive sa HIV-om. Krajem 2015. godine u Bosni Hercegovini je ART primalo 65 osoba koje žive sa HIV-om u Sarajevu, 44 u Banja Luci i 16 u Tuzli.

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

## 2. ANTIRETROVIRUSNO LIJEČENJE

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

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

### 2.1. Bazična evaluacija

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

#### Prvi pregled

- Kompletna lična anamneza, uključujući i porodičnu anamnezu (CVD, dijabetes, hipertenzija), lijekovi koje pacijent uzima, životni stil (konzumacija alkohola, cigareta, zloupotreba droga), komorbiditeti
- Anamneza o seksualnom i reproduktivnom zdravlju
- Fizikalni pregled, uključujući podatke o visini, težini, BMI, krvnom pritisku
- Laboratorijska analiza:
  - Nalaz antitijela na HIV (skrining i potvrdni test)
  - PCR HIV RNA
  - Test genotipizacije i rezistencije
  - Test R5 tropizma (ukoliko je dostupan)
  - Apsolutni i relativni broj CD4 i CD8 limfocita
  - HLA-B\*5701
  - KKS, AST, ALT, LDH, AP, glukoza, kreatinin, izračunavanje klirens kreatinina, amilaze
  - Lipidni status (ukupni holesterol, LDL, HDL, trigliceridi)
  - Serologija na toksoplazmu, CMV, sifilis, hepatitis markeri – A, B i C
  - Količina proteina i glukoze u urinu/*dipstick*
  - 25 OH vitamin D
  - PSA prema indikacijama za HIV negativnu populaciju, alfa fetoprotein za osobe s cirozom (AFP)
- Skrining na seksualno prenosive infekcije (SPI)

- PAPA test, mamografija,
- PAPA test analni (MSM), anaskopija
- Tuberkulin kožni test (TST) ukoliko je broj CD4 >400 ćel./ $\mu$ L ili interferon- $\gamma$  *release assay* (IGRA test)
- EKG, procjena rizika (Framinghamov skor)
- Ultrazvuk i po potrebi FibroSken
- Procjena socijalnog i psihološkog stanja bolesnika: pružanje potpore i savjetovanje ukoliko je potrebno
- Vakcinacija za hepatitis A i B (zavisno od serološkog nalaza), te vakcinacija protiv pneumokoka

#### **Naredni pregledi** (asimptomatski bolesnici koji ne primaju ART)

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

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

#### **CD4 vrijednosti**

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

**Monitoring CD4:** Treba ga uraditi svakih 3–6 mjeseci tokom prve dvije godine od uključenog ART-a ili ako je broj CD4 <300 ćel./ $\mu$ L.

Poslije dvije godine na ART-u sa održivom HIV RNA supresijom, a vrijednostima CD4 između 300 i 500 ćel./ $\mu$ L monitoring raditi svakih 6–12 mjeseci, a kod vrijednosti CD4 >500 ćel./ $\mu$ L opcionalno.

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

## HIV RNA testiranje

VL je najvažniji indikator odgovora na ART i može biti koristan u predskazivanju kliničke progresije. Cilj ARV liječenja je postići viremiju ispod granice detekcije, npr.  $<20\text{--}75$  kopija/mL, zavisno od tipa testa.

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

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

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

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

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

### HLA-B\*5701

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

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

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

## 2.2. Testiranje rezistencije na lijekove

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

**Fenotipski testovi** mjere sposobnost rasta virusa u uslovima različitih koncentracija antivirusnih lijekova. Fenotipski testovi su vrlo vrijedni u analizi rezistencije u bolesnika liječenih velikim

brojem lijekova, daju nam direktnu informaciju o rezistenciji, bez obzira na multiple mutacije i jedina su mogućnost određivanja rezistencije za nove klase lijekova. Fenotipski testovi su skupi i dugotrajni i nisu široko dostupni.

Testiranje rezistencije je indicirano u sljedećim situacijama:

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

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

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

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

### **2.3. Testiranje koreceptora tropizma**

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

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

Klinička indikacija za određivanje tropizma HIV-a je virusološki neuspjeh ARV liječenja. Preporučuje se istovremeno odrediti rezistenciju na inhibitore reverzne transkriptaze ili proteaze ili integreze, te određivanje tropizma kako bi se dobila potpuna informacija o svim aktivnim ARV lijekovima uključujući i maraviroc (MVC). Testiranje koreceptora tropizma se preporučuje i u bolesnika kod kojih se zbog nuspojava liječenja drugim ARV lijekovima planira primjena CCR5 inhibitora.

Određivanje tropizma virusa je neophodno realizovati neposredno prije započinjanja liječenja maravirocom. Viremija u plazmi treba biti veća od 1.000 kopija HIV-1 RNA po mL plazme. Kod osoba s viremijom manjom od 1.000 kopija HIV-1 RNA po mL plazme ili s nemjerljivom



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

## 2.4. Ciljevi terapije

Ciljevi ART-a se mogu različito definisati:

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

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

## 2.5. Optimalno vrijeme za iniciranje ART-a

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

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

Rani tretman moćnom ARV terapijom može: poboljšati i očuvati imunsku funkciju kod većine pacijenata uz maksimalnu virusnu supresiju; smanjiti mogućnost komorbiditeta; dovesti do manje imunske aktivacije i inflamacije; te može smanjiti transmisiju s osobe na osobu.

Rezultati START studije, koja je još uvijek u toku, donijeli su dramatične promjene vezane za iniciranje ART-a. Predlaže se da se HIV tretmani iniciraju odmah nakon što se postavi HIV dijagnoza. START studija je zaključila da osobe koje žive s HIV-om imaju niži rizik od razvoja AIDS-a ili drugih težih bolesti ako im je ranije iniciran ART, kada su vrijednosti CD4 >500 ćel./ $\mu$ L, nego kada se odgodi iniciranje tretmana, sve dok vrijednosti CD4 ne padnu ispod 350 ćel./ $\mu$ L. Koristi od iniciranja ART-a u ranijim stadijima HIV bolesti su smanjenje rizika za razvoj teških infekcija i karcinoma povezanih s AIDS-om za 72% te smanjenje rizika od razvoja *non-AIDS* definirajućih stanja za 39%.

Ranije uvođenje terapije daje dvostruku korist – ne samo poboljšanje zdravlja osoba na terapiji nego u isto vrijeme i smanjuje rizik od transmisije HIV-a na druge osobe s obzirom na nemjerljivu viremiju.

Zabilježen je jedan neočekivani nalaz u studiji START, a to je da se i pri visokim vrijednostima CD4 >500 ćel./ $\mu$ L mogu javiti teške bolesti i karcinomi, a do sada se smatralo da je prag od 500 ćel./ $\mu$ L CD4 relativno bezbjedna granica. Ova studija problematizuje upotrebu broja CD4 kao kriterija za sveukupno zdravlje. Činjenica da su se takve komplikacije koje ukazuju na teže povrede imunskog sistema i u ranim stadijima HIV bolesti javljale u studiji START povlače pitanje „da li postoji rupa u imunskom sistemu“ koja se javlja u ranim stadijima bolesti. Istraživači ističu potrebu i daju jake razloge za dalje proučavanje imunskog sistema i pronalaženje preciznih parametara za procjenjivanje zdravstvenog stanja neke osobe.

Smjernice koje su dali DHHS, IAS-USA, EACS i WHO u 2015. godini preporučuju iniciranje terapije odmah nakon što se postavi HIV dijagnoza bez obzira na vrijednosti CD4 ćelija. Nove ažurirane Britanske smjernice (BHIVA) će takođe dati takve preporuke, a sve zahvaljući studiji START, koja je dala izvještaj o koristima od tretmana koje su prevagnule u odnosu na rizik kod osoba s veoma visokim vrijednostima CD4.

## 2.6. Kada uključiti ARV tretman?

### Preporuke za iniciranje ART-a (DHHS, 2015.)

ART je preporučen za tretman svih HIV inficiranih osoba radi smanjenja rizika od progresije bolesti:

- CD4 <350 ćel./ $\mu$ L
- CD4 = 350–500 ćel./ $\mu$ L
- CD4 >500 ćel./ $\mu$ L

ART je takođe preporučen i za prevenciju transmisije HIV-a:

- Perinatalna transmisija
- Seksualna transmisija

Preporučeno bez obzira na vrijednosti CD4:

- Trudnoća
- Istorija AIDS-definirajućih bolesti
- Nefropatija povezana s HIV-om (HIVAN)
- Hepatitis B i C koinfekcija
- Starost >50 godina
- CVD
- AIDS i *non-AIDS* definirajući malignomi

### Preporuke za iniciranje ART-a: EACS, 2015.

<b>Simptomatska HIV bolest (CDC B ili C stanja, uključujući tuberkulozu)</b>	<b>Asimptomatska HIV infekcija</b>
--	------------------------------------

Bilo koje vrijednosti CD4	Trenutne vrijednosti CD4	
	<350	≥350
SR	SR	R

SR = Izrazito preporučeno

R = Preporučeno

ART treba uvijek preporučivati bez obzira na vrijednosti CD4, uz mogući izuzetak visokih vrijednosti i stabilnih CD4. Uvijek treba odvojiti vremena za pripremu klijenta kako bi se optimizovala adherencija. Genotipsko testiranje rezistencije se preporučuje prije iniciranja ART-a, u idealnoj situaciji u vrijeme postavljanja HIV dijagnoze, a ako to nije moguće, onda to testiranje treba uraditi prije iniciranja ART-a. Ako se ART mora inicirati prije nego su rezultati genotipskog testiranja spremni, preporučuje se uključiti PI/r u prvu režimsku liniju. Idealno bi bilo, prije iniciranja tretmana, uraditi bazične vrijednosti CD4 i *viral loada* kako bi se moglo na narednom testiranju vidjeti kakav je odgovor na tretman. Napokon, uključivanje ART-a treba preporučivati pri bilo kojim vrijednostima CD4, s ciljem reduciranja seksualne transmisije, rizika od AIDS pratećih stanja i vertikalne transmisije HIV-a s majke na fetus (prije trećeg trimestra trudnoće).

### Preporuka za iniciranje ART-a (WHO, 2015.)

- ART treba inicirati svim osobama s HIV-om pri bilo kojim vrijednostima CD4.
- ART treba inicirati svim osobama s teškom uznapredovalom HIV kliničkom bolešću (WHO klinički stadij 3 ili 4), te kod osoba čije su vrijednosti CD4 <350 ćel./μL.

### Preporuke za iniciranje ART-a (BiH, 2015.)

Federacija i Brčko Distrikt BiH

Klasifikacija bolesti	Broj CD4+ T ly	Preporuka
Simptomatski	Bilo koji	Inicirati ART
Asimptomatski	<350 ćel./μL	Inicirati ART
Asimptomatski	350–500 ćel./μL	Inicirati ART
Asimptomatski	>500 ćel./μL	Inicirati ART prema procjeni ljekara

Republika Srpska

Klasifikacija bolesti	Broj CD4+ T ly	Preporuka
Simptomatski	Bilo koji	Inicirati ART
Asimptomatski	<350 ćel./μL	Inicirati ART
Asimptomatski	350–500 ćel./μL	Inicirati ART
Asimptomatski	>500 ćel./μL	Razmotriti mogućnost iniciranja ART prema procjeni ljekara

### 2.7. Koristi i nedostaci ranog uvođenja ART-a

**Moguće koristi od ranog uvođenja terapije:** Pri vrijednostima CD4 >500 ćel./μL, koristi su prevencija ireverzibilnih oštećenja imunskog sistema, smanjenje rizika od komplikacija vezanih za HIV (TB, NHL, KS, periferna neuropatija, malignomi vezani za HPV, kognitivni poremećaji

vezani za HIV), smanjen rizik od neoportunističkih komplikacija i *non-AIDS* komplikacija (CVD, bolesti bubrega, jetre, malignomi, infekcije), smanjivanje rizika za HIV transmisiju.

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

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

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

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

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

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

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

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

**Malignomi:** Iniciranje ART-a radi supresije HIV replikacije i održavanje vrijednosti CD4 >350 –500 ćel./ $\mu$ L može smanjiti incidencu kako AIDS definirajućih, tako i *non-AIDS* definirajućih malignoma.

Nasuprot koristima, **moćni rizici od ranog uvođenja terapije** su nuspojave i toksičnost ARV lijekova, rezistencija na lijekove, povećano ukupno vrijeme upotrebe ART-a, veća šansa za zamor pacijenta s dugotrajnim uzimanjem terapije i troškovi liječenja. Postojeći režimi mogu biti manje efikasni ili više toksični od novih terapija u skoroj budućnosti.

Dugoročna toksičnost i razvoj rezistencije na ARV lijekove opravdan su razlog za odlaganje terapije za HIV. Ali, rezistencija se javlja češće kod osoba koje iniciraju terapiju u kasnijim

stadijima infekcije nego kod onih koji započnu terapiju ranije. Ranije iniciranje ART-a, uz vrijednosti CD4 >500 ćel./ $\mu$ L, ima za rezultat duže akumulirano vrijeme na terapiji. Noviji ARV lijekovi se bolje tolerišu, podesniji su i efikasniji nego lijekovi koji su se koristili u ranijim režimima, ali postoji manje podataka o kratkoročnoj sigurnosti novijih lijekova.

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

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

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

## 2.8. Specifični problemi kod pacijenata s jednom od oportunističkih infekcija

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

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

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

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

## 2.10. Komponente ARV režima

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

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

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

Faktori koje treba razmotriti prije izbora inicijalnog režima su:

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

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

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

## 2.11. Pregled najčešće upotrebljivanih komponenti ARV režima

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

### NRTI

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

### Lamivudin (3TC) i emtricitabin (FTC)

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

### **Preferirani dvojni NRTI: koformulacije**

#### **Tenofovir (TDF) + emtricitabin (FTC)**

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

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

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

#### **Abakavir (ABC) + lamivudin (3TC)**

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

#### **Zidovudin (ZDV) + lamivudin (3TC) koformulacija**

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

## Ostali NRTI

### Stavudin (d4T)

Ovaj analog timidina je intenzivno bio upotrebljavan u prošlosti, ali je njegova dugoročna toksičnost ograničila njegovu primjenu.

### Didanozin (ddI)

Didanozin je jedan od NRTI-a koji se dozira jedanput dnevno. Može imati veće nepoželjne efekte u dugoročnoj primjeni, te danas nije preporučen, osim ako nema na raspolaganju neki drugi NRTI.

## NNRTI

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

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

### Efavirenz (EFV)

EFV je donedavno bio preferirani NNRTI zbog svoje snage i tolerantnosti, a dozira se jedanput dnevno. Dostupan je u koformulaciji s TDF i FTC. Kratkoročna toksičnost je obično tranzitorna i tipično ne zahtijeva prekidanje tretmana. Većina najčešćih nepoželjnih efekata su CNS simptomi, uključujući nemirne snove, vrtoglavicu, nesanicu, gubitak pamćenja, halucinacije. EFV se obično dobro toleriše u dužem vremenskom periodu; virusološki je superioran u odnosu na neke režime koji su zasnovani na PI. Virusološka prednost EFV je najizraženija kod pacijenata čije su vrijednosti *viral loada* prije uključivanja ART-a >100.000 kopija/mL.

Rezistencija na EFV je slična kao i kod ostalih lijekova u klasi. Čak i uz pojedinačne mutacije, naročito K103N i Y181 C ili I, obično dođe do rezistencije visokog stepena na NVP (nevirapin), a dodatne NNRTI rezistentne mutacije se akumuliraju tokom režima koji doživljava neuspjeh. S druge strane, dugi serumski poluživot EFV-a može omogućiti trajnu aktivnost i limitiranu rezistenciju, čak i s kompromitiranom adherencijom. EFV je kontraindiciran u prvom trimestru



trudnoće i treba ga izbjegavati, ako je moguće, kod žena koje bi mogle zatrudnjeti dok uzimaju taj lijek. Ako se EFV ordinira, žene treba informisati o potrebi da imaju i efikasnu kontracepcijsku zaštitu.

S obzirom na dostupnost režima s manje nepoželjnih dejstava koji limitiraju tretman, uz neinferiornu ili superiornu efikasnost, EFV/TDF/FTC se svrstava u kategoriju alternativnih režima za ART-*naive* pacijente.

### **Nevirapin (NVP)**

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

### **Etravirin (ETR)**

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

### **Rilpivirin (RPV)**

U 2011. godini RPV je dobio licencu za upotrebu u inicijalnim ARV režimima kod odraslih osoba. Dozira se jedanput dnevno. Čini se da je manje efikasan od EFV-a u postizanju virusološke supresije kod pacijenata s visokim predtretmanskim vrijednostima HIV RNA (>100.000 kopija/mL), te se preporučuje kao alternativni režim za inicijalnu terapiju. Osobe s virusološkim neuspjehom uz RPV imaju više šanse da steknu genotipsku rezistenciju na ostale NNRTI (EFV, ETR i NVP). RPV se povezuje s manjim brojem nepoželjnih dejstava. Stopa virusološkog neuspjeha je veća kod pacijenata s predtretmanskim vrijednostima CD4 <200 ćel./mm<sup>3</sup> nego kod onih s vrijednostima CD4 >200 ćel./mm<sup>3</sup>.

Kombinovana fiksna kombinacija RPV/TDF/FTC se uzima u jednoj tableti jedanput dnevno. RPV se administrira uz jelo. Kontraindicirana je upotreba RPV uz inhibitore protonske pumpe.

### **Delavirdin (DLV)**

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

### **Inhibitori proteaze (PI)**

Režimi zasnovani na PI, a naročito kada su ojačani sa PK, ili sa RTV ili sa Cobi, pokazali su virusološku snagu i trajnost kod *ART-naive* pacijenata. Bustiranje RTV-om dodaje snagu i daje pogodnost, omogućava manje često doziranje i manji broj pilula po dozi, iako to može imati dodatna i neželjena dejstva ili interakcije među lijekovima. S upotrebom PI povezane su tranzitorne gastrointestinalne smetnje i metabolički poremećaji, kao što su hiperlipidemija i inzulinska rezistencija. Njihova incidenca varira od jednog do drugog PI. Noviji PI se razlikuju u smislu sklonosti da uzrokuju metaboličke komplikacije, koje ovise o dozi RTV. Dvije velike opservacijske *cohort* studije sugerišu da LPV/r, IDV, FPV ili FPV/r mogu biti povezani s povećanom stopom IM. Bustiranje s RTV-om omogućava smanjenu učestalost doziranja i broja pilula, što dovodi do bolje adherencije na režim. Nedostaci dodavanja RTV-a su povećani rizik od hiperlipidemije i veća mogućnost interakcije s mnogim lijekovima, uključujući ostale ARV, obično putem inhibicije hepatičkog *cytochrome p450 isoenzima*. RTV-om bustirani PI imaju visoku genetičku barijeru rezistencije, te su rijetke rezistentne mutacije koje se detektuju pri virusološkom neuspjehu; svaki od njih ima karakterističan set induciranih mutacija.

Kriteriji za klasifikovanje preferiranih i alternativnih PI kod *ART-naive* pacijenata su: pokazana superiornost u virusološkoj efikasnosti kada se porede s nekim drugim, najmanje jednim režimom zasnovanim na PI, uz objavljene rezultate iz 48. sedmice; PI bustirani s RTV ne više od 100 mg RTV dnevno; doziranje jedanput dnevno; mali broj tableta i dobra tolerancija. Na osnovu ovih kriterija, jednom dnevno dozirani DRV/r + TDF/FTC je preporučeni PI.

### **Atazanavir (ATV)**

ATV se uključuje jedanput dnevno, a može se upotrebljavati sa RTV-om ili sa Cobicistatom. Bustiranje ritonavinom podiže nivoe lijeka bez dodatne toksičnosti i ima poboljšanu virusološku aktivnost u poređenju s neburstiranim ATV-om. U DHHS-ovim smjernicama, ATV/r ili ATV/c je alternativna terapijska opcija. Obično se dobro toleriše i ima manji broj GI i lipidnih dejstava nego ostali PI; često uzrokuje indirektnu hiperbilirubinemiju. Nebustirani ATV ne treba uključivati s TDF-om, s obzirom da taj NRTI spušta njegove nivoe koncentracije, a apsorpcija može biti smanjena zbog istovremene upotrebe lijekova koji suprimiraju gastričnu kiselinu.

### **Darunavir (DRV)**

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

### **Lopinavir (LPV)/ritonavir (RTV)**

Ovaj jedini koformulisani bustirani PI se može uključivati jedanput ili dvaput dnevno u inicijalnoj terapiji. Povezuje se s više metaboličkih komplikacija (hiperlipidemija, naročito hipertrigliceridemija) i gastrointestinalnih nuspojava nego ATV ili DRV koji su pojačani s PK. Povezan je i s povećanim rizikom za kardiovaskularne epizode, te se preporučuje u kategoriji

*Ostali PI/r.* Jedini je PI koformulisan sa RTV, s kojim postoji najduže iskustvo u kliničkoj praksi. ACTG 5142 studija je pokazala da je režim s LPV/r uz dva NRTI imao sniženu virusološku efikasnost kada se poredi s EFV, ali da je CD4 odgovor bio bolji uz LPV/r, a bilo je i manje rezistencije prilikom virusološkog neuspjeha. Moćan je i ima široku barijeru rezistencije, te može biti upotrebljavan u inicijalnoj terapiji ili u nekim "režimima spasa". Preporučeni je PI za upotrebu kod trudnica; doziranje jedanput dnevno ne treba primjenjivati kod trudnica, naročito tokom trećeg trimestra.

Ostali PI se danas rjeđe upotrebljavaju nego oni koji su prethodno navedeni, iako mogu imati ulogu u nekim individualizovanim ARV režimima. FPV/r, nebustirani ATV i SQV imaju nedostatke kao što su veći broj tableta, manja efikasnost ili povećana toksičnost, te stoga nisu uključeni kao opcija za inicijalnu terapiju.

**Fosamprenavir (FPV)** se može uključivati sa ili bez bustiranja RTV-om. Bustirani FPV se može uzimati jedanput ili dvaput dnevno. S obzirom da se danas preferiraju režimi koji se doziraju jedanput dnevno, uz 100 mg RTV dnevno, režim FPV dvaput dnevno je preporučen u kategoriji *Ostale PI opcije*.

**Saquinavir (SQV)** u svojoj najnovijoj formulaciji se uzima dvaput dnevno i mora biti ordiniran uz nisku dozu RTV. SQV/r režim sadrži veći broj tableta i potrebno je doziranje dvaput dnevno uz 200 mg RTV. Relativno se dobro toleriše.

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

**Indinavir (IDV)** se rijetko upotrebljava zbog svoje toksičnosti.

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

## 2.12. S čim započeti: PI naspram NNRTI

Hoćemo li izabrati neki NNRTI ili bustirani PI?

Preferirana upotreba PI u poređenju s NNRTI, kao prva linija terapije, ima i prednosti i nedostataka. Prednost bustiranih PI režima je da veoma mali broj pacijenata koji dožive virusološki neuspjeh razviju mutacije (zahtijeva multiple mutacije), dok su prednosti režima zasnovanih na NNRTI (EFV) što sadrže mali broj tableta i bolje se metabolički podnose, a rezistencija je potvrđena pojedinačnom mutacijom. Koformulacije EFV/TDF/FTC ili RPV/TDF/FTC imaju doziranje jedanput dnevno u jednoj tableti. Većina režima zasnovanih na PI uključuju RTV ili Cobicistat; mogu biti dozirani jedanput ili dvaput dnevno i imaju veći broj tableta nego NNRTI režimi. Interakcije među lijekovima kod PI režima bustiranih s RTV-om ili Cobicistatom su češće nego kod režima zasnovanih na NNRTI. Ako se donese odluka da se ART započne s bustiranim PI, bustirani DRV bi bio najbolja opcija. Što se tiče nuspojava, veća učestalost gastrointestinalnih nuspojava i povećanje triglicerida i ukupnog holesterola su zabilježeni kod pacijenata koji su primali LPV/r nego što je bio slučaj s DRV/r. LPV/r je veoma dobar lijek, koji je dugo vremena u širokoj upotrebi; ipak, nepovoljno djeluje na lipide, primarno na trigliceride, a manje na holesterol. Nova formulacija tablete LPV/r je smanjila, ali nije eliminisala, GI nuspojave. Osim toga, D:A:D studija je pokazala da je kumulativna ekspozicija

na LPV/r povezana sa znatno povećanim rizikom od IM. Prednost LPV/r jeste da je to jedini koformulisani bustirani PI; tabletu ne treba čuvati u frižideru, što je važno za pacijente iz zemalja u razvoju, kao i za pacijente koji često putuju.

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

### **Inhibitori integraze (INSTI)**

Tri INSTI lijeka – DTG, EVG i RAL – su odobreni za HIV inficirane ART-*naive* pacijente. DTG je koformuliran sa ABC/3TC, a EVG koformulisan sa Cobicistatom i TDF/FTC. EVG je dostupan i kao pojedinačan lijek, koji se koristi u kombinaciji sa PI/r kod pacijenata s ARV iskustvom.

**Raltegravir (RAL)** je prvi INSTI odobren kod ARV-*naive* pacijenata i kod pacijenata sa ARV iskustvom, i registrovan je u BiH. RAL je preferirani inhibitor integraze zbog najdužeg kliničkog ispitivanja i dokazao se dugoročno uspješnim. Ima malo poznatih neželjenih dejstava; u kombinaciji sa TDF/FTC svrstava se u preporučeni režim za ARV-*naive* pacijente. S obzirom da je mali broj pacijenata primao RAL sa ABC/3TC u kliničkoj praksi, te da je provedena randomizirana studija koja je upoređivala ABC/3TC sa RAL i TDF/FTC sa RAL, kombinacija RAL + ABC/3TC je svrstana u kategoriju *Ostale opcije*. RAL se dozira dvaput dnevno; ima relativno nisku barijeru rezistencije.

**Elvitegravir** je dostupan kao fiksna kombinacija četiri lijeka koja sadrži EVG, Cobi, TDF/FTC pod nazivom STRIBIL. Uzima se jedna tableta jedanput dnevno. Mora se uzimati uz hranu. Cobicistat djeluje kao PK osnaživač za lijek EVG, te omogućava doziranje jedanput dnevno. Odobren je samo kod bolesnika s klirensom kreatinina >70 mL/min.

**Dolutegravir** je najnoviji inhibitor integraze, kojem nije potrebno bustiranje. Daje se jednom dnevno uz obrok ili bez hrane, ili dva puta dnevno ukoliko se uzima sa EFV, NVP ili TPV i Rifampinom. Dobro se toleriše. U kombinaciji sa ABC/3TC ili sa TDF/FTC je preporučeni režim za ARV-*naive* pacijente. Nije inferioran u poređenju s raltegravirom, a pokazao se boljim od darunavira/ritonavira i efavirenza. Najčešća neželjena dejstva, uz incidencu >2%, su insomnija i glavobolja, a hipersenzitivnost se javlja kod <1% korisnika. Ima mali broj interakcija s drugim lijekovima, a višu generičku barijeru za rezistenciju od ostalih INSTI lijekova. DTG je imao dobre rezultate kod pacijenata koji su inicirali tretman pri vrijednostima VL >100.000 kopija, uključujući i one koji su koristili ABC/3TC kao režim.

### **Izbor između režima zasnovanih na INSTI, NNRTI ili PI**

Izbor između nekog INSTI, NNRTI ili PI kao trećeg lijeka u inicijalnom ARV režimu zasniva se na profilu efikasnosti režima, genetičke barijere za rezistenciju, neželjenih dejstava lijekova, pacijentovih komorbiditeta i mogućih interakcija među lijekovima. Režimi koji se zasnivaju na INSTI su veoma efikasni, imaju malo nuspojava, nemaju značajnih interakcija koji su povezani sa CYP3A4, bolje se tolerišu u poređenju sa režimom zasnovanim na DRV/r kao PI. Zbog ovih razloga, sva tri dostupna INSTI su uključena u kategoriju *Preporučeni režimi*.

Alternativni režimi su zasnovani na NNRTI (EFV ili RPV) ili PI (ATV/r, ATV/c, DRV/c).

Za neke pacijente su režimi zasnovani na NNRTI (EFV ili RPV) optimalni, jer imaju niske genetičke barijere za rezistenciju, a naročito kod pacijenata sa suboptimalnom adherencijom. Režimi zasnovani na EFV-u imaju veliku virusološku efikasnost i kod pacijenata sa visokom viremijom (osim kada se EFV asocira sa ABC/3TC). Zbog CNS nuspojava, režimi zasnovani na EFV se slabije tolerišu. RPV ima manje neželjenih dejstava nego EFV, ima poželjan lipidni profil, dostupan je u koformuliranoj tableti. Ali, RPV ima nižu virusološku efikasnost kod pacijenata s bazičnim vrijednostima HIV RNA >100.000 kopija/mL i niskim vrijednostima CD4 <200 ćel./ $\mu$ L.

ATV/r je pokazao izvrsnu virusološku efikasnost u kliničkim pokusima i ima mali broj metaboličkih nuspojava u poređenju s ostalim PI režimima. Najnovije kliničke studije su pokazale da je ATV/r imao veće stope neželjenih efekata povezanih s prekidima uzimanja lijeka nego je to bio slučaj s lijekovima DRV/r i RAL/r. Zbog navedenih činjenica, režimi zasnovani na EFV, RPV i ATV/r nisu preferirani režimi, nego su svrstani u kategoriju *Alternativni režimi*. Ipak, neki alternativni režimi mogu biti optimalni režimi za neke pacijente.

### CCR5 antagonisti

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

### Inhibitori fuzije

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

### S kojom kombinacijom započeti?

#### 1. Dva NRTI plus jedan NNRTI

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

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

**TDF + FTC plus rilpivirin** je odobren kao Eviplera u novembru 2011. godine. U studiji ECHO, ova kombinacija se pokazala efikasnom kao i TDF + FTC + EFV, s tim da je pokazala bolju toleranciju u pogledu lipidnih i CNS nuspojava. U studiji StaR, Eviplera je pokazala neinferiornu efikasnost i bolju tolerantnost u poređenju sa Atriplom. Rezistentne mutacije i stope virusološkog

neuspjeha su bile veće, naročito kod pacijenata s visokom viremijom. To je razlog da je odobrenje za upotrebu Eviplere ograničeno za *naive*-pacijente sa *viral loadom* <100.000 kopija/mL.

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

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

## 2. Dva NRTI plus jedan PI

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

### Pitanja koja mogu uticati na odluku o izboru tretmana

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

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

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

**TDF + FTC ili ABC + 3TC plus LPV/r** je u smjernicama uvršten u kategoriju *Ostale režimske opcije*. Od 2009. godine LPV/r je licenciran i za upotrebu jedanput dnevno nakon što je više studija pokazalo sličnu efikasnost i tolerantnost. Ipak, postoje neki dokazi da je snaga doziranja

jedanput dnevno nešto manja od doziranja BID. LPV/r se ne mora pohranjivati u frižideru kao ostali bustirani PI.

### 3. Dva NRTI plus jedan inhibitor integraze

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

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

**TDF + FTC plus EVG/c:** Odobren kao režim s jednom tabletom (Stribild) u junu 2013. godine. Dvije velike studije su pokazale usporedivu efikasnost s efavirenzom i atazanavirom/r. Tolerantnost je bila dobra, ipak kombinacija tenofovira i Cobicistata može biti problematična s obzirom da oba lijeka imaju interakcije sa renalnim transporterima.

**ABC + 3TC (ili TDF + FTC) plus DTG:** Dolutegravir je odobren za upotrebu početkom 2014. godine. Ova kombinacija je postala važna opcija u tretmanu prve linije. U studiji SPRING-2 DTG se dokazao neinferiornim u odnosu na RAL. U studiji FLAMINGO, DTG je bio superiorniji od DRV/r zbog bolje tolerantnosti. Kombinacija ABC + 3TC + DTG je dostupna kao jedna tableta pod nazivom Trumeq. Kao i kod svih režima koji sadrže ABC, prije iniciranja terapije obavezno je realizirati HLA testiranje.

### 4. Tri ili četiri NRTI

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

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

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

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

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

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

## 5. Kombinacije jedanput dnevno

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

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

## 6. NNRTI plus PI

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

Pilot studije su takođe pokazale skromne odgovore na dvojne PI.

## 7. Suboptimalne terapije prve linije

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

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

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

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

**Greške koje se mogu izbjeći u terapiji prve linije:**



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

### 2.13. Raspoloživi ARV lijekovi

ARV lijekovi su svrstani u šest klasa prema mehanizmu djelovanja:

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

ARV LIJEKOVI: DOZIRANJE I NUSPOJAVE				
ARV	Akronim	Fabrički naziv i oblik	Doziranje	Nuspojave
<b>NRTI – Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze ili nukleozidni analozi</b>				
Abakavir	ABC	Ziagen tbl.	2x300 mg ili 1x600 mg	Hipersenzitivna reakcija, mučnina, osip, glavobolja
Didanozin	ddI	Videx EC kap.	<60 kg: 1x250 mg >60 kg: 1x400 mg	Periferalna polineuropatija, pankreatitis, laktična acidoza, mučnina, proljev
Emtricitabin	FTC	Emtriva tbl.	1x200 mg	Proljev, osip, glavobolja, laktična acidoza
Lamivudin	3TC	Epivir tbl.	2x150 mg ili 1x300 mg	Proljev, laktična acidoza, osip, glavobolja
Stavudin	d4T	Zerit kap.	<60 kg: 2x30 mg >60 kg: 2x40 mg	Periferna polineuropatija, lipodistrofija, proljev, laktična acidoza, pankreatitis
Zidovudin	ZDV	Retrovir kap.	3x200 mg ili 2x300 mg	Anemija, neutropenija, laktična acidoza, hepatitis, miozitis, glavobolja
ABC + 3TC	KVX	Kivexa tbl.	1x600/300 mg	

TDF + FTC	TVD	Truvada tbl.	1x300/200 mg	
ZDV + 3TC	CBV	Combivir kap.	2x300/150 mg	
ZDV + 3TC + ABC	TZV	Trizivir tbl.	2x300/150/300 mg	
<b>NtRTI – Nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze</b>				
Tenofovir	TDF	Viread tbl.	1x300 mg	Renalna insuficijencija
<b>NNRTI – Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze</b>				
Efavirenz	EFV	Stocrin tbl.	1x600 mg	Vrtoglavica, glavobolja, nesanica, noćne more, gubitak koncentracije, hepatitis
Nevirapin	NVP	Viramun tbl. Viramun XR tbl.	1x200 mg 14 dana <b>potom</b> 2x200 mg 1x200 mg 14 dana <b>potom</b> 1x400 mg	Osip, hepatitis
Delaverdin	DLV	Rescriptor tbl.	3x400 mg	Osip, proljev
Etravirin	ETV	Intence tbl.	2x200 mg	Osip
Rilpivirin	RPV	Edurant tbl.	1x25mg	Depresija

ARV	Akronim	Fabrički naziv i oblik	Doziranje	Nuspojave
<b>PI – Inhibitori proteaze</b>				
Atazanavir	ATV	Reyataz kap.	1x400 mg 1x300 mg + 1x100 mg RTV	Hiperbilirubinemija
Fosamprenavir	FPV	Lexiva tbl.	2x1400 mg 1x1400 mg + 200 mg RTV 2x700 mg + 2x100 mg RTV	Osip, glavobolja, proljev, dislipidemija, povraćanje
Indinavir	IDV	Crixivan kap.	2x800 mg + 2x100 mg RTV	Nefrolitijaza, dislipidemija, hiperbilirubinemija
Lopinavir/ritonavir (fiksna kombin.)	LPV/r	Kaletra kap.	2x400/100 mg ili 1x800/200 mg	Proljev, meteorizam, povraćanje, dislipidemija, hiperglikemija
Nelfinavir	NFV	Viracept tbl.	3x750 mg ili 2x1250 mg	Hiperlipidemija, proljev
Ritonavir	RTV	Norvir kap.	2x300 mg 10 dana, potom postepeno povećavati do 2x600 mg	Dislipidemija, hepatitis, proljev
Saquinavir	SQV	Invirase kap.	2x1 gram	Proljev, dislipidemija
Tipranavir	TPV	Aptivus kap.	2x500 mg + 2x200 mg RTV	Proljev, povraćanje, malaksalost, glavobolja, dislipidemija
Amprenavir	APV	Agenerase kap.	2x1200 mg	Proljev, osip, glavobolja, povraćanje

Darunavir	DRV	Prezista tbl.	2x600 mg + 2x100 mg RTV; <b>ili</b> 1x800 mg + 1x100 mg RTV	
<b>Inhibitori fuzije</b>				
Enfuvirtid	ENF	Fuzeon injekcije	2x90 mg sc	Iritacija kože
<b>CCR5 antagonisti</b>				
Maraviroc	MVC	Selzentry tbl.	2x150; ili 2x300; ili 2x 600, u zavisnosti od kombinacije	Bol u trbuhu, vrtoglavica, osip, hepatotoksičnost, ortostatska hipotenzija
<b>Inhibitori integraze</b>				
Raltegravir	RAL	Isentress tbl.	2x400 mg	Mučnina, glavobolja, proljev, CPK elevacija
Dolutegravir	DTG	Tivicay	1x50 mg; ili 2x50 mg ako se uzima sa EFV, NVP ili TPV	Mučnina, proljev, osip, insomnija, vrtoglavica
Elvitegravir	EVG	Vitekta	1x85 mg sa ATV/r ili sa LPV/r; 1x150 mg sa DRV/r ili sa FPV/r	Stomačni bolovi, povraćanje, osip, depresija, insomnija

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

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

- 1 II + 2 NRTI
- 1 PK-bustirani PI + 2 NRTI
- 1 NNRTI + 2 NRTI

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

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

#### Režimi za ART-naive pacijente

U DHHS-ovim smjernicama 2015. godine je došlo do bitnih promjena u listi preporučenih, alternativnih i ostalih režima za ART-naive pacijente.

Preporučeni režimi uključuju četiri režima zasnovana na INSTI i jedan režim zasnovan na ritonaviro-m-bustiranim PI. Režimi zasnovani na INSTI su izabrani zbog svoje visoke virusološke efikasnosti, odličnog profila sigurnosti i tolerantnosti te zbog manjeg broja inerakcija s ostalim lijekovima. Za pacijente koji imaju lošu adherenciju ili imaju razvijenu rezistenciju na NRTI,

preferirani režim je zasnovan na PI/r s obzirom na visoku genetičku barijeru za rezistenciju kod svih PI.

ATV/r u kombinaciji sa TDF/FTC je prebačen iz kategorije *Preporučeni režimi* u kategoriju *Alternativni režimi* zbog veće stope toksičnosti u odnosu na kombinaciju DRV/r ili RAL u kombinaciji sa TDF/FTC.

EFV/TDF/FTC je iz kategorije *Preporučeni režimi* prebačen u kategoriju *Alternativni režimi* zbog visoke CNS toksičnosti EFV-a.

Tri režima (ATV/r + ABC/3TC; EFV + ABC/3TC i RPV + TDF/FTC) koji su prethodno bili preporučeni režimi za pacijente s bazičnim vrijednostima HIV RNA <100.000 kopija/mL ili CD4 >200 ćel./ $\mu$ L su sada u kategorijama *Alternativni* ili *Ostali* režimi.

NRTI limitirajući režimi: DRV/r + RAL, kao i LPV/r + 3TC, uvedeni su na listu *Ostalih režima* kod pacijenata koji ne mogu primati ili TDF ili ABC.

### Smjernice DHSS 2015.

Preporučene režimske opcije	Alternativni režimi*
<p><u>Režimi bazirani na INSTI:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DTG/ABC/3TC – <b>samo</b> za HLA-B*5701 negativne</li> <li>DTG plus TDF/FTC</li> <li>EVG/c/TDF/FTC – <b>samo</b> ako je pre-ART CrCl <math>\geq</math>70mL/min</li> <li>RAL plus TDF/FTC</li> </ul> <p><u>Režimi bazirani na PI:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DRV/r plus TDF/FTC</li> </ul>	<p><u>NNRTI-bazirani režimi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>EFV/TDF/FTC</li> <li>RPV/TDF/FTC <b>samo</b> ako je pre-ART HIV RNA &lt;100.000 kopija/mL i CD4 &gt;200 ćel./<math>\mu</math>L</li> </ul> <p><u>PI-bazirani režimi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ATV/c/TDF/FTC – <b>samo</b> ako je pre-ART CrCl &gt;70mL/min</li> <li>ATV/r/TDF/FTC</li> <li>DRV/c ili DRV/r/ABC/3TC – <b>samo</b> za HLA-B*5701 negativne</li> <li>DRV/c/TDF/FTC – <b>samo</b> ako je pre-ART CrCl &gt;70mL/min.</li> </ul>
Ostale režimske opcije	
<p><u>Režimi bazirani na INSTI:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RAL plus ABC/3TC – <b>samo</b> za HLA-B*5701 negativne</li> </ul> <p><u>Režimi bazirani na NNRTI:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>EFV plus ABC/3TC – <b>samo</b> za HLA-B*5701 negativne i pre-ART HIV RNA &lt;100.000 kopija/mL</li> </ul> <p><u>Režimi bazirani na PI:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ATV/c ili ATV/r plus ABC/3TC – <b>samo</b> za HLA-B*5701 negativne i pre-ART HIV RNA &lt;100.000 kopija/mL</li> <li>LPV/r (jednom ili dvaput dnevno) plus ABC/3TC – <b>samo</b> za HLA-B*5701 negativne</li> <li>LPV/r (jednom ili dvaput dnevno) plus TDF/FTC</li> </ul>	

Ostali režimi – kada se ne mogu uključiti TDF ili ABC:

- DRV/r plus RAL **samo** za pre-ART HIV RNA <100.000 kopija/mL i CD4 >200 ćel./mm<sup>3</sup>
- LPV/r (dvaput dnevno) plus 3TC (dvaput dnevno).

\* Neki alternativni režim može biti preferirani režim za neke pacijente.

**Smjernice EACS 2015.**

**Režim za inicijalnu kombinaciju kod ART-naive HIV pozitivnih odraslih osoba**

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

### Režimi za ART-naive pacijente

#### Smjernice WHO (2013)

**TDF + 3TC (ili FTC) + EFV kao fiksna kombinacija se preporučuje.**

Ukoliko je navedena kombinacija kontraindicirana ili nije dostupna, preporučuje se:

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

Ne koristiti d4T u inicijalnom liječenju zbog njegove toksičnosti.

Što se tiče izbora ARV režima, WHO će u 2015. godini preporučiti u preferiranom režimu INSTI koji su efikasniji u suprimiranju HIV-a nego EFV.

**Preporuke za inicijalni režim kod ART-naive pacijenata u Bosni i Hercegovini u 2015. godini (preporuke se temelje na lijekovima koji su dostupni u BiH)**

Preporučeni tretman: EFV + TDF/FTC ili ABC/3TC  
 LPV/r + TDF/FTC ili ABC/3TC  
 RAL + TDF/FTC ili ABC/3TC

Alternativni tretmani: EFV + ZDV/3TC ili TDF/3TC  
 NVP + ZDV/3TC ili TDF + 3TC  
 LPV/r + ZDV/3TC ili TDF + 3TC

**2.15. Prednosti i nedostaci ARV komponenti preporučenih za inicijalni ART**

ARV klasa	ARV lijek	Prednosti	Nedostaci
NNRTI (po abecednom redu)		<b>NNRTI klasa – prednosti:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dugi poluživoti</li> <li>• manja metabolička toksičnost (dislipidemija, inzulinska rezistencija) nego kod nekih PI</li> </ul>	<b>NNRTI klasa – nedostaci:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• veći rizik za rezistenciju u vrijeme neuspjeha tretmana uz NNRTI nego uz PI</li> <li>• moguća unakrsna rezistencija</li> <li>• osip kože</li> <li>• moguće CYP450 interakcije lijekova</li> <li>• prenesena rezistencija je češća uz NNRTI nego uz PI</li> </ul>
	EFV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• virusološki odgovori podjednaki ili superiorni u odnosu na sve usporedne za sada</li> <li>• doziranje jedanput dnevno</li> <li>• koformulisan s TDF/FTC</li> <li>• dugotrajno kliničko iskustvo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• neuropsihijatrijske nuspojave</li> <li>• *teratogen u prvom trimestru trudnoće; treba izbjegavati uključivanje EFV kod žena koje bi mogle zatrudniti, a kontraindiciran je u prvom trimestru.</li> <li>• dislipidemija</li> </ul>
	NVP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bez ograničenja s hranom</li> <li>• manji lipidni efekti nego kod EFV</li> <li>• doziranje jedanput dnevno uz tabletnu formulaciju s produženim djelovanjem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• veća incidenca osipa, uključujući i rijetku ali tešku HSR (SJS ili TEN)</li> <li>• veća incidenca hepatotoksičnosti, uključujući i teške, čak i fatalne slučajeve hepatičke nekroze, nego što je slučaj kod ostalih NNRTI</li> <li>• ne bi se smio koristiti kod žena s CD4 &gt;250 ćel./μL (hepatotoksičnost je 12 puta češća), niti kod muškaraca s CD4 &gt;400 ćel./μL (hepatotoksičnost je dva puta češća)</li> <li>• rani virusološki neuspjeh NVP + TDF + (FTC ili 3TC) u manjim kliničkim studijama</li> </ul>

	<b>RPV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• doziranje jedanput dnevno</li> <li>• koformulisan s TDF/FTC</li> <li>• poređenje s EFV:             <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ manje prekida zbog CNS neželjenih pojava</li> <li>➢ manje lipidnih efekata</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• više virusoloških neuspjeha kod pacijenata s predtretmanskim vrijednostima HIV RNA &gt;100.000 kopija/mL nego što je slučaj s režimima zasnovanim na EFV</li> <li>• više mutacija povezanih s NNRTI i 3TC prilikom virusološkog neuspjeha nego kod režima koji sadrže EFV + dva NRTI</li> <li>• uzimanje uz hranu</li> <li>• apsorpcija ovisi o nižem gastričnom pH</li> <li>• kontraindiciran uz PPI</li> <li>• prijavljena depresija povezana s RPV</li> </ul>
<b>ARV klasa</b>	<b>ARV lijek</b>	<b>Prednosti</b>	<b>Nedostaci</b>
<b>PI (po abecednom redu)</b>	<b>PI klasa – prednosti:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• viša genetička barijera za rezistenciju nego uz NNRTI i RAL</li> <li>• PI rezistencija nije uobičajena prilikom neuspjeha u vrijeme dok je pacijent na svom prvom PI režimu</li> </ul>	<b>PI klasa – nedostaci:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metaboličke komplikacije kao što su dislipidemija, inzulinska rezistencija, hepatotoksičnost</li> <li>• GI neželjene pojave</li> <li>• CYP3A4 inhibitori i supstrati: mogućnost interakcije među lijekovima (izraženiji kod režima zasnovanih na RTV-u)</li> </ul>	
	<b>ATV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• manje neželjenih dejstava na lipide nego kod ostalih PI</li> <li>• doziranje jedanput dnevno</li> <li>• mali broj pilula</li> <li>• dobra GI tolerantnost</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• indirektna hiperbilirubinemija</li> <li>• PR interval produžen</li> <li>• ne može se istovremeno uključivati s TDF, EFV ili NVP</li> <li>• nefrolitijaza</li> <li>• osip kože</li> <li>• uzimanje uz hranu</li> <li>• apsorpcija ovisi o hrani i nižem gastričnom pH</li> </ul>
	<b>ATV/r</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RTV bustiranje:</li> <li>• doziranje jedanput dnevno</li> <li>• mali broj pilula</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• više neželjenih dejstava na lipide nego kod nebustiranog ATV</li> <li>• više hiperbilirubinemije nego kod nebustiranog ATV</li> <li>• uzimanje uz hranu</li> <li>• apsorpcija ovisi o hrani i nižem gastričnom pH</li> <li>• RTV bustiranje neophodno uz TDF i EFV; uz EFV, uključiti ATV 400 mg i RTV 100 mg jedanput dnevno (samo kod <i>PI-naive</i> pacijenata)</li> <li>• ne smije se uključivati istovremeno s NVP</li> </ul>
	<b>ATV/c</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• koformulisana tableta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cobi inhibira tubularnu sekreciju Cr i može povisiti serum CR, bez remećenja renalne glomerularne funkcije</li> <li>• koadministracija sa TDF se ne preporučuje kod pacijenata sa CrCl &lt;70 mL/min</li> <li>• manje kliničkih iskustava u dužem vremenskom roku nego kod ATV/r</li> <li>• Cobi je moćni inhibitor CYP3A4, koji može dati za rezultat interakcije sa CYP3A4</li> </ul>
	<b>DRV/r</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• doziranje jedanput dnevno</li> <li>• moćna virusološka efikasnost</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• osip kože</li> <li>• uzimanje uz hranu</li> </ul>
	<b>FPV/r</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• uz doziranje dvaput dnevno ima usporedivu efikasnost kao LPV/r</li> <li>• RTV bustiranje ima za rezultat veći antivirusni efekat</li> <li>• doziranje jedanput dnevno moguće uz RTV 100 mg ili 200 mg dnevno</li> <li>• ne mora se uzimati uz hranu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• osip kože</li> <li>• hiperlipidemija</li> <li>• uz doziranje jedanput dnevno su niže APV koncentracije nego uz doziranje dvaput dnevno</li> <li>• kod FPV 1.400 mg + RTV 200 mg: neophodno je 200 mg RTV, i nema koformulacije</li> <li>• manje podataka o dozi FPV 1.400 mg + RTV 100 mg nego o DRV/r i ATV/r</li> </ul>



PI (po abecednom redu)	LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> <li>• koformulisan</li> <li>• ne mora se uzimati uz hranu</li> <li>• preporučeni PI kod trudnica (isključivo dvaput dnevno)</li> <li>• veće povećanje vrijednosti CD4 nego kod režima zasnovanih na EFV-u</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• neophodno 200 mg RTV dnevno</li> <li>• manja ekspozicija na lijek kod trudnica – može biti neophodno povećati dozu u trećem trimestru</li> <li>• doziranje jedanput dnevno nije preporučeno kod trudnica</li> <li>• moguć veći rizik za IM povezan s kumulativnom upotrebom LPV/r</li> <li>• prijavljeni su PR i QT intervalska prolongacija</li> <li>• uključivati uz oprez kod pacijenata pod rizikom za kardijalne abnormalnosti ili kod onih koji uzimaju neke druge lijekove sa sličnim dejstvima.</li> </ul>
	SQV/r	<ul style="list-style-type: none"> <li>• slična efikasnost ali manje hiperlipidemije nego uz LPV/r</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• najveći broj pilula (6 pilula dnevno) od svih dostupnih PI režima</li> <li>• neophodno 200 mg RTV</li> <li>• uzimanje uz hranu</li> <li>• u jednoj studiji s dobrovoljcima registrovana PR i/ili QT intervalska prolongacija</li> <li>• preporučeni ECG prije tretmana</li> <li>• SQV/r nije preporučeni kod pacijenata koji imaju bilo koje od dole navedenih stanja: (1) kongenitalna ili stečena QT prolongacija; (2) predtretmanski ECG &gt;450 milisekundi; (3) istovremena terapija s lijekovima koji prolongiraju QT interval; (4) kompletan AV blok bez implantiranog pejsmejkaera; (5) rizik za kompletan AV blok.</li> </ul>
INSTI	RAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• virusološki odgovor nije inferioran u poređenju s EFV</li> <li>• manje neželjenih dejstava i lipidnih promjena nego kod EFV</li> <li>• ne mora se uzimati uz hranu</li> <li>• manje interakcija među lijekovima nego kod režima zasnovanih na PI ili NNRTI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• doziranje dvaput dnevno</li> <li>• niža genetička barijera za rezistenciju nego kod bustiranih režima zasnovanih na PI</li> <li>• prijavljeno je povećanje kreatinin kinaze, miopatije i rabdomiolijaze</li> <li>• prijavljeni su rijetki slučajevi teških reakcija na koži (uključujući i SJS i TEN) i sistemski HSR s osipom i konstitucijskim simptomima, sa ili bez hepatitisa</li> </ul>
	DTG	<ul style="list-style-type: none"> <li>• doziranje jedanput dnevno</li> <li>• možda ima višu barijeru za rezistenciju nego EVG ili RAL</li> <li>• koformulisan sa ABC/3TC kao STR</li> <li>• nema interakcija s CYP3A4</li> <li>• ne uzima se uz obrok</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibira renalnu tubularnu sekreciju Cr i može povećati serum Cr bez remećenja glomerularne funkcije</li> </ul>
	EVG/c	<ul style="list-style-type: none"> <li>• koformulisan sa TDF/FTC kao STR</li> <li>• doziranje jedanput dnevno</li> <li>• u poređenju sa ATV/r, uzrokuje manje povećanje u ukupnom i u LDL holesterolu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EVG/c/TDF/FTC je preporučeni samo za pacijente s vrijednostima CrCl &gt;70 mL/min; terapiju treba isključiti ako je CrCl &lt;50 mL/min.</li> <li>• Cobi je moćni inhibitor CYP3A4, koji može dati za rezultat interakcije sa CYP3A4 supstratima</li> <li>• Cobi inhibira tubularnu sekreciju Cr i može povećati serum Cr bez remećenja renalne glomerularne funkcije</li> <li>• konzumira se uz obrok</li> <li>• ima nižu genetičku barijeru za rezistenciju nego bustirani PI ili režimi zasnovani na DTG</li> </ul>
CCR5 antagonist	MVC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• virusološki odgovor nije inferioran u poređenju s EFV u naknadnim analizama MERIT studije</li> <li>• manje neželjenih dejstava nego kod EFV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• neophodno testiranje virusnog tropizma prije iniciranja terapije, što iziskuje dodatne troškove i može dovesti do odgođenog iniciranja terapije</li> <li>• više pacijenata koji su bili tretirani sa MVC nego onih koji su bili tretirani s EFV moraju prekidati terapiju zbog nedovoljne efikasnosti (u MERIT studiji)</li> <li>• manje dugoročnog iskustva kod <i>ART-naive</i> pacijenata nego kod režima zasnovanih na bustiranim PI ili na NNRTI</li> <li>• limitirana iskustva s dvojnim NRTI osim onim za ZDV/3TC</li> <li>• doziranje dvaput dnevno</li> </ul>

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

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

## 2.16. Monitoring ART-a

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

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

Prije započinjanja liječenja, preporučuje se jedno mjerenje HIV RNA u plazmi i broj CD4 T ly. Nakon četiri sedmice ponovo se određuje viremija i CD4 T ly, te se u slučaju uspješnog liječenja

registrira izražen pad viremije za 1,5 do 2 log<sub>10</sub>. Nakon toga se HIV RNA i CD4 T ly određuju svaka 3–4 mjeseca. Ako nakon 6 mjeseci perzistira viremija veća od 50 kopija u mL plazme u bolesnika kod kojih kooperativnost nije problem, može se razmišljati o promjeni liječenja. U bolesnika koji su inicijalno imali više od 100.000 kopija/mL do maksimalne supresije virusa obično dolazi kasnije.

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

#### 2.16.1. Virusološki neuspjeh

**Virusološkim neuspjehom se smatraju perzistentne vrijednosti plazma HIV RNA >50 i <500–1.000 kopija/mL plazme.**

Virusološki neuspjeh može biti uzrokovan faktorima povezanim s pacijentom, ali i faktorima koji su povezani s ARV tretmanom. Veće predtretmanske vrijednosti viremije, niži nadir CD4, prethodno dijagnosticiran AIDS, komorbiditeti (npr. aktivno konzumiranje narkotika, psihijatrijska bolest, neurokognitivni deficit), kao i prisustvo virusa koji je rezistentan na lijekove, bilo da je rezistencija prenesena ili stečena, jesu faktori koji mogu uzrokovati virusološki neuspjeh, a povezani su s faktorom pacijent.

Uzročnici virusološkog neuspjeha mogu biti povezani i s ARV režimom: suboptimalna virusološka snaga kombinacije lijekova, loša apsorpcija, neželjene interakcije među ARV lijekovima i drugim lijekovima koji se istovremeno uzimaju, nuspojave lijekova, veliki broj tableta i neophodnost uzimanja lijekova uz obrok hrane.

Prilikom evaluacije mogućeg virusološkog neuspjeha, neophodno je detaljno procijeniti sve navedene faktore – najprije pacijentovu adherenciju na režim: identifikovati i pokušati otkloniti uzroke koji utiču na nepotpunu adherenciju (netolerancija lijeka, depresija, aktivna konzumacija narkotika) te, ako je moguće, pojednostaviti režim. Procijeniti pacijentovu toleranciju na režim koji uzima, dužinu trajanja nuspojava, imajući na umu čak i minorne nuspojave koje mogu uticati na adherenciju. Po potrebi asociirati simptomatski tretman (antiemetici, crijevni eubiotici) ili preći na režim iz jedne u drugu klasu lijekova (npr. sa NNRTI na PI ili na INSTI) ako je to neophodno.

Treba uraditi test rezistencije kod svakog slučaja nezadovoljavajuće supresije, ako je to moguće, dok je pacijent još uvijek na režimu koji doživljava neuspjeh ili unutar 4 sedmice nakon isključivanja terapije ako je pacijentova HIV RNA >1.000 kopija/mL ili ako je između 500 i 1.000 kopija/mL.

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

Novi ARV režim bi trebao sadržavati dva, a poželjno je tri nova aktivna lijeka iz klasa koje imaju nove mehanizme djelovanja (Inhibitor fuzije, CCR5 antagonist, INSTI ili novi lijekovi iz postojećih klasa – NNRTI: ETR, RPV, PI: DRV, TPV) uz prethodno realizovan test rezistencije. Faktori koji su povezani s boljim virusološkim odgovorom na novi ARV režim su niže vrijednosti

HIV RNA, više vrijednosti CD4 u vrijeme uvođenja nove terapije, te uključivanje ritonavirod bustiranih PI kod pacijenata koji nisu imali iskustvo s PI.

### Menadžment virusološkog neuspjeha s prvim režimom

#### HIV RNA iznad granice detekcije i <200 kopija/mL:

- Najprije procijeniti adherenciju i interakcije između lijekova
- Pacijentima s tranzitornim povećanjem HIV RNA (blipovi) se ne mora mijenjati tretman
- Kod perzistirajuće vrijednosti HIV RNA iznad granice detekcije ali <200 kopija/mL, vjeruje se da je rizik od pojave rezistencije relativno nizak:
  - Ovakvi pacijenti trebaju ostati na trenutnom režimu, a njihove vrijednosti viremije treba kontrolisati svaka 3 mjeseca kako bi se procijenilo da li je potrebno mijenjati njihov ART u budućem periodu.

#### HIV RNA >200 ali < 1.000 kopija/mL

- Procijeniti adherenciju i interakciju između lijekova
- Kod pacijenata s vrijednostima koje su perzistentno >200 kopija/mL se često razvije rezistencija, naročito kod onih s vrijednostima HIV RNA >500 kopija/mL
- Perzistentne vrijednosti HIV RNA u rasponu između 200 i 1.000 kopija/mL bi trebalo tretirati kao virusološki neuspjeh; testirati rezistenciju, naročito ako su vrijednosti HIV RNA >500 kopija/mL:
  - Ukoliko *nije detektovana rezistencija*, ovakvi slučajevi su povezani sa suboptimalnom adherencijom.
  - Ako je trenutni režim dobro tolerisan i ako nema značajnijih interakcija između lijekova, nastaviti tretman s istim režimom.
  - Ako se lijekovi slabije tolerišu ili ako ima značajnih interakcija između lijekova, razmotriti mogućnost promjene režima.
  - Dvije do četiri sedmice nakon produženja ili nakon iniciranja tretmana ponoviti testiranje HIV RNA.
- Ako je i nadalje HIV RNA >500 kopija/mL, uraditi genotipsko testiranje:
  - Ukoliko *je detektovana rezistencija*, noviji ARV lijekovi, uključujući i one koji imaju nove mehanizme djelovanja, omogućavaju supresiju vrijednosti HIV RNA ispod granice detekcije u većine ovakvih pacijenata.

#### HIV RNA >1.000 kopija/mL kada nije detektovana rezistencija

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

#### HIV RNA >1.000 kopija/mL a detektovana je rezistencija

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

Cilj novog režima je HIV RNA <400 kopija/mL nakon tri mjeseca, HIV RNA <50 kopija/mL nakon šest mjeseci.

### Neuspjeh s prvim režimom

**Neuspješan režim sa NNRTI + NRTI:** Najčešće se radi o virusnoj rezistenciji na NNRTI, sa ili bez rezistencije na 3TC i FTC. Opcije za ovakve pacijente su bustirani PI sa NRTI ili sa INSTI. Pacijenti sa NRTI rezistencijom često mogu biti tretirani sa PI/r + NRTI ili RAL. Druga generacija NNRTI (ETR) ili ostali INSTI (EVG ili DTG) u kombinaciji sa PI/r mogu biti neke od opcija u ovakvim slučajevima.

**Neuspješan režim sa PI/r + NRTI:** U ovom slučaju većina pacijenata ili nema nikakvu rezistenciju ili ima rezistenciju limitiranu na 3TC i FTC. Neuspjeh u ovakvoj situaciji je često uzrokovan lošom adherencijom ili interakcijama među lijekovima. Ostajanje na istom režimu, uz napore da se poboljša adherencija, jeste jednako efikasno kao i prelazak na novi režim sa ili bez lijekova iz nekih drugih klasa. U ovakvim slučajevima, uz testiranje rezistencije, treba uraditi i procjenu adherencije i tolerabilnosti režima. Ukoliko se režim dobro toleriše i nema interakcije među lijekovima, režim se može nastaviti. Ako netolerantnost i interakcije doprinose virusološkom neuspjehu, režim se može modifikovati i uključiti drugi PI/r + NRTI ili neki novi režim koji nije zasnovan na PI a koji sadrži više od dva potpuno aktivna lijeka.

**Neuspjeh tretmana sa INSTI + NRTI:** Virusološki neuspjeh tretmana koji sadrži RAL + NRTI ili EVG/c + TDF/FTC može biti povezan s rezistencijom na 3TC i FTC, a možda i na INSTI. Virus koji su rezistentni na INSTI su često osjetljivi na DTG. Opcije kod neuspješnog tretmana INSTI + NRTI su: PI/r + NRTI, PI/r + neki od INSTI (kod rezistencije na RAL i EVG može se uključiti DTG).

**Rezistencija na više lijekova bez tretmanskih opcija koje omogućavaju potpunu virusološku supresiju:** U ovom slučaju ciljevi ART-a trebaju biti očuvanje imunološke funkcije i prevencija kliničke progresije. Produžavanje terapije, čak i ako je prisutna viremija i kada nema povećanja vrijednosti CD4 ćelija, reducira rizik od progresije bolesti. Studije sugerišu da ima imunoloških i kliničkih koristi čak i od skromnih reduciranja vrijednosti HIV RNA. Sve ove moguće koristi treba izbalansirati sa stalnim rizikom od akumulacije dodatnih rezistentnih mutacija. Dodavanje jednog aktivnog ARV lijeka u režim se ne preporučuje zbog rizika od rapidnog razvoja rezistencije.

#### 2.16.2. Neuspješan ARV tretman

<p><b>Virusološki neuspjeh</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Virusološki neuspjeh:</b> Neuspješno postizanje ili održavanje HIV RNA &lt;200 kopija/mL;</li> <li>• <b>Nepotpun virusološki odgovor:</b> potvrđena HIV RNA &gt;200 kopija/mL nakon 24 sedmice na ART-u;</li> <li>• <b>Virusološki rebound:</b> potvrđen HIV RNA &gt;200 kopija/mL nakon virusološke supresije</li> </ul>
<p><b>Imunološki neuspjeh</b></p>	<p>CD4 uvećanje &lt;25–50 ćel./<math>\mu</math>L u prvoj godini terapije ili smanjenje vrijednosti CD4 ispod početnih vrijednosti  <b>Primjedba:</b> Prosječno povećanje je oko 150 ćel./<math>\mu</math>L u prvoj godini uz terapiju kod ARV-naive pacijenata</p>

<b>Klinički neuspjeh</b>	Pojava nekog događaja vezanog za HIV >3 mjeseca nakon iniciranja ART-a <u>Primjedba:</u> Mora se isključiti mogućnost imunskog sindroma rekonstitucije
--------------------------	---

**ARV režimi koji se ne preporučuju za inicijalnu terapiju**

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

2.16.3. Režimi koje nikada ne treba preporučiti

• ARV režimi koji se ne preporučuju:

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

• ARV komponente koje se ne preporučuju:

- ✓ ddI + d4T
- ✓ ddI + TDF
- ✓ FTC + 3TC
- ✓ d4T + ZDV

- ✓ DRV, SQV ili TPV kao jedini PI (neburstiran)
- ✓ ATV + IDV
- ✓ EFV tokom trudnoće i kod žena koje imaju namjeru da zatrudne
- ✓ NVP ne uključivati kod žena s CD4 >250 ćel./ $\mu$ L ili muškaraca s CD4 >400 ćel./ $\mu$ L
- ✓ ETR + neburstirani PI
- ✓ ETR + RTV-burstirani ATV, FPV ili TPV
- ✓ 2 NNRTI u kombinaciji

## 2.17. ARV lijekovi dostupni u Bosni i Hercegovini

Lijekovi za terapiju iz sljedećeg pregleda dostupni su u Bosni i Hercegovini na teret sredstava zdravstvenog osiguranja

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

\*Lijekovi dostupni u Republici Srpskoj

## 2.18. Sindrom inflamatorne imunske rekonstitucije (IRIS)

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

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

IRIS je uzrokovan povećanim imunskim odgovorom na antigene koji su specifični za neku bolest, što dovodi do proizvodnje inflamatornih medijatora. Ponekad ga je teško identifikovati u kliničkoj praksi, s obzirom da mu klinička prezentacija nije specifična.

Mora se diferencirati od nove oportunističke infekcije, neuspjelog tretmana prethodno identifikovane OI ili od toksičnosti lijekova. Tretman IRIS-a zahtijeva nastavak ART režima ako je to moguće, tretiranje OI, te uključivanje antiinflamatorne terapije, ako je potrebno, radi supresije inflamatornog procesa. Rizik od IRIS-a je veći ako se ART započne ubrzo nakon što je iniciran tretman OI i ako vrijednosti CD4 naglo rastu u prvim sedmicama ili mjesecima ART-a. Optimalno vrijeme za započinjanje ART-a u smislu tretmana OI je nakon dvije sedmice od dijagnoze oportunističke infekcije.

### **2.19. Profesionalna postekspozicijska profilaksa (PEP)**

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

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

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

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

Prije nego se uključi PEP, kliničar mora procijeniti rizik od HIV infekcije u pojedinim slučajevima ekspozicije. Efikasnost PEP-a zavisi od specifičnog PEP režima, vremena iniciranja PEP-a i adherencije eksponiranog medicinskog radnika na PEP režim. PEP se mora inicirati unutar 72 sata nakon ekspozicije, ali ima više šansi za efikasan učinak ako se uključi nekoliko sati (<4 sata) nakon izlaganja HIV-u. Ordinira se trojna ARV terapija: TDF/FTC (alternativa: ZDV/3TC) + LPV/r ili RAL. Iako se ne zna koje je optimalno trajanje PEP režima, studije podržavaju tretman od 28 dana. Eksponirana osoba, nakon ekspozicije, narednih šest mjeseci



mora imati zaštićene seksualne odnose, ne smije biti donator krvi i organa, a majke ne smiju dojiti novorođenu djecu narednih šest mjeseci. U slučaju negativnog testa eksponirane osobe na HIV, testiranje treba ponoviti nakon 6 sedmica, 3 mjeseca, te 6 mjeseci poslije ekspozicije. Ako je izvor incidenta seronegativna osoba, nije potrebno ponavljati testiranje. Neophodno je provesti profilaksu za HBV infekciju. Ukoliko je izvorna osoba HCV pozitivna, eksponiranoj osobi realizirati transaminaze, HCV-PCR i HCV serologiju u prvom mjesecu.

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

#### **Primarna profilaksa**

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

#### **Dekontaminacija mjesta ekspozicije**

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

#### **Evaluacija ekspozicije**

1. Posjetiti savjetovanište
2. Procjena ekspozicijskog rizika:
  - Evaluacija ekspozicijskog incidenta: vrsta ekspozicije, vrsta i količina krvi
  - Evaluacija izvornog bolesnika: određivanje infektivnog statusa: HbsAg, anti-HCV, anti-HIV (ako je HIV status nepoznat)
  - Ako je izvorni bolesnik zaražen HIV-om i prima ART, realizirati test rezistencije ukoliko je viremija detektabilna
  - Evaluacija eksponiranog zdravstvenog radnika: podatak o HBV cijepljenju i odgovoru na cijepljenje; HBV, HCV i HIV serostatus

#### **3. Savjetovanje**

#### **Brza trijaža i započinjanje PEP-a**

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

#### **Prijava ekspozicijskog incidenta**

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

**Kliničko praćenje**

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

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

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

**2.20. Predekspozicijska profilaksa (PrEP) u HIV prevenciji**

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

Dvije evropske studije o predekspozicijskoj profilaksi (PrEP), pod nazivima PROUD i IPERGAY, koje su ispitivale efikasnost predekspozicijske terapije tenofovir + emtricitabin (Truvada), objavile su rezultate u februaru 2015. godine i dokazale da je PrEP bio izrazito efikasan u HIV prevenciji, reducirajući nove infekcije za 86%. Evropska medicinska agencija – EMA, koja daje licence za lijekove, kao i Evropski centar za prevenciju i kontrolu bolesti – ECDC, objavili su ove preporuke u svojim biltenima za javno zdravstvo.

Efikasnost PrEP-a u studiji PROUD je 86%, što znači da je PrEP prevenirao više od 17 od svakih 20 potencijalnih HIV infekcija, koje bi se desile da nije bilo zaštite PrEP-om. Nije bilo ni povećanja SPI kod učesnika koji su uzimali PrEP. Rezultati studije PROUD sugerišu da primjena PrEP-a mora biti dio svih relevantnih primarnih HIV preventivnih strategija i mora biti dio spektra usluga koji se nudi u svim kliničkim programima koji se fokusiraju na seksualno zdravlje. PrEP se treba rutinski nuditi onima koji bi od njega mogli imati korist.

Nove CDC smjernice preporučuju da se treba razmotriti uključivanje PrEP-a svim neinficiranim osobama koje su pod rizikom od inficiranja HIV-om. PrEP je način na koji osobe koje nisu inficirane HIV-om, uzimanjem jedne tablete TDF/FTC svaki dan, mogu prevenirati HIV infekciju. Kada se TDF/FTC uzima konzistentno, pokazalo se da PrEP znatno smanjuje rizik od HIV infekcije kod osoba koje su pod rizikom.

Kombinovana tableta dva ARV lijeka, tenofovir i emtricitabin, bila je odobrena od strane US Food and Drug Administration (FDA) za upotrebu u tretmanu HIV-a u 2004. godini, a kao PrEP

u julu 2012. godine. U maju 2014. godine, US Public Health Service je objavio prve smjernice za kliničku praksu o upotrebi PrEP-a ([www.cdc.gov/hiv/pdf/guidelines/PrEP\\_guidelines\\_2014.pdf](http://www.cdc.gov/hiv/pdf/guidelines/PrEP_guidelines_2014.pdf)). Objavljeni su podaci iz više državnih i međunarodnih studija koje su evaluirale PrEP među MSM, biseksualnim muškarcima, heteroseksualnim muškarcima i ženama i PWID, i u svim ovim studijama je rizik od inficiranja HIV-om bio niži, čak i do 92% niži, kod učesnika koji su konzistentno uzimali lijekove nego kod osoba koje nisu uzimali lijekove.

PrEP se preporučuje osobama koje su u stalnoj vezi s HIV pozitivnim partnerima; osobama koje nisu u obostrano monogamskim vezama s partnerima koji su nedavno imali HIV negativan test; homoseksualnim ili biseksualnim muškarcima koji imaju analni seks bez kondoma ili im je dijagnosticirana neka SPI u posljednjih 6 mjeseci; heteroseksualnim parovima koji ne koriste redovno kondome tokom odnosa s partnerima nepoznatog HIV statusa koji su pod rizikom od HIV infekcije; osobama koje injektiraju drogu; heteroseksualnim parovima u kojima je jedan partner HIV pozitivan, a drugi je HIV negativan.

Osobe koje primaju PrEP trebaju koristiti i druge preventivne strategije kako bi maksimalno smanjile rizik, a to su stalna, pravilna upotreba kondoma, zajedničko testiranje na HIV sa partnerima, izbor manje rizičnog seksualnog ponašanja; za populaciju PWID i ulazak u programe odvikavanja od ovisnosti i upotreba sterilnog pribora za injektiranje.

Privrženost tretmanu je esencijalna. U raznim studijama, nivo zaštite je varirao u ovisnosti koliko je adherencija bila dobra. Uzimanje tretmana tokom 90% dana ili više dana trajanja ovog tretmana smanjuje rizik za inficiranje HIV-om za 73%, a u slučaju da je adherencija manja od 90% predviđenih dana tretmana, rizik za inficiranje HIV-om je smanjen za samo 21%.

### **PrEP režim**

TDF/FTC 300/200 mg jedna tableta dnevno. Za MSM s veoma rizičnim seksualnim ponašanjem PrEP se može dozirati kao dvostruka doza lijeka 2–24 sata prije svakog spolnog odnosa, a nakon toga dvije pojedinačne doze lijeka, prva nakon 24 sata a druga nakon 48 sati nakon uzimanja prve, odnosno dvostruke doze. Ukupno doziranje ne smije biti veće od 7 tableta sedmično.

### **2.20. Terapija kao prevencija (eng. TasP)**

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

Plazma *viral load* je glavna determinanta u transmisiji HIV-a. Prospektivna *cohort* analiza među diskordantnim heteroseksualnim parovima u Africi je pokazala da je transmisija HIV-a bila rjeđa kod onih na ART-u. U ovoj studiji, većina transmisija HIV-a (70%) su se dogodile kada je viremija bila veća od 50.000 kopija/mL.

Uključivanje ART-a pacijentima koji su inficirani HIV-om može biti efikasna strategija u smanjenju transmisije HIV-a. Imamo jake dokaze da ARV lijekovi sprečavaju infekciju virusom HIV-a. Povećan pristup HIV testiranju i savjetovanju, kao i ARV terapiji, su dali nove mogućnosti za integraciju prevencije i njege. Strategija "testiraj i tretiraj", u kojoj se svim osobama s pozitivnim testom odmah uključuje ART, bez obzira na vrijednosti CD4, može dovesti do suštinskog napretka u prevenciji.

Važno je naglasiti i neophodnost dobre adherencije na ordinirani režim uz konzistentnu upotrebu kondoma. Evropska studija PARTNER, koja je uključivala samo MSM populaciju i koja je objavila svoje rezultate u martu 2014. godine, navela je da nije bilo nijednog slučaja transmisije HIV-a nakon 44.500 seksualnih odnosa bez kondoma. Očekuju se konačni rezultati studije koji će otkriti koliki bi mogao biti taj preostali procenat rizika.

Stope rizičnog ponašanja se mogu povećati kod primalaca moćne ART kombinacije. Jedna meta-analiza je pokazala da je prevalenca nezaštićenih seksualnih odnosa bila povećana kod HIV inficiranih osoba koje su vjerovale da ako primaju ART i imaju suprimiran *viral load*, samim tim i imaju zaštitu od transmisije HIV-a. Održivi *viral load* ispod granica detekcije može drastično smanjiti, ali ne i garantovati apsolutno odsustvo HIV-a u genitalnim sekretima.

Konzistentna i efikasna upotreba ART-a ima za rezultat smanjenje *viral loada*, uz konzistentnu upotrebu kondoma, sigurnijih seksualnih odnosa, sigurnijeg konzumiranja narkotika, otkrivanje i liječenje SPI, sve zajedno su esencijalni za prevenciju transmisije HIV-a putem krvi ili seksualnim odnosima.

## LITERATURA

1. Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. April 8, 2015. <http://AIDSinfonihgov>
2. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. Version 8.0 October 2015.

- <http://www.europenaidsclinicalsociety.org>
3. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: Recommendation for a public health approach. June 2013.
  4. INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. NEJM 2015, July.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26192873>
  5. Gilead Sciences. Truvada Package Insert. 2013.  
[http://www.gilead.com/pdf/truvada\\_pi.pdf](http://www.gilead.com/pdf/truvada_pi.pdf). Pristupljeno 18. februara 2014.
  6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Guidance for clinicians considering the use of preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in heterosexually active adults. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012;61(31):586-589.
  7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Guidance:preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in men who have sex with men. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011;60(3):65-68.
  8. Clinical Practice Guidelines  
[www.cdc.gov/hiv/pdf/guidelines/PrEPguidelines\\_2014.pdf](http://www.cdc.gov/hiv/pdf/guidelines/PrEPguidelines_2014.pdf)
  9. S. McCormack, D. T. Dunn, M. Desai et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. The Lancet. September 9, 2015.
  10. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaldo HJ et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2014;14:281-290.
  11. Aidsmap  
<http://www.aidsmap.com>
  12. Bartlett J. G.: A Pocket Guide to Adult HIV/AIDS Treatment 2010-2011.  
<http://www.hopkinsguides.com/hopkins/ub/learn#hiv>
  13. Bartlett J. G. et al.: Medical Management of HIV Infection 2009-2010. Baltimore, MD:Johns Hopkins Medicine Health Publishing Business Group; 2010.
  14. Donnell D. et al.: Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretrovirus therapy: a prospective cohort analysis. Lancet 2010;375(9731):2092-8.
  15. Granich R. M. et al.: Universal voluntary HIV testing with immediate antiretrovirus therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. Lancet 2009;373(9657):48-57.
  16. Grant R. M. et al.: iPrEx Study Team. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. N. Engl J Med 2010;363(27):2587-99.
  17. HIV Prevention Trials Network. Press release: Initiation of Antiretrovirus Treatment Protects Uninfected Sexual Partners from HIV Infection (HPTN Study 052).

[http://www.hptn.org/web%20documents/PressReleases/HPTN052PressReleaseFINAL5\\_12\\_118am.pdf](http://www.hptn.org/web%20documents/PressReleases/HPTN052PressReleaseFINAL5_12_118am.pdf);2011.

18. Nettles R. E., Kieffer T. L., Kwon P. et al.: Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA* 2005, 293:817-29.
19. Zolopa A. et al.: Early antiretrovirus therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PloS One* 2009;4(5):e5575.

### 3. HIV INFEKCIJA KOD DJECE

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

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

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

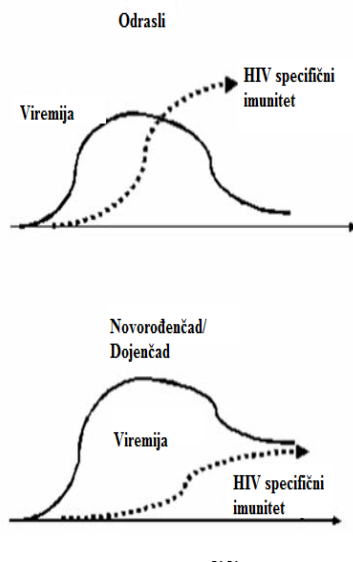
#### Infekcije kod HIV eksponirane djece su još moguće:

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

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

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

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



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

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

Simptomatska bolest predstavljena u djetinjstvu je klasifikovana prema težini simptoma.

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

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

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

Povećan broj slučajeva HIV/AIDS-a kod djece zahtijeva intenzivne mjere u unapređenju preživljavanja i kvalitete života oboljele djece. Obezbjedenje ART-a i optimalno ordiniranje ART-a su ključne komponente u liječenju HIV-om inficirane djece.

Ciljevi pedijatrijskog ART-a su isti kao i kod odraslih i adolescenata, produženje života i poboljšanje kvalitete života.

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

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

### 3.1. Laboratorijska dijagnostika HIV-a

#### 3.1.1. Dijagnoza kod djece mlađe od 18 mjeseci

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

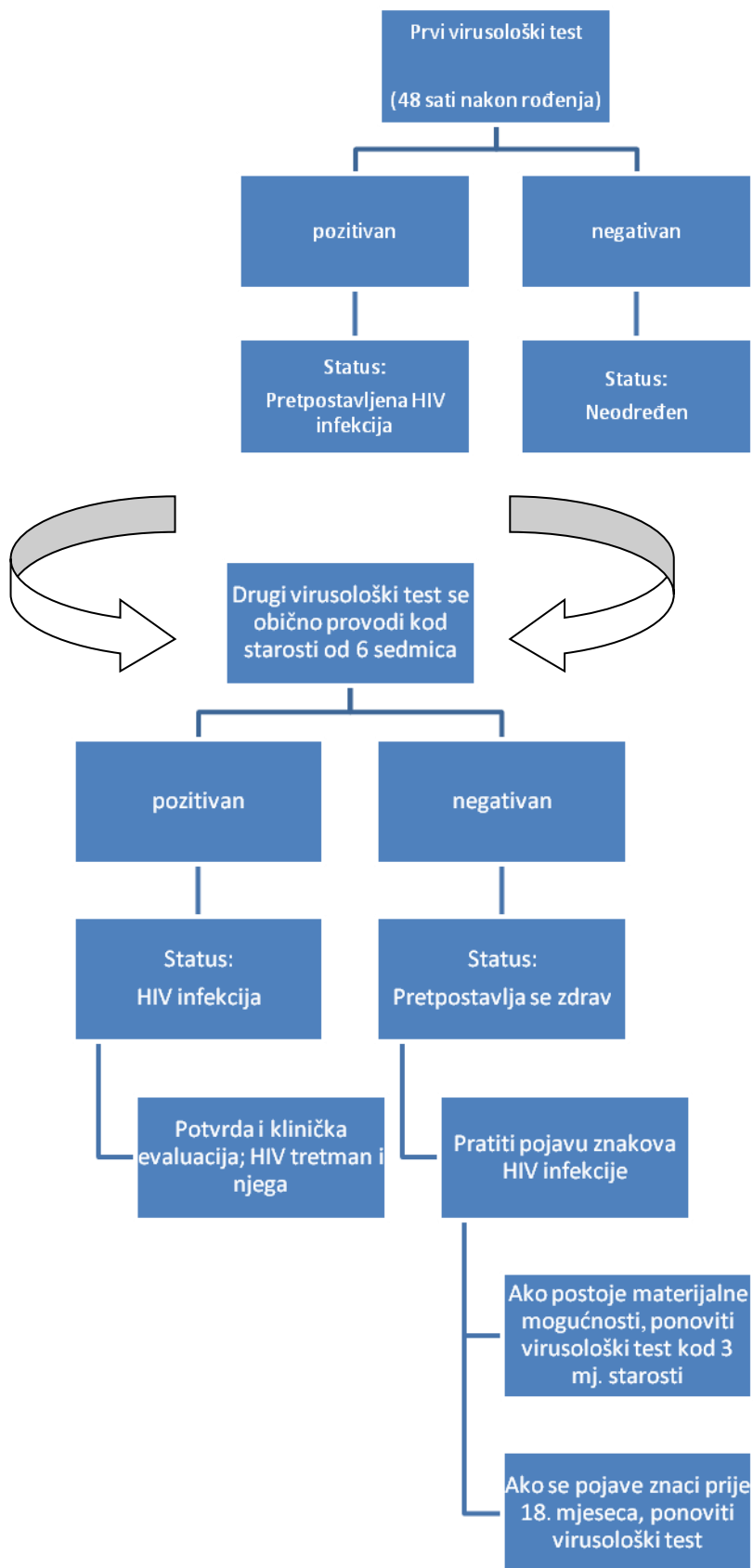


### 3.1.2. Dijagnoza kod novorođenčadi koja ne doje

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

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

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



### 3.1.3. Dijagnoza kod novorođenčadi koja doje

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

### 3.1.4. Dijagnoza kod novorođenčadi koja su izložena ARV profilaksi

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

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

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

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

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

### 3.1.5. Dijagnoza kod djece $\geq 18$ mjeseci

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

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

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

### 3.1.6. Klinička i laboratorijska evaluacija djece inficirane HIV-om

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

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

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

<b>Klinička i laboratorijska evaluacija djece sa HIV-om treba uključiti sljedeće:</b>	
Kliničke znake i simptome kako bi se odredio klinički stadij	Laboratorijski i biohemijski monitoring
Izloženost i rizik za koinfekciju (tuberkuloza, hepatitis B, hepatitis C)	Testovi na TB, hepatitis B i C
Otkrivanje komorbiditeta i lijekova kojima su liječeni	CD4 ćelije (apsolutni broj i procenat za djecu mlađu od 6 godina)
Anamnezu o prethodnoj izloženosti ARV, uključujući i lijekove koji su korišteni kako bi se spriječila transmisija sa majke na dijete	Test na trudnoću za adolescentne djevojčice
<b>Dalja evaluacija se provodi za vrijeme kasnijih posjeta:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antropometrijska mjerenja: tt, visina/dužina, obim glave</li> <li>• Uhranjenost:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vrsta konzumirane hrane i procjena količine</li> <li>○ Apetit i dužina hranjenja</li> <li>○ Problemi vezani sa uzimanjem hrane</li> <li>○ Upoznavanje sa starateljima/njegovateljima koji hrane dijete</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Socijalna obrada:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Opšta higijena u domaćinstvu i dostupnost bezbjedne vode</li> <li>○ Dostupnost sigurnog frižidera za pohranu lijekova</li> <li>○ Sposobnost članova porodice i njegovatelja da prate adherenciju</li> <li>○ Psihološki status i njegovatelja i djece i kognitivno testiranje djeteta</li> </ul> </li> </ul>

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

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

### 3.2. ART kod novorođenčadi i djece

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

Starost djeteta	Preporuka
0–11 mjeseci	Tretirati svu djecu
12–35 mjeseci	Tretirati ako je CDC stadij B ili C/WHO stadij 3 ili 4 Tretirati ako je broj CD4 <20% ili 1.000 ćelija u $\mu\text{L}$ Razmisliti o tretmanu ako je viremija >10.000 kopija/mL
36–59 mjeseci	Tretirati ako je CDC stadij B ili C/WHO stadij 3 ili 4 Tretirati ako je broj CD4 <20% ili 500 ćelija u $\mu\text{L}$ Razmisliti o tretmanu ako je viremija >10.000 kopija/mL
>5 godina	Tretirati ako je CDC stadij B ili C/WHO stadij 3 ili 4 Tretirati ako je broj CD4 <20% ili 350 ćelija u $\mu\text{L}$ Razmisliti o tretmanu ako je viremija >10.000 kopija/mL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Preporuka je da treba liječiti svu djecu mlađu od 12 mjeseci

<sup>b</sup> Pogledati tabelu 5

<sup>c</sup> Prije ART-a stabilizovati OI

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

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

**Tabela 5: CD4 imunološki kriteriji za početak ART-a**

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

### 3.2.4. Prva linija HAART-a

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

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

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

Novije preporuke se baziraju na tome da se djetetu odmah uključi trojna terapija jer su dosadašnja iskustva pokazala da su rezultati puno bolji, supresija viremije nastaje brže i dugotrajnija je.

**Tabela 6: Prva linija ART-a kod djece**



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

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

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

\*\*\* Preferirani NNRTI: EFV za dob  $\geq 3$  godine, NVP u kombinaciji sa 2 NRTI u dobi  $< 3$  godine.

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

### 3.2.5. Inicijalni tretman

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

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

Pod posebnim okolnostima, trostruki NRTI režim može se razmotriti kao alternativna opcija koja pojednostavljuje inicijalni tretman. To se odnosi i na specifične situacije koje uključuju trudne adolescentice sa CD4 brojem  $> 250$  ćel./mm<sup>3</sup> za koje su kontraindicirani NVP i EFV, kao i za adolescente sa dokumentovanom lošom adherencijom, a tretman je dostupan kao fiksna kombinacija lijekova.

### 3.2.6. ART kod novorođenčadi izloženih ARV lijekovima

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

Rezistentni virusi mogu se prenositi ako su majke bile inficirane rezistentnim virusom a nisu primale ART, ako su primale ART prije trudnoće ili ako su primale ART u toku trudnoće. Ne

postoje jasni podaci o učestalosti takve transmisije, te kao posljedica toga preporučeni ART ostaje kao i za djecu koja nisu izložena ARV lijekovima.

### 3.2.7. Izloženost preko PMTCT

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

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

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

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

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

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

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

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

### 3.2.8. Imunološko zatajenje

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

### 3.2.9. Virusološko zatajenje

Definicija virusološkog neuspjeha terapije je kompleksnija. Ukupan cilj tretmana se sastoji u tome da se smanji nivo virusa na nivo ispod donje granice detekcije, nemjerljivosti (<50 kopija/mL), i da se on održi koliko dugo je to moguće. Većina djece na tretmanu imaju detektabilan procenat virusa između 1.000 i 50.000 kopija/mL, ali imaju odličan klinički odgovor i održavaju visok nivo CD4% vrijednosti. Pošto se ne može definisati jasni nivo virusa za prelazak na ART druge linije, konačna odluka treba se donijeti na osnovu razmatranja kliničkog i imunološkog statusa djeteta.

### 3.2.10. Kliničko zatajenje

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

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

### 3.2.11. ART druge linije

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

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

### 3.2.12. Pedijatrijske formulacije lijekova

#### **NRTI**

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

#### **NRTI**

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

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

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

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

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

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

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

## NNRTI

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

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

## NNRTI

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

**Nevirapin (NVP, Viramun)** je dostupan u obliku tableta i suspenzije. Doziranje je 150 mg/m<sup>2</sup> jednom dnevno u toku 14 dana, nakon čega slijedi 150 mg/m<sup>2</sup> svakih 12 sati, ako je funkcija jetre normalna. U retrospektivnoj analizi, jednom dnevno aplikacija – 300 mg/m<sup>2</sup> nakon druge sedmice – bila je jednako učinkovita kao dva puta dnevno. Najčešća nuspojava NVP-a je osip po koži. To se događa u do 16% djece tijekom prvih sedmica liječenja, osip može biti vrlo težak (8%) i zahtijeva bolničko liječenje. Po život opasne komplikacije (Stevens–Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza) su rijetke. Hepatotoksičnost se također može pojaviti, i smrtni slučajevi su prijavljeni kod odraslih. Ova nuspojava je manje česta kod djece.

**Etravirine (ETV, Intelence)** je dostupan u obliku tableta u dozi od 100 mg i 25 mg. Tablete su rastvorljive u vodi. ETR se uzima sa hranom. AUC (ispod krivulje koncentracije u vremenu) je smanjen za 50%, ako se uzme na prazan želudac. Doziranje je 5,2 mg/kg kod djece. Nuspojave su pruritis i osip. Osip obično prolazi iza 1–2 sedmice. Etravirin može biti učinkovit protiv HIV-a s nekim NNRTI rezistentnim mutacijama, ali se ne koristi široko zbog nedostatka pedijatrijske formulacije, nedostatka pedijatrijskih farmakokinetičkih podataka, nedostatka podataka o djelotvornosti ili sigurnosti kod djece, i nedostatka podataka kod *naive* bolesnika. Unutar jedne multicentrične retrospektivne studije kod 23 višestruko rezistentna pedijatrijska bolesnika (5 djece i 18 adolescenata) zabilježen je održiv antivirusni odgovor i poboljšani imunološki parametri kada se etravirin koristio kao dio "režima spasa".

## PI

PI se mogu koristiti u kombinaciji s dva NRTI-a. Oni se razlikuju jedni od drugih u odnosu na njihovu podnošljivost i nuspojave. Trebaju biti bustirani sa ritonavinom, što povećava plazmatske koncentracije terapijskog PI. Kao i kod odraslih, dislipidemija je povezana s njihovim

korištenjem. To uključuje povišen ukupni holesterol, trigliceride (TG) i lipoproteine niske gustoće holesterola (LDL-C), tzv. loše masnoće, a smanjuje lipoproteine visoke gustoće holesterola (HDL-C), tzv. dobre masnoće. Tačna prevalencija lipodistrofije kod djece je nepoznata, a nema jasnih dijagnostički kriterija. Lipodistrofija i dislipidemija koegzistiraju, a njihova povezanost je nejasna. Ostale klase poput NRTI (npr. d4T) i NNRTI (efavirenz, nevirapin) takođe mogu igrati ulogu u patogenezi lipodistrofije. Inzulinska rezistencija je još jedna nuspojava koja se može javiti sa ili bez gladovanja hiperglikemijom, s pojavom novog dijabetes melitusa i egzacerbacijom postojećeg dijabetesa. PI mogu uticati na metabolizam i mineralnu gustoću kostiju. Dugoročne posljedice ART-a koje u sebi sadrže PI na rast i razvoj djeteta trenutno nisu poznate.

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

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

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

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

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

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

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

### Integraza inhibitori i inhibitori ulaska

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

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

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

### 3.2.13. Potporno liječenje i profilaksa

Oportunističke infekcije postale su rijetke kod perinatalno zaražene djece koja doživljavaju imunološku rekonstrukciju ART-om. Kod većine te djece respiratorne i druge infekcije nisu puno češće nego kod zdrave djece. Incidencija invazivne pneumokokne bolesti među perinatalno HIV zaraženom djecom smanjila se od uvođenja HAART-a. HIV-om zaražena djeca koja su tretirana ART-om i koja su klinički stabilna čak mogu primiti živu *varicella* virus vakcinu i pokazati određenu reakciju, što je impresivan znak uspješne imunološke rekonstitucije.

PCP profilaksa je indicirana kod sve djece mlađe od godinu dana i djece s težom supresijom imuniteta u dobi 1–6 godina sa CD4 ćelijama <500/mm<sup>3</sup> ili procentom manjim od 15% ili 6 godina i starijih sa CD4 ćelijama <200/mm<sup>3</sup> ili procentom od 15%, ponajprije sa Sulfometoxazol/Trimetoprim (DHHS OI HIV Pediatric).

Micobacterium avium complex profilaksa sa jednododmičnom primjenom Azitromicina ili Klaritromicina se preporučuje za djecu na osnovu njihove dobi i CD4 T limfocita.

Još uvijek postoje po život opasne infekcije i smrti od HIV-a ako je perinatalna HIV infekcija neprepoznata ili ART nije doveo do imunološke rekonstitucije.

## Imunizacija

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

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

## ZAKLJUČCI

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

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

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

## ŽIVJETI S HIV-OM

HIV pozitivna djeca mogu živjeti normalan i zdrav život. Ipak, kao i kod odraslih osoba, i kod djece se pojavljuju slični problemi i pitanja, kao što su: nesigurnost, stigma, tuga i drugi problemi s kojima se treba nositi.

Ne postoji jedan odgovor na sva ova pitanja, no o svemu je moguće konsultovati se sa socijalnim radnicima i psiholozima u svakoj klinici.

Djeca takođe trebaju odgovore na svoja pitanja, čak i vrlo malu djecu zanimaće zašto odlaze u bolnicu, zašto moraju na pretrage ili zašto uzimaju lijekove. Svako dijete treba dobiti objašnjenja primjerena svojoj dobi.



Mlađi adolescenti trebali bi biti u potpunosti upućeni o svojoj bolesti, što će im omogućiti da se uključe u donošenje odluka i preuzimanje kontrole nad svojim zdravljem.

## LITERATURA

1. Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretrovirus in Pediatric HIV Infection, 2014. <http://AIDSinfo.nih.gov>
2. European: <http://www.pentatrials.org/guidelines.htm>
3. <http://www.womenchildrenhiv.org>
4. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5811a1.htm>
5. Kniewald Tihana, Tešović Goran: Zaraza virusom humane imunodeficijencije u djece: U: Infektologija, Begovac J i sur. (2006), Poglavlje 64, 338–348.
6. Paediatric HIV/AIDS Treatment and Care Clinical Protocol for the WHO European Region Guidelines for the Use of Antiretrovirus Agents in Pediatric HIV Infection (2014).
7. Rozenbaum W. (1997). Le suivi biologique. U: Guide SIDA, GROUPE Impact Medicin, Paris, 2000; 83–100.
8. US: <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines>
9. WHO: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/art/en/index.html>

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

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

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

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

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

### 4.1. Inicijalna evaluacija trudnica u preporodajnom periodu

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

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

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

Početa procjena za utvrđivanje HIV statusa bi trebala uključiti:

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

Partneru HIV pozitivne žene treba ponuditi testiranje.

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

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

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

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

#### **4.2. Imunološke osobnosti u trudnoći**

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

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

#### **4.3. Osobnosti imunog aparata fetusa**

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

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

Ovo je bitno pri utvrđivanju HIV statusa novorođenčeta.

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

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

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

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

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

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

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

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

U obradi HIV pozitivne trudnice veoma je bitno sljedeće:

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

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

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

Prekid ART-a tokom trudnoće može biti indiciran u nekim situacijama. To su: toksičnost lijekova, trudnoćom inducirana mučnina i povraćanje, akutne bolesti ili planiranje operacija koje sprečavaju oralni unos lijekova, nedostatak dostupnih lijekova, ili na zahtjev pacijenta. Trudnicama koje imaju prekid ART-a tokom trudnoće, npr. zbog mučnine i povraćanja, treba ponovo uključiti ART kada se očekuje dobra tolerancija lijeka. U ovom slučaju, kao i u svim drugim, pravilo je da se isključe svi lijekovi (NRTI i PI) istovremeno i ponovno uključe istovremeno. Izuzetak su NNRTI zbog svog dugog poluživota. NNRTI treba isključiti do tri sedmice prije nego NRTI kako bi se spriječio razvoj rezistencije. Alternativno, NNRTI se mogu zamijeniti unaprijed sa PI. U drugim slučajevima – pogotovo ako se HIV u trudnoći dijagnosticira vrlo rano, strah od mogućih posljedica embriotoksičnosti takođe može dovesti do prekida ART-a do kraja prvog tromjesečja. Oštećenje CNS-a zbog uzimanja EFV-a se može pojaviti u prvih 6

sedmica trudnoće. Međutim, postoje izvještaji da je nakon prekida ART-a u trudnoći virusna supresija kasnije mnogo teža, a rizik od prenosa HIV-a na dijete je veći.

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

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

Terapija se primjenjuje prema vodičima za odrasle.

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

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

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

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

#### **4.5. Preporuke EACS-a za liječenje trudnica**

##### **Liječenje trudnica**

---

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

Kriteriji za započinjanje ART-a kod trudnica (videti različite scenarije)	Isti kao kod žena koje nisu u drugom stanju
Cilj liječenja kod trudnice	Puna supresija HIV RNA u plazmi do trećeg trimestra i posebno u trenutku poroda
Testovi rezistencije	Isti kao kod žena koje nisu trudne, tj. prije započinjanja ART-a i u slučaju virusološkog neuspjeha
Scenariji: 1. Žena koja zatrudni dok je na ART-u 2. Žena zatrudni, nikada nije primala ART i ispunjava kriterije (CD4) za započinjanje ART-a 3. Žena zatrudni, nikada nije primala ART i ne ispunjava kriterije (CD4) za započinjanje ART-a 4. Trudna žena čije praćenje započne poslije 28. sedmice trudnoće	1. Održavati ART ali zamijeniti lijekove koji su potencijalno teratogeni 2. Zapčinjanje ART-a na početku drugog trimestra je optimalno 3. Započeti ART na početku 28. sedmice trudnoće (najkasnije 12 sedmica prije poroda); započeti ranije ukoliko postoji visoki broj virusa u plazmi ili rizik od prijevremenog poroda 4. Započeti ART odmah
ART režim u trudnoći	<b>Isto kao kod žena koje nisu trudne:</b> • Osim što treba izbjeći primjenu EFV • Ne treba započeti primjenu NVP, međutim, primjenu je moguće nastaviti ukoliko je upotreba započeta prije trudnoće • Među PI/r, dati prednost LPV/r ili SQV/r ili ATV/r • RAL, DRV/r: dostupno je malo podataka za trudnice • ZDV treba biti dio režima ukoliko je to moguće
Lijekovi koji su kontraindikovani u trudnoći	EFV, ddi + d4T, trostruke kombinacije NRTI
IV zidovudin tokom porođaja	Korist je nesigurna ukoliko je broj kopija HIV RNK u plazmi <50 kopija/mL
Nevirapin u pojedinačnoj dozi tokom porođaja	Ne preporučuje se
Carski rez (CS)	Korist je nesigurna ukoliko je broj kopija HIV RNK u plazmi <50 kopija/mL u vremenskom periodu od 34. do 36. sedmice U ovom slučaju, imati u vidu isključivo vaginalni porođaj

#### 4.6. Preporuke Vodiča WHO za Evropu

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

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

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

1. Ako je intravenozni (IV) ZDV dostupan, početi kontinuiranu iv infuziju četiri sata prije CS (2 mg/kg za prvi sat i 1 mg/kg/sat do kraja poroda).



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

### Trudnice kojima treba ART

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Praćenje hemoglobina je obavezno. ZDV može biti zamijenjen TDF-om ili ABC-om kod malokrvnih simptomatskih žena.

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

<sup>c</sup> Rizici i koristi trebati biti raspravljene sa ženom, koja će donijeti konačnu odluku. U slučaju vaginalnog poroda, izbjegavati agresivne opstetrijske postupke kao naprimjer vakum ekstrakcija i epiziotomija.

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

### Trudnice koje su započele ART prije trudnoće

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

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

Gestacijska starost	ARV za vrijeme trudnoće i poroda	ARV poslije poroda	Način poroda
Bilo koja dob	<p>Nastaviti ART ukoliko ne sadrži EFV</p> <p>Ako je žena na režimu koji sadrži EFV* i u prvom je trimestru trudnoće, zamijeniti ga sa LPV/r 800/100 mg<sup>b</sup> ili ABC, a gdje su CD4 ispod 250 ćelija/mm<sup>3</sup> može se koristiti NVP<sup>c</sup>. BHIVA ne preporučuje apsolutno isključenje EFV-a.</p> <p>Koristi od druge linije ART režima su manje od rizika. Zadržati postojeći ART režim za vrijeme trudnoće, poroda i poslije.</p>	<p>Majka: Nastaviti istim ARV tretmanom poslije poroda</p> <p>Novorođenče: ZDV sirup (4 mg/kg tt PO, BID 4–6 sedmica) Početi u prvih 6–8 sati.</p> <p>Kod prijevremeno rođene djece ZDV doza je 1,5 mg/kg iv ili 2 mg/kg p.o.</p>	<p>Ako je VL ispod 1.000 kopija/mL u 36–38. sedmici, razumno je sačekati spontani porod<sup>d</sup>.</p> <p>Ako je VL iznad 1.000 kopija/mL<sup>3</sup> u 36–38. sedmici, opcija za CS je 38 sedmica.</p> <p>Ako je VL nedostupan i adherencija HAART-a je manja od 95%, opcija je CS u 38. sedmici.</p> <p>Ako je VL nedostupan i adherencija HAART-a je veća od 95%, opcija je vaginalni porod<sup>d</sup>.</p>

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

**Trudnice sa prvim simptomima HIV infekcije oko poroda**

Žene koje dolaze na porod bez prethodnih kontrola u toku trudnoće često su iz ranjive populacije, kao naprimjer PWID ili SW. Veoma je važno procijeniti njihov HIV status kako bi se odredio rizik za plod. Treba ponuditi brzi test i ARV profilaksu za PMTCT ako je nađeno da je trudnica HIV pozitivna, nakon potvrde Western blot testom.

**Novootkrivene trudne HIV pozitivne žene u toku poroda**

(nikakav ARV tretman tokom trudnoće)

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

Vrijeme prijema u bolnicu	ARV za vrijeme trudova i poroda	ARV poslije poroda	Način rađanja
Za vrijeme trudova i poroda	ZDV 300 mg svaka 3 h do poroda + 3TC 150 mg jednom dnevno + NVP 200 mg x 1 + eventualno RAL Brzo prolazi placentu i rapidno smanjuje VL.	Majka ZDV 300 mg + 3TC 150 mg BID 7 dana poslije poroda <sup>a</sup>  novorođenče <sup>b</sup> ZDV <sup>c</sup> 4 mg/kg tt BID 4 sedmice + 3TC 2 mg/kg tt BID 4 sedmice + NVP 2 mg prva doza u 2–48 sati a druga 48–72h ako majka nije primila NVP. Ako jeste, jedna doza u dobi od 72 sati <sup>d</sup> .	Spontani vaginalni porod <sup>e</sup>  Izbjegavati invazivne porođajne procedure kao što su vakuum ekstrakcija i epiziotomija

<sup>a</sup> Dalja strategija za ART u slučaju da je HIV infekcija trudnice otkrivena u toku poroda bi se trebala zasnivati na broju CD4, VL i kliničkom ispitivanju što je prije moguće nakon poroda.

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

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

<sup>d</sup> Ako majka preskoči dozu NVP-a ili uzme NVP manje od dva sata prije poroda, tada novorođenčetu dozu NVP-a treba dati odmah po rođenju, a sljedeću u starosti djeteta od 72 sata.

<sup>e</sup> Za žene gdje nije započeo porod i sa intaktnom fetalnom membranom, CS može biti predložen.

**4.7. PMTCT kod HIV inficiranih trudnica s aktivnom tuberkulozom**

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

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

#### **4.8. Imunizacija novorođenčeta**

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

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

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

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

#### **LITERATURA**

1. [www.AIDSinfo.nih.gov](http://www.AIDSinfo.nih.gov).

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

## 5. HIV/AIDS TRETMAN I NJEGA OSOBA KOJE INJEKTIRAJU DROGE (PWID)

Procjenjuje se da u svijetu ima oko 15,9 miliona osoba koji su PWID; 47% ove populacije su iz samo pet zemalja: Kine, Vijetnama, Malezije, Rusije i Ukrajine. Globalno oko 3 miliona, ili 13,1% PWID žive s HIV-om. No, samo 4% njih prima antiretrovirusnu terapiju (ART). Među regijama u kojima je visoka prevalencija HIV-a među osobama koje koriste droge su Istočna Evropa, Središnja Azija i Istočna i Jugoistočna Azija.

Stoga Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) snažno podupire programe redukcije štete kao na dokazima zasnovan pristup HIV prevenciji, te tretman i njegu PWID, a što uključuje sljedećih devet intervencija:

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

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

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

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

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

Predekspozicijska profilaksa (PrEP) je profilaksa antiretrovirusnim (ARV) lijekovima koji se uzimaju prije mogućeg izlaganja HIV-u. Istraživanja su provedena o potencijalnoj upotrebi PrEP-

a za PWID u Bangkoku, a korištenjem tenofovira smanjio se prenos HIV-a za 49%. Međutim, studije poput ove su rijetke, a WHO još ne preporučuje PrEP za PWID.

### 5.1. Zdravstvene i socijalne posljedice ubrizgavanja droga

- **Zdravstveni problemi PWID:**

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

- **Socijalni problemi:**

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

### 5.2. Supstituciona terapija opijatima

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

### 5.3. Organizacija i menadžment HIV tretmana kod PWID

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

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

1. **Opšta medicinska njega podrazumijeva:**

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

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

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

**Medicinska njega mora biti sveobuhvatna i obezbjeđivati:**

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

**No, izuzetno je važno obezbijediti i:**

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

## **2. Program smanjenja štete**

**Ključne komponente ovog dijela su:**

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

## **3. Liječenje ovisnosti**

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

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



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

Takođe utiče na:

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

Koristi supstitucione terapije mogu biti maksimalne ako se:

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

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

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

#### **4. Psihosocijalna podrška**

Podrazumijeva postojanje:

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

#### **5. Modeli sveobuhvatne HIV/AIDS skrbi PWID:**

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

## 6. Zatvori

Sveobuhvatni programi medicinske njege zatvorenika uključuju:

- Informacije, edukaciju i razgovore o HIV/AIDS-u
- Dobrovoljno savjetovano testiranje
- Distribuciju kondoma
- Program razmjene šprica i igala
- Dostupnost dezinficijensa
- Supstitucionu terapiju

### 5.4. Klinički menadžment HIV inficiranih PWID

Briga o HIV pozitivnom PWID mora biti usmjerena ka:

- Supstanci o kojoj je osoba ovisna
- Psihičkim i socijalnom posljedicama ovisnosti
- Medicinskim komplikacijama povezanim sa ubrizgavanjem droga i HIV/AIDS-om

#### 5.4.1. Utvrđivanje ovisnosti

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

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

#### 5.4.2. Utvrđivanje HIV/AIDS statusa

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

- Savjetovanje prije testiranja i informisanje o HIV infekciji
- Uraditi serološki HIV test (uobičajeno ELISA i/ili brzi test), sa sljedstvenim Western blot potvrdnim testom

- Savjetovanje poslije testiranja, uključujući informacije o redukciji rizičnog ponašanja, bez obzira da je rezultat testa pozitivan ili negativan

#### 5.4.3. Dalja klinička evaluacija

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

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

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

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

#### 5.4.4. Psihosocijalna procjena

Istraživanja upućuju da 25–50% PWID ima narušeno mentalno zdravlje! Stoga inicijalna evaluacija treba biti fokusirana na:

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

Socijalni faktori, bitni za procjenu, uključuju:

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

#### 5.4.5. Menadžment ovisnosti o opijatima

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

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

#### 5.4.5.1. Supstitucionna terapija opijatima

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

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

U EVROPI SU NAJČEŠĆE DOSTUPNE DVIJE SUPSTITUCIONE TERAPIJE OPIJATIMA: metadonom i buprenorfinom. Visoke doze metadona (>60 mg) i buprenorfina bolje smanjuju razinu nedopuštenog uzimanja opijata u poređenju sa niskom dozom metadona (<60 mg).

#### **Važno je imati na umu da:**

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

#### **Metadon**

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

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

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

#### **Buprenorfin**

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

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

### **Naltrexone**

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

### **Buprenorfin/nalokson 2 mg/0,5 mg sublingvalne tablete**

Svaka tableta sadrži 2 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinoklorida) i 0,5 mg naloksona (u obliku naloksonoklorid dihidrata).

**Terapijske indikacije:** Supstituciono liječenje ovisnosti o opiodnim lijekovima u okviru medicinskog, socijalnog i psihološkog liječenja. Svrha naloksona je odvratiti od intravenske zloupotrebe ovog lijeka. Liječenje je namijenjeno kod odraslih i adolescenata starijih od 15 godina koji su pristali na liječenje ovisnosti.

**Doziranje i način primjene:** Liječenje se mora odvijati pod nadzorom ljekara s iskustvom u liječenju ovisnosti o opioidima/ovisnosti.

Prije početka terapije preporučuje se napraviti osnovne pretrage funkcije jetre i status virusnog hepatitisa. Preporučuje se redovno praćenje funkcije jetre. Prije početka liječenja, mora se utvrditi o kojoj se vrsti ovisnosti o opioidima radi (tj. kratkodjelujućim ili dugodjelujućim opioidima), vremenu od zadnje upotrebe opioida te stepenu ovisnosti o opioidima.

Preporučena početna doza u odraslih i adolescenata starijih od 15 godina je jedna do dvije tablete buprenorfin/naloksona 2 mg/0,5 mg. Dodatne jedna ili dvije tablete buprenorfin/naloksona 2 mg/0,5 mg mogu se primijeniti prvog dana ovisno o potrebama pojedinog bolesnika. Tokom početka liječenja, preporučuje se svakodnevno kontrolisati uzimanje lijeka kako bi se osiguralo pravilno sublingvalno postavljanje tablete (tableta) i promatrati odgovor bolesnika na liječenje, kao pokazatelj uspješnog titriranja doze prema kliničkom učinku.

### **Prilagođavanje doze i terapija održavanja**

Nakon uvođenja terapije 1. dana, bolesnika treba stabilizirati na dozi održavanja tokom sljedećih nekoliko dana, progresivnim prilagođavanjem doze prema kliničkom učinku u pojedinog bolesnika.

Doza se titrira u koracima od 2 do 8 mg u skladu s ponovnom procjenom kliničkog i psihološkog stanja bolesnika te ne smije premašiti maksimalnu pojedinačnu dnevnu dozu od 24 mg.

Doziranje rjeđe od jednom dnevno

Nakon što se postigla zadovoljavajuća stabilizacija, učestalost primjene može se smanjiti na svaki drugi dan, s time da se daje dvostruka dnevna doza koju pojedini bolesnik inače prima. Naprimjer, bolesniku čije je stanje stabilno uz dnevnu dozu od 8 mg može se dati 16 mg svaki drugi dan, bez primjene lijeka u međuvremenu. U nekih bolesnika učestalost primjene, nakon što je postignuta zadovoljavajuća stabilizacija, može se smanjiti na 3 puta nedeljno (naprimjer, ponedjeljkom, srijedom i petkom). Doza koja se daje ponedjeljkom i srijedom treba biti dvostruko viša od individualno titrirane dnevne doze, a doza petkom treba biti tri puta viša od individualno titrirane dnevne doze, bez uzimanja doze u međuvremenu. Međutim, sveukupna dnevna doza nikada ne smije biti viša od 24 mg. Za bolesnike kojima je potrebna titrirana dnevna doza >8 mg/dnevno ovakav režim doziranja možda neće biti prikladan.

#### 5.4.5.2. Programi detoksifikacije

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

#### 5.4.5.3. Druge mogućnosti liječenja

- Terapijske zajednice/komune
- Grupe samopomoći...

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

Simptomi i medikacija:

- Agitacija i akutna depresija često prate nagli prekid uzimanja kokaina i ATS, a liječe se blagim trankvilizerima, kao što je diazepam kroz kraće vrijeme.
- Psihoteični simptomi, kao što je paranoja, zahtijevaju antipsihotične lijekove.
- Palpitacije se liječe propranololom, koji smanjuje i upotrebu kokaina među onima koji su imali teške simptome apstinencije.
- Lijekovi koji stimuliraju dopaminski sistem u mozgu mogu pomoći u liječenju depresivnog sindroma kod teških ovisnika o kokainu.

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

Ubrizgavanje droga je u SAD drugi najčešći put transmisije HIV infekcije. Osobe koje ne ubrizgavaju droge znatno učestvuju u seksualnoj transmisiji HIV-a. Injekciona i neinjekciona nedozvoljena opojna sredstva uključuju: heroin, kokain, marihuanu i klupske droge (eng. club drugs: methamphetamine, ketamine, gammahydroxybutyrate, amyl nitrate), čija upotreba

postepeno raste u posljednjih nekoliko godina među osobama koje žive sa HIV-om ili koje su u riziku sticanja HIV infekcije. MSM, a skloni su visokorizičnom seksualnom ponašanju, najčešće uzimaju methamphetamine i amyl nitrate.

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

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

Pristup ART kod PWID okružen je kontroverzama i stigmom u mnogim dijelovima svijeta, unatoč činjenici da su ljudi na liječenju uveliko smanjili svoje izgleda za dalji prenos HIV-a (tretman kao preventivni pristup). U nekim zemljama se zahtijeva apsolutna apstinencija od nezakonitog korištenja droga prije uvođenja ART-a.

Drugi problem koji se može nametnuti kod korisnika droga je interakcija između droge i ARV lijekova. Droga može ubrzati ili usporiti aktivnost jetre koja razgrađuje ARV lijekove. Veća vjerovatnost je da uz HIV postoji i hepatitis C koinfekcija kod PWID koja dovodi do većeg morbiditeta i mortaliteta.

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

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

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

PWID u poređenju sa osobama koje koriste droge na drugi način imaju neželjene nuspojave ART-a, što je naravno posljedica često zastupljenih bolesti jetre, bubrega, gastrointestinalnog trakta i CNS-a u ovoj populaciji. Stoga se o ovim komorbiditetima mora razmišljati kada se ovisnicima ordinira ART, kao i o činjenici da već uzimaju u većini slučajeva supsticionu terapiju opijatima: metadon, buprenorfin/nalokson i produženo-otpuštajući naltrexone.

Zaključak:

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

**Priprema za uključivanje ART-a obuhvata i:**

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

**Uključivanje ARV lijekova HIV inficiranim PWID mora pratiti sljedeće preporuke:**

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

WHO klinički stadij	CD4 limfociti	Preporuka
1	>200/mm <sup>3</sup>	Liječiti
	200–350 /mm <sup>3</sup>	Razmotriti tretman
2	>200/mm <sup>3</sup>	Liječiti
	200–350/mm <sup>3</sup>	Razmotriti tretman
3	<350/mm <sup>3</sup>	Liječiti
4	Neovisno o nalazu CD4 limfocita	Liječiti

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

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

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

Klinička situacija	Prva linija preporuka	Prva linija, alternativa	Druga linija preporuka	Druga linija alternativa
PWID kojima treba samo ART	ZDV + 3TC + (ili FTC) + EFV	TDF ili d4T mogu zamijeniti ZDV.	ABC + 3TC + LPV/r (ili SQV/r)	NFV može zamijeniti LPV/r ili SQV/r.



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

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

**Tabela 3: Interakcija ARV lijekova i lijekova ordiniranih kao supstitucija opijatima**

Supstitucija opijatima	ART	Farmakokinetičke interakcije Klinički komentari/Preporuke
------------------------	-----	--

<b>Buprenorfin</b>	<b>EFV</b>	buprenorfin AUC ↓ 50%; norbuprenorfin AUC ↓ 71% Nema izvještaja o sindromu ustezanja opijata. Ne preporučuje se prilagođavanje doze, no neophodan je monitoring simptoma ustezanja.
	<b>ETR</b>	buprenorfin AUC ↓ 25% Nije potrebno prilagođavanje doze.
	<b>ATV</b>	buprenorfin AUC ↑ 93%; norbuprenorfin AUC ↑ 76%; ↓ ATV nivoa, moguće Ne ordinirati buprenorfin bez povećanja doze ATV.
	<b>ATV/r</b>	buprenorfin AUC ↑ 66%; norbuprenorfin AUC ↑ 105% Nadzor sedacije. Redukcija doze buprenorfina može biti neophodna.
	<b>DRV/r</b>	buprenorfin: nema značajnog učinka; norbuprenorfin AUC ↑ 46% i $C_{min}$ ↑ 71% Nije potrebno prilagođavanje doze.
	<b>FPV/r</b>	buprenorfin: nema značajnog učinka; norbuprenorfin AUC ↓ 15% Nije potrebno prilagođavanje doze.
	<b>TPV/r</b>	buprenorfin: nema značajnog učinka; norbuprenorfin AUC, $C_{max}$ , i $C_{min}$ ↓ 80%; TPV $C_{min}$ ↓ 19–40% Podrazumijeva se monitoring nivoa TPV!
	<b>3TC, ddI, TDF, ZDV, NVP, LPV/r, NFV</b>	Nema značajnog učinka. Nije potrebno prilagođavanje doze.
	<b>ABC, d4T, FTC, ETR, IDV +/- RTV, SQV/r, RAL, MVC, T20</b>	Nema podataka.
<b>Metadon</b>	<b>ABC</b>	metadon <i>clearance</i> ↑ 22% Nije potrebno prilagođavanje doze.
	<b>d4T</b>	d4T AUC ↓ 23% i $C_{max}$ ↓ 44% Nije potrebno prilagođavanje doze.
	<b>ZDV</b>	ZDV AUC ↑ 29–43% Nadzor nad ZDV povezanim neželjenim efektima.
	<b>EFV</b>	metadon AUC ↓ 52%; Sindrom ustezanja opijata; Neophodno povećanje doze metadona.

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

## LITERATURA

1. Eramova I., Matić S., Munz M. HIV/AIDS Treatment and Care, Clinical protocols for European Region. WHO Europe. 2007;174-195.
2. Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence. WHO 2009;17-21.
3. HIV and Illicit Drug Users. Guidelines for the Use of Antiretrovirus Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Last updated March 27, 2012; last reviewed March 27, 2012).  
<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
4. Policy Guidelines for Collaborative TB and HIV Services for Injecting and Other Drug Users. An Integrated Approach. WHO, UNODC, UNAIDS. 2008:19-26.
5. WHO, UNODC, UNAIDS Technical Guide for countries to set targets for universal access to HIV prevention, treatment and care for injecting drug users. 2009; 5-35.
6. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Geneva, World Health Organization, 2014.

## 6. INTERAKCIJE LIJEKOVA KOD ANTIRETROVIRUSNE TERAPIJE

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

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

### 6.1. Opšte preporuke

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

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

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

### 6.2. Klasifikacija interakcija

Interakcije među lijekovima mogu biti klasifikovane u dvije grupe: farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije. Farmakokinetičke interakcije su učestalije i teže za predviđanje zbog kompleksnog mehanizma metabolizma lijekova. Klinički značajne reakcije su one koje dovode do 30%-tne promjene farmakokinetičkih parametara, ali to može varirati. Prilikom propisivanja ili zamjene jednog ili više ARV lijekova, neophodno je razmotriti interakcije koje mogu uticati na ARV terapiju, kao i sam uticaj ARV terapije na cjelokupnu terapiju koju bolesnik koristi.

U tabeli 1 su prikazani najčešći mehanizmi interakcija među lijekovima.

**Tabela 1: Mehanizmi interakcija**

Tip interakcije	Opis	Primjer
<i>Farmakokinetičke interakcije</i>		
Apsorpcija	Hrana ili konkomitantna terapija prouzrokuje povećanje ili smanjenje apsorpcije i time povećava ili smanjuje bioraspoloživost	Antacidi sa Mg i Al, inhibitori protonske pumpe i antagonisti H <sub>2</sub> -receptora mogu značajno smanjiti apsorpciju atazanavira i rilpivirina
Distribucija	Istovremena terapija istiskuje lijek iz veza sa transportnim proteinima plazme i na taj način mijenja aktivnost istog	Sulfametoksazol/trimetoprim istiskuje varfarin iz veze sa albuminima, što prouzrokuje povišene vrijednosti INR-a
Metabolizam	Terapija indukuje ili inhibira CYP450 enzime, čime povećava ili smanjuje koncentracije lijeka	Rifampicin je induktor CYP3A4, čime značajno smanjuje koncentracije inhibitora proteaze u serumu
Izlučivanje	Konkomitantna terapija povećava ili smanjuje renalnu ekskreciju	Probenecid smanjuje renalnu ekskreciju penicilina
<i>Farmakodinamičke interakcije</i>		
Aditivni efekat	Istovremena terapija ima aditivni efekat	Aditivna supresija koštane srži istovremenom upotrebom ZDV i ganciklovira
Sinergistički efekat	Istovremena terapija prouzrokuje eksponencijalno pojačanje efekta	Istovremena primjena ZDV, 3TC i IDV dovodi do efekta koji je veći od sume efekata pojedinačno upotrebljenih lijekova
Antagonistički efekat	Istovremena terapija prouzrokuje smanjenje efekta oba lijeka	Istovremena upotreba ZDV i d4T dovodi do smanjenja ARV efekta

Farmakokinetičke reakcije

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

**6.3. Metabolizam lijekova**

Interakcije lijekova na nivou metabolizma su najčešće i najteže su za predviđanje. Lijekovi koji pripadaju ART režimu, a naročito PI i NNRT, metabolišu se putem citohroma P450 (CYP450) enzimskog sistema. Specifični enzim iz navedenog enzimskog sistema odgovoran za metabolizam najvećeg broja lijekova je CYP3A4, zatim slijede CYP2C19, CYP2D6 i u nešto

manjoj količini CYP1A2. Lijekovi ulaze u interakciju sa CYP450 enzimskim sistemom na jedan od tri načina: inhibiraju ga, ubrzavaju ga ili predstavljaju njegove supstrate. Pojedini lijekovi međusobno reaguju na više od jednog načina istovremeno (npr. mogu biti induktori i inhibitori enzima CYP450 sistema).

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

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

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

**Tabela 2: Najznačajniji induktori, inhibitori i supstrati CYP450 sistema**

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

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

#### 6.4. Apsorpcija lijekova

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

##### 6.4.1. Farmakodinamske interakcije

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



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

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

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

Maraviroc	Hepatički (3A4 supstrat)	Ne
<i>Inhibitori integraze</i>		
Raltegravir	Hepatički (faza 2)	Ne
Dolutegravir	Hepatički	Ne
Elvitegravir	Hepatički	Ne

## 6.5. Interakcije lijekova ART režima

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

### 6.5.1. NRTI

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

#### 6.5.1.1. Specifične interakcije

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

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

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

### 6.5.2. NNRTI

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

#### 6.5.2.1. Specifične interakcije

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

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

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

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

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

Drugi lijekovi koji indukuju CYP3A4 smanjuju AUC delavirdina. Naprimjer, pokazano je da rifampin i rifabutin smanjuju AUC delavirdina za 96%, odnosno 80%. Zbog rizika od suboptimalnog ART-a, istovremena upotreba rifampina i rifabutina sa DLV je kontraindikovana.

Minimalne serumske koncentracije DLV mogu biti uvećane za 50% pri istovremenoj upotrebi sa ketokonazolom ili fluoksetinom, prema tome trebalo bi izbjegavati istovremenu upotrebu ovih lijekova.

Antikonvulzantni lijekovi karbamazepin, fenobarbital i fenitoin indukuju CYP3A4, čime mogu značajno smanjiti serumske koncentracije delavirdina, EFV, NVP i ETR, te istovremenu upotrebu ovih lijekova – ukoliko je moguće – treba izbjegavati. Kao alternativna terapija predlažu se valproinska kiselina i levetiracetam.

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

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

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

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

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

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

### 6.5.3. PI

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

### **Lopinavir/ritonavir**

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

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

**RTV** je najpotentniji inhibitor CYP3A4 u grupi PI (sakvinavir je najmanje potentan). RTV takođe inhibira CYP2D6, doduše u manjem obimu u odnosu na CYP3A4, a može indukovati CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4. Uticaj RTV na veliki broj enzima CYP450 enzimskog sistema značajno komplikuje, povećava broj i ozbiljnost interakcija sa drugim lijekovima. Njegova sposobnost da inhibira metabolizam drugih PI lijekova može se upotrijebiti u svrhu povećanja farmakokinetičkih parametara istih. Pokazano je da RTV inhibira transport posredovan P-glikoproteinom u gastrointestinalnom traktu, što za posljedicu ima povećanje resorpcije lijeka na životinjskim modelima. I drugi PI imaju sposobnost da inhibiraju P-glikoprotein, ali je RTV najpotentniji.

#### 6.5.3.1 Inhibitor citohroma P450

Cobicistat (Cobi) je inhibitor citohroma P450 3A (CYP3A) i 2D6 (CYP2D6) enzima, kao i inhibitor ćelijskog transportera P-glikoprotein, BCRP, OATP1B1 i OATP1B3 koji nema djelovanje na HIV. Prema tome, cobicistat može uzrokovati klinički značajne promjene koncentracije raznih drugih lijekova u serumu, uključujući i ARV lijekove, koji se metabolišu istim putem ili su supstrati ovih sistema.

Konkomitatna promjena dovodi do povećanja koncentracije određenih blokatora kalcijumskih kanala, beta-blokatora, inhibitora HMG-CoA reduktaze (statini), antiaritmika, sedativa/hipnotika, lijekova za liječenje erektilne disfunkcije, inhalatornih kortikosteroida i norgestimata.

Cobicistat dovodi do povećanja serumske koncentracije inhibitora integraze-elvitegravira i nekoliko inhibitora proteaze, uključujući atazanavir i darunavir. FDA je odobrila upotrebu cobicistata kao farmakokinetičkog pojačivača elvitegravira, atazanavira i darunavira. Upotreba cobicistata sa drugim inhibitorima proteaze ili administracija sa elvitegravirom i inhibitorima proteaze se ne preporučuje. Isto tako, istovremena primjena sa NNRTI efavirencom, etravirinom i nevirapinom se ne preporučuje.

Metabolizam cobicistata vrši se preko CYP2D6 i CYP3A, tako da lijekovi koji indukuju ili inhibiraju djelovanje ovih izoenzima mogu promijeniti koncentracije cobicistata u serumu. Azolni antifungalni lijekovi i klaritromicin mogu povećati koncentracije cobicistata u serumu (i cobicistat može istovremeno povećati serumski nivo antimikrobnih lijekova). Rifabutin i neki antiepileptički lijekovi (npr. karbamazepin i fenitoin) su među lijekovima koji mogu smanjiti nivo cobicistata u serumu.

#### 6.5.4. Antagonisti koreceptora CCR5

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

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

#### 6.5.5. Inhibitori integraze HIV-1

**Dolutegravir (DTG)** se metaboliše prvenstveno putem UGT-1A1 glukuronidacije, te u manjoj mjeri od strane izoenzima CYP3A.

Upotreba NNRTI efavirenza i etravirina i kombinovanih PI fosamprenavir/ritonavir i tipranavir/ritonavir može uzrokovati značajnije smanjenje nivoa dolutegravira u serumu, što dovodi do prilagođavanja doze ili odabira alternativne terapije.

Rifampin i ostali jaki induktori UGT 1A1, kao što su karbamazepin i fenitoin, mogu smanjiti nivo dolutegravira. Istovremena primjena sa rifampinom zahtijeva prilagođavanje doziranja dolutegravira (istovremena primjena sa drugim snažnim metaboličkim induktorima se ne preporučuje zbog nedostatka podataka o interakcijama). Posebno je važno da se izbjegavaju induktori metabolizma dolutegravira kod bolesnika za čiji HIV virus je poznato ili se sumnja da je rezistentan na dolutegravir, kao i kod bolesnika kod kojih su potrebne visoke koncentracije dolutegravira, da bi se postigao terapijski efekat.

Gastrointestinalna apsorpcija dolutegravira je značajno izmijenjena istovremenom primjenom polivalentnih katjona (npr. aluminijumskih, kalcijumskih, željeznih, magnezijumskih katjona), uključujući i one sadržane u nekim antacidima, laksativa, puferovanim lijekovima i mineralima. Polivalentne katjone treba uzeti  $\geq 2$  sata prije ili  $\geq 6$  sati nakon dolutegravira, premda se suplementi kalcijuma ili željeza mogu uzeti sa dolutegravirom ako su uzeti sa hranom. Inhibitori protonske pumpe i antagoniste H<sub>2</sub>-receptora ne utiču na koncentraciju dolutegravira.

**Elvitegravir (EVG)** se metaboliše putem citohroma P450 3A (CYP3A) enzima, tako da lijekovi koji indukuju ili inhibiraju djelovanje CYP3A mogu uticati na serumski nivo elvitegravira. U nekim slučajevima, ove interakcije mogu biti terapijski značajne. Naprimjer, od NNRTI efavirenza i nevirapina se očekuje da smanje serumski nivo elvitegravira zbog čega se ne koriste u kombinaciji sa elvitegravirom. Istovremena upotreba rifamicina (npr. rifampicin i rifabutin), nekih antikonvulziva (npr. karbamazepin i fenitoin) i kantariona mogu smanjiti koncentraciju elvitegravira dok azolni antifungalni lijekovi mogu je povećati zbog čega je kontraindikovana istovremena upotreba sa elvitegravirom.

**Cobicistat i ritonavir** snažno inhibišu CYP3A, i na taj način povećavaju koncentraciju elvitegravira; elvitegravir se mora primjenjivati u kombinaciji s jednim od ovih lijekova da bi se postigao nivo u serumu odgovarajući za suzbijanje HIV replikacije. Divalentni katjoni (npr. magnezijum- ili aluminijum-antacidi) mogu vezati elvitegravir i na taj način ometati aktivnost protiv integraze. Farmakokinetička studija je pokazala da primjena antacida koji sadrže divalentne katione sa elvitegravirom dovodi do smanjenja serumske koncentracije elvitegravira za više od 40%. Efekat je bio minimalan ako su antacidi uzeti 4 sata razmaka od inhibitora integraze. Inhibitori protonske pumpe i antagonisti H<sub>2</sub>-receptora ne utiču na koncentraciju elvitegravira.

**Raltegravir (RAL)** se metaboliše putem UGT-1A1 glukuronidacije. Nije supstrat, inhibitor ili induktor CYP enzimskog sistema. Kao potentan UGT1A1 induktor, rifampin smanjuje AUC i C<sub>min</sub> RAL za 40%, odnosno 61% te bi istovremenu upotrebu trebalo izbjegavati usljed nedostatka kliničkih podataka. Slično, istovremena upotreba sa fenobarbitalom i fenitoinom može značajno smanjiti serumsku koncentraciju RAL-a, te bi trebalo izbjegavati istovremenu upotrebu. Nasuprot

tome, ATV (sa ili bez RTV) predstavlja snažan inhibitor UGT1A1. Iako je plazma koncentracija RAL-a uvećana istovremenom upotrebom sa ATV, nije potrebna korekcija doze RAL-a.

#### 6.5.6. Antikonvulzivi

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

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

#### 6.5.7. Antifungalni lijekovi

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

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

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

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

#### 6.5.8. Antimikrobni lijekovi

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

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

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

**Tabela 4: Dozvoljene kombinacije sa rifampicinom i rifabutinom**

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

U tabeli 5 su prikazane klinički značajne interakcije ART lijekova i antimikobakterijske terapije.

**Tabela 5: Interakcije ART-a i antimikobakterijskih lijekova**

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



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

#### 6.5.9. Lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije

Sildenafil, vardenafil i tadalafil se ekstenzivno metabolišu putem CYP3A4. Kada se sildenafil primijeniti istovremeno sa IDV, SQV ili RTV, povećava se AUC sildenafilila za 2–11 puta. AUC vardenafila i tadalafila se povećava pri istovremenoj upotrebi sa RTV.

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

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

#### 6.5.10. Ergot alkaloidi

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

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

#### 6.5.11. Biljni lijekovi

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

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

#### 6.5.12. Inhibitori HMG-CoA reduktaze

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

Dislipidemija nastaje kod približno 70% bolesnika na terapiji sa PI, što dovodi do primjene inhibitora HMG-CoA reduktaze. Ispitivanjem istovremene upotrebe statina sa RTV /SQV, uočeno je da je AUC simvastatina povećan 32 puta, a atorvastatina 4,5 puta, dok je AUC pravastatina smanjen za pola. Klinički značajne reakcije uočene su i primjenom LPV/r sa simvastatinom ili atorvastatinom, gdje je AUC atorvastatina povećan 5,9 puta, a serumske koncentracije pravastatina smanjene za 0,3 puta. Slični podaci zabilježeni su istovremenom upotrebom NFV i atorvastatina ili simvastatina.

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

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

#### 6.5.13. Oralni kontraceptivi

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

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

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

#### 6.5.14. Sedativi/hipnotici

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

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

### 6.6. Modifikacije doza lijekova u ART režimu

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

#### 6.6.1. Kombinacije PI i NNRTI

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

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

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

### 6.7. Modifikacije doza ARV lijekova u bubrežnoj i hepatičkoj insuficijenciji

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

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

Naziv lijeka	Bubrežna insuficijencija – preporučene dozne modifikacije	Hepatička insuficijencija - preporučene dozne modifikacije
Abakavir	Nije potrebna modifikacije doze. Ne dijalizira se.	<b>Child-Pugh score 5-6:</b> 200 mg dva puta na dan <b>Child-Pugh score &gt;6:</b> proizvođač ne preporučuje upotrebu
Atazanavir	Nije potrebna modifikacije doze. Ne dijalizira se.	Oprez! Bolesnici sa hepatitisom B ili C su u povećanom riziku od hepatičke dekompenzacije. <b>Child-Pugh class B:</b> redukcija doze na 300 mg <b>Child-Pugh class C:</b> ne preporučuje se upotreba
Cobicistat	Nije potrebna modifikacija doze.	<b>Child-Pugh class A ili B:</b> nije potrebna modifikacija doze <b>Child-Pugh class C:</b> ne preporučuje se upotreba
Darunavir	Nije potrebna modifikacija doze. Ne dijalizira se.	<b>Child-Pugh class C:</b> ne preporučuje se upotreba
Delavirdin	Nije potrebna modifikacija doze.	Nije potrebna modifikacija doze.

Didanozin	<p><b>Klirens kreatinina 30-59 mL/min (&lt;60 kg tt):</b> 150 mg/dan podijeljeno u 1–2 doze</p> <p><b>Klirens kreatinina 30-59 mL/min (&gt;60 kg tt):</b> 200 mg/dan podijeljeno u 1–2 doze</p> <p><b>Klirens kreatinina 10-29 mL/min (&lt;60 kg tt):</b> 100 mg/dan</p> <p><b>Klirens kreatinina 10-29 mL/min (&gt;60 kg tt):</b> 150 mg/dan</p> <p><b>Klirens kreatinina &lt;10 mL/min (&lt;60 kg tt):</b> 75 mg/dan</p> <p><b>Klirens kreatinina &lt;10 mL/min(&gt;60 kg tt):</b> 100 mg/dan</p> <p><b>CAPD:</b> ne dijalizira se, &lt;60 kg tt: 75 mg/dan, &gt;60 kg tt: 100 mg/dan</p> <p><b>HD, HDF/High flux:</b> dijalizira se, &lt;60 kg tt: 75 mg/dan, &gt;60 kg tt: 100 mg/dan</p> <p><b>CAV/VVHD:</b> dijalizira se, &lt;60 kg tt: 100 mg/dan, &gt;60 kg tt: 150 mg/dan</p>	Nije potrebna modifikacija!
Dolutegravir	Nije potrebna modifikacija doze	<p><b>Child-Pugh class A ili B:</b> nije potrebna modifikacija doze</p> <p><b>Child-Pugh class C:</b> ne preporučuje se upotreba</p>
Efavirenz	Nije potrebna modifikacija doze. Ne dijalizira se.	<b>Child-Pugh class B ili C:</b> ne preporučuje se upotreba
Elvitegravir	Nije potrebna modifikacija doze.	<p><b>Child-Pugh class A ili B:</b> nije potrebna modifikacija doze</p> <p><b>Child-Pugh class C:</b> ne preporučuje se upotreba</p>
Emtricitabin	<p><b>Klirens kreatinina 30–50 mL/min:</b> 200 mg svakih 48 h</p> <p><b>Klirens kreatinina 15–30 mL/min:</b> 200 mg svaka 72 h</p> <p><b>Klirens kreatinina &lt;15 mL/min:</b> 200 mg svakih 96 h</p> <p><b>CAPD, HD, HDF/High flux:</b> dijalizira se, 200 mg svakih 96 h</p> <p><b>CAV/VVHD:</b> dijalizira se, 200 mg svaka 72 sata</p>	Nije potrebna modifikacija!
Enfuvirtid	Nije potrebna modifikacija doze. Najvjerovatnije se ne dijalizira.	Nije potrebna modifikacija!
Etravirin	Nije potrebna modifikacija doze. Najvjerovatnije se ne dijalizira.	Nije potrebna modifikacija!
Fosamprenavir	Nije potrebna modifikacija doze. Najvjerovatnije se ne dijalizira.	<p><b>Child-Pugh score 5-6:</b> 700 mg dva puta na dan</p> <p><b>Child-Pugh score 7-9:</b> 700 mg dva puta na dan bez ritonavira ili 450 mg dva puta na dan sa ritonavrirom</p> <p><b>Child-Pugh score 10-15:</b> 300–350 mg dva puta na dan</p>
Indinavir	Nije potrebna modifikacija doze. Najvjerovatnije se ne dijalizira.	Blaga do umjereno teška insuficijencija uzrokovana cirozom: 600 mg svakih 8 sati

Lamivudin	<b>Klirens kreatinina 30-50 mL/min:</b> 150 mg/dan <b>Klirens kreatinina 15-30 mL/min:</b> 150 mg inicijalno, a zatim 100 mg/dan <b>Klirens kreatinina &lt;15 mL/min:</b> 150 mg inicijalno, a zatim 25–50 mg/dan <b>CAPD, HD, HDF/High flux, CAV/VVHD:</b> ne dijalizira se, 150 mg inicijalno, a zatim 25–50 mg/dan	Nema podataka, oprez!
Lopinavir	Nije potrebna modifikacija doze. Najvjerojatnije se ne dijalizira.	AUC lopinavira može biti povišen za 30%, oprez!
Nelfinavir	Nije potrebna modifikacija doze. Ne dijalizira se.	<b>Child-Pugh class B ili C:</b> upotreba se ne preporučuje
Nevirapin	Nije potrebna modifikacija doze. Ne dijalizira se.	<b>Child-Pugh class B ili C:</b> upotreba se ne preporučuje
Rilpivirin	Nije potrebna modifikacija doze. Ne dijalizira se.	Nije potrebna modifikacija!
Ritonavir	Nije potrebna modifikacija doze. Ne dijalizira se.	Nije potrebna modifikacija! Monitoring je potreban zbog mogućeg smanjenja serumske koncentracije lijeka.
Raltegravir	Nije potrebna modifikacija doze. Ne dijalizira se	Nije potrebna modifikacija!
Sakvinavir	Nije potrebna modifikacija doze. Najvjerojatnije se ne dijalizira.	Nema podataka. Opres!
Stavudin	<b>Klirens kreatinina 26–50 mL/min (&lt;60 kg tt):</b> 15 mg/dan, dva puta na dan <b>Klirens kreatinina 26–50 mL/min (&gt;60 kg tt):</b> 20 mg/dan, dva puta na dan <b>Klirens kreatinina &lt;25 mL/min (&lt;60 kg tt):</b> 15 mg/dan <b>Klirens kreatinina &lt;25 mL/min (&gt;60 kg tt):</b> 20 mg/dan <b>CAPD, HD, HDF/High flux:</b> dijalizira se, <b>tt &lt;60 kg:</b> 15 mg/dan, <b>tt&gt;60 kg</b> 20 mg/dan <b>CAV/VVHD:</b> nije poznato da li se dijalizira, <b>tt &lt;60 kg:</b> 15 mg, dva puta na dan, <b>tt &gt;60 kg</b> 20 mg, dva puta na dan	Nema podataka.
Tenofovir	<b>Klirens kreatinina 30–50 mL/min:</b> 245 mg svakih 48 h <b>Klirens kreatinina 10–30 mL/min:</b> 245 mg svakih 72–96 h <b>Klirens kreatinina &lt;10 mL/min:</b> 245 mg inicijalno svakih 7 dana <b>CAPD, HD, HDF/High flux:</b> dijalizira se, 245 mg inicijalno svakih 7 dana <b>CAV/VVHD:</b> dijalizira se, 245 mg svakih 72–96 sati	
Tipranavir	Nije potrebna modifikacije doze. Ne dijalizira se	<b>Child-Pugh class B ili C:</b> ne preporučuje se upotreba
Zidovudin	<b>Klirens kreatinina &gt;10 mL/min:</b> 100% uobičajene doze svakih 8 sati <b>Klirens kreatinina &lt;10 mL/min:</b> 50% uobičajene doze svakih 8 sati <b>CAPD, HD, HDF/High flux:</b> ne dijalizira se, 50% uobičajene doze svakih 8 sati poslije dijalize	Nema podataka. Opres!

<b>CAV/VVHD:</b> ne dijalizira se, 100% uobičajene doze svakih 8 sati
---

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

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

## LITERATURA

1. Ashley Caroline, Currie Aileen. UK Renal pharmacy group. The Renal Drug Handbook. 3rd edition. Radcliffe publishing Oxford, New York. 2009.
2. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. 58th ed. UK: BMJ Publishing Group. 2009.
3. Drug interaction charts. The Liverpool HIV pharmacology group. <http://www.hiv-druginteractions.org/InteractionCharts.aspx>  
Pristupljeno 14.10.2015.
4. Hansten PD. Drug interactions. U: Koda-Kimble MA, et al, eds. Applied therapeutics: The clinical use of drugs. Vancouver: Applied Therapeutics, Inc., 2009.
5. HIVInSite. Comprehensive, uptodate information on HIV/AIDS treatment, prevention and policy from the University of California, San Francisco. <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite>  
Pristupljeno 19.10.2015.
6. Kakuda TN, Schöller-Gyüre M, Hoetelmans RM. Clinical perspective on antiretrovirus drug-drug interactions with the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor etravirine. Antivir Ther. 2010;15(6):817–29.
7. Lexi-Comp Online™, Adult Lexi-Drugs Online™, Hudson, Ohio: Lexi-Comp, Inc.; October, 20, 2015. <http://online.lexi.com/crlsql/servlet/crlonline>

8. Panel on Antiretrovirus Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretrovirus agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services.  
<http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.  
Pristupljeno 19.10.2015.
9. Panel on Antiretrovirus Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretrovirus agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. April 8, 2015; 1-288  
<http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>  
Pristupljeno 19.10.2015.
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](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/78106/E90840.pdf)  
Pristupljeno 15.09.2012.
13. Ramanathan S, Mathias AA, German P, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the HIV integrase inhibitor elvitegravir. *Clin Pharmacokinet*. 2011 Apr.; 50(4):229-44.
14. Tivicay prescribing information. ViiV Healthcare: Research Triangle Park, North Carolina.
15. Gallant J, Koenig E, Andrade-Villanueva J, et al. Cobicistat versus ritonavir as pharmacoenhancers in combination with atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine: phase 3 randomized, double blind, active-controlled trial, week 48 results. In: Program and abstracts of the XIX International AIDS Conference; July 22-27, 2012; Washington. Abstract TUAB0103.
16. Elion R, Cohen C, Gathe J, et al; GS-US-216-0105 Study Team. Phase 2 study of cobicistat versus ritonavir each with once-daily atazanavir and fixed-dose emtricitabine/tenofovir df in the initial treatment of HIV infection. *AIDS*. 2011 Sep 24; 25(15):1881-6.



## 7. LIJEČENJE OBOLJELIH SA KOINFEKCIJAMA

---

**H**epatitis B virus (HBV), hepatitis D virus (HDV), hepatitis C virus (HCV) i HIV imaju vrlo slične puteve prenošenja, ali se smatra da je hepatitis B virus oko 100 puta infektivniji od HIV-a. Simultane infekcije tim virusima obično dovode do izraženije i progresivnije bolesti jetre, veća je učestalost ciroze, hepatocelularnog karcinoma (HCC) i smrtnost koinficirane osobe. Stoga je više vjerovatno da je potrebno liječenje koinficiranih osoba. Općenito, dominantan virus je odgovoran za bolest jetre i treba identifikovati početno liječenje ciljano prema tom virusu. Iz ovih razloga, prema podacima WHO, blizu 70% osoba koje žive sa HIV-om će pokazati da imaju pozitivne markere hepatitisa koji ukazuju na prošli ili sadašnji kontakt sa HBV-om. Sretna okolnost je da HBV ipak pokazuje manju učestalost u razvoju ciroze jetre nego hepatitis C. Naime, smatra se da će 5–10% razviti hronični hepatitis, a 30% onih sa hroničnim aktivnim hepatitisom B u narednih 30 godina će preći u cirozu jetre. Kod otprilike jedne četvrtine oboljelih od ciroze doći će do dekompenzacije u toku narednih 5 godina, a nastanak karcinoma vidjeće se u 5–10%.

Procjenjuje se da 5–15% od 34 miliona HIV zaraženih osoba u svijetu imaju koinfekciju hroničnog hepatitisa B, a posebno u jugoistočnoj Aziji i subsaharskoj Africi.

Postavlja se, naravno, pitanje međusobnog uticaja ova dva virusa, tj. da li i na koji način dovode do pogoršanja druge bolesti, odnosno infekcije? Dokazana je brža progresija hroničnog HBV hepatitisa prema cirozi i/ili hepatocelularnom karcinomu ukoliko se radi o HBV/HIV koinficiranim pacijentima nego ako se radi samo o HBV infekciji. U nekim kohortnim istraživanjima nađeno je da je smrtnost usljed oštećenja jetre 2–3 puta veća kod HIV/HBV koinfekcije nego onih sa monoinfekcijom HIV-om. Pojedinačni izvještaji navode i do 17 puta. Takođe, HIV može mijenjati i akutni tok HBV infekcije, sa manjom pojavom ikteričnog

sindroma, i manjim procentom spontanog uklanjanja HBV iz organizma. Osobe sa koinfekcijom imaju više nivoe HBV DNA, niži procenat osobađanja od HbeAg, kao i niže serumske nivoe transaminaza.

Iako su podaci o HBV/HIV koinfekciji ograničeni, rezultati liječenja kod tih pacijenata će vjerovatno biti znatno različiti od onih sa HBV monoinfekcijom.

Prema preporukama (*Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013*), ažuriranim 2015., kod HBV/HIV koinficiranih pojedinaca treba započeti ART kod svih onih s dokazima o teškim hroničnim bolestima jetre, bez obzira na broj CD4 ćelija; i svih onih s brojem CD4  $\leq 500$  ćel./mm<sup>3</sup>, bez obzira na fazu bolesti jetre.

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

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

#### Dijagnoza HBV/HIV koinfekcije

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

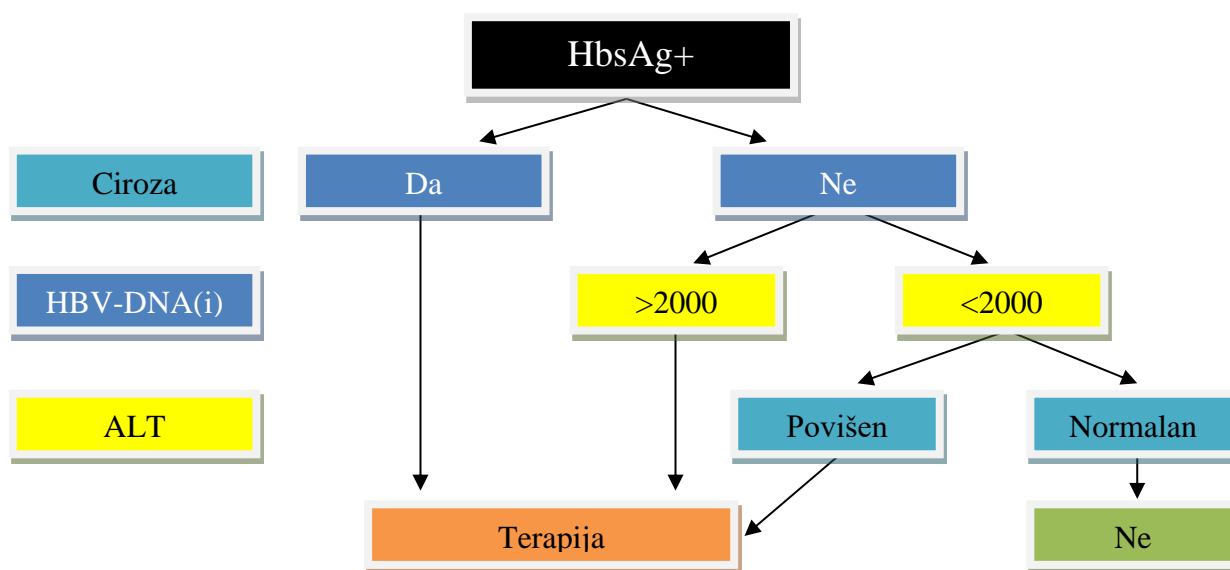
1. Okultnu viremiju: HBV viremija može se dokazati kod 4–88% osoba koje su HbcAb pozitivne. Klinički značaj ove okultne viremije nije poznat, ali ipak moramo uzeti u obzir da čak i niska viremija može dovesti do oštećenja jetre i nastanka oboljenja jetre. Iz ovoga razloga neki eksperti smatraju da i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

3. Lažno pozitivan HBcAb: Osobe koje ne odgovore na buster HB vakcinaciju mogu imati lažno pozitivan HbcAb test ili mogu imati oštećen imuni odgovor. Preporučuje se kompletna vakcinacija.

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

*Napomena:* Slika Algoritam 1 preuzeta je iz "EACS Guidelines", version 6.1, November 2012.

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



<sup>i</sup> = IJ/mL

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

#### Liječenje HBV/HIV koinfekcije

Potrebno je svakom oboljelom savjetovati higijensko-dijetetski režim (nekorištenje alkohola, dijeta, mirovanje, poštediti od težih fizičkih napora), te pažljivo ispitati stanje sa obje infekcije (anamneza, klinički pregled, broj CD4 ćelija i *viral load*, hepatitis markere, te ukoliko je indicirano i biopsija jetre). Ukoliko ljekar zaključi da je potrebno liječiti oboljenje/a, mogu postojati različite mogućnosti.

Potrebno je liječiti obje infekcije. Smjernice ažurirane 2015. godine preporučuju da kod HIV/HBV koinfekcije treba istovremeno tretirati obje virusne infekcije, i HIV i HBV, i primati ART koji je učinkovit protiv oba virusa kako bi se smanjio rizik od rezistencije.

Preporuke za liječenje HBV/HIV koinficirane osobe temelje se na smjernicama WHO iz 2013., te konsolidovanim smjernicama o upotrebi ARV lijekova za liječenje i prevenciju HIV infekcije, koji su ažurirane 2015. godine.

Kod osoba sa HIV/HBV koinfekcijom treba primijeniti puni ART, ali u liječenju se moraju primijeniti najmanje dva lijeka koja djeluju i na HBV.

Lijekovi koji imaju potencijal da djeluju na oba virusa su FTC 3TC i TDF.

Tenofovir je temelj preporučenog liječenja. Tretman treba sadržavati tenofovir/lamivudin, emtricitabin/tenofovir ili (pod uvjetom da nema kontraindikacija za tenofovir), zajedno s trećim lijekom, efavirenzom, kako bi se spriječio izbor HIV rezistentnih mutanata. Tenofovir je dostupan zajedno formuliran s lamivudinom ili emtricitabinom i efavirenzom. Ova strategija liječenja je postigla visoke stope HBV DNA suzbijanja (90%), HBeAg gubitka (46%) i HBsAg gubitka (12%) kod HbeAg pozitivnih bolesnika nakon pet godina liječenja, bez dokaza o rezistenciji. Smanjena je progresija u cirozu, bez značajne razlike u odgovoru na one sa ili bez HIV koinfekcije. Do danas, nije opisan slučaj virusne rezistencije na tenofovir *in vivo*. Iako je rizik od razvoja ciroze zanemarljiv kod HBV/HIV koinficiranih osoba na dugoročnoj terapiji tenofovira s emtricitabinom ili lamivudinom, rizik od HCC i dalje postoji, ali je nizak.

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

**Tabela 1: Preporuke za prvu liniju ART režimima za odrasle, adolescente, trudnice i dojilje i djecu, uključujući i osobe s HBV/HIV koinfekcijom**

Prva linija ART-a	Preferirani režimi prve linije	Alternativni režimi prve linije <sup>a, b</sup>
<b>Odrasli i adolescenti (uključujući trudnice i dojilje te odrasle sa TB koinfekcijom i HBV koinfekcijom)</b>	TDF + 3TC (ili FTC) + EFV kao fiksna kombinacija ( <i>Čvrsta preporuka, dokazi umjerenog kvaliteta</i> )	AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (ili FTC) + NVP ( <i>Čvrsta preporuka, dokazi umjerenog kvaliteta</i> )
<b>Djeca ≥3 god.</b>	ABC + 3TC + EFV	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (ili FTC) + EFV TDF + 3TC (ili FTC) + NVP
<b>Djeca &lt;3 god.</b>	ABC (ili AZT) + 3TC + LPV/r	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + NVP

3TC lamivudine; ABC abacavir; ATV atazanavir; AZT zidovudine; d4T stavudine; DRV darunavir; EFV efavirenz; FTC emtricitabine; LPV lopinavir; NVP nevirapine; r – ritonavir; TDF tenofovir

<sup>a</sup> ABC ili pojačani PI (ATV/r, DRV/r, LPV/r) se mogu koristiti u posebnim okolnostima.

<sup>b</sup> Države trebaju obustaviti upotrebu d4T u režimima prve linije zbog njegovih dobro poznatih metaboličkih toksičnosti (*Čvrsta preporuka, dokazi umjerenog kvaliteta*). Kod odraslih, korištenje d4T kao opcije u režimu prve linije treba obustaviti i ograničiti na specijalne slučajeve u kojima se drugi ARV lijekovi ne mogu koristiti te ograničiti na najkraći mogući period uz neposredni monitoring. Kod djece, upotreba d4T treba biti ograničena na situacije u kojima se sumnja na ili je potvrđena toksičnost na AZT i nedostupnost ABC ili TDF. Trajanje terapije ovim lijekom treba biti ograničeno na najkraći mogući period.

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

Ipak, neki autori preporučuju da se prekine liječenje ovim ARV lijekovima ako se transaminaze povise (ALT) za 5–10 puta iznad najviših normalnih vrijednosti.

Uz sve ranije navedeno, povišenje vrijednosti transaminaza može biti i znak serokonverzije HbeAg, te prije prekidanja ovih lijekova treba neizostavno procijeniti stanje HbeAg.

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

#### Praćenje oboljelog

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

### 7.1. Hepatitis C virus i HIV

Prema podacima WHO, danas u svijetu živi oko 180 miliona osoba koje su hronični nosioci HCV-a. Ova infekcija spada – kao i HIV – u krvlju prenosiva oboljenja i smatra se da je to dominirajući način transmisije. S obzirom da se ovaj način prenošenja infekcije veže i za PWID, postaje jasno zašto je koinfekcija izazvana sa ova dva uzročnika tako česta. Ako posmatramo evropsku regiju, prevalenca HCV infekcije među osobama koje žive sa HIV-om je u prosjeku 40%, ali u urbanim sredinama doseže i 50–90%. U BiH, u populaciji PWID nažalost i dalje je u visokom procentu prisutna praksa dijeljenja pribora za injektiranje. Broj osoba kod kojih je identifikovan ovaj put prenošenja HIV-a pokazuje tendenciju opadanja sa 14 na 8% u BiH, ali je i dalje prisutna visoka prevalenca HCV-a. Posljednja istraživanja rizičnih ponašanja među PWID, koje je proveo UNICEF, pokazuju prevalencu HCV infekcije unutar ove populacije u urbanim sredinama koja se kreće od 19% do 46%. Ovo je zabrinjavajući podatak ako uzmemo u obzir činjenicu da su studije dugotrajnog praćenja osoba sa hroničnim hepatitisom C pokazale da se kod 2–20% razvija ciroza jetre unutar 20 godina. Ovaj procenat se još uvećava ukoliko je udružen sa drugim faktorima rizika kao što su alkoholizam ili HIV infekcija ili ubrizgavanje droga, a uvećava se i sa starošću osobe. U metaanalizama se pokazalo da se u slučaju koinfekcije sa HIV-om ovaj rizik razvijanja ciroze utrostručava, a dalje raste obrnuto proporcionalno broju CD4 ćelija. Uzimajući u obzir ranije pomenutu činjenicu da većina ARV ima i hepatotoksično dejstvo, to dodatno usložnjava liječenje HIV infekcije i doprinosi slabijim efektima ovih lijekova. Prognoza za ovu koinfekciju je znatno lošija u odnosu na sve druge i povezana je sa većom smrtnošću i rizikom

napredovanja HCV oštećenja jetre kod osoba koje su HIV pozitivne. Slično kao i za HBV, osobe koje žive sa HIV-om imaju povećanu smrtnost i brži tok progresije HCV oboljenja jetre, ali kakav je uticaj HCV, i da li ga ima, na HIV infekciju još nije utvrđeno. Velika opservacijska kohortna studija o toksičnosti specifičnih ART režima nije pokazala znatne razlike, mada se uvijek mora voditi računa o interakcijama. Tako npr. ribavirin ima važne farmakološke interakcije sa ABC, AZT, ATV, d4t i ddl koji povećavaju toksičnost ako se koriste istovremeno. Mnoge druge studije su pokazale da je održivi virusološki odgovor na HCV terapiju znatno niži ako je osoba koinficirana virusom HIV nego ako se radi o monoinfekciji HCV-om.

#### Procjena stanja

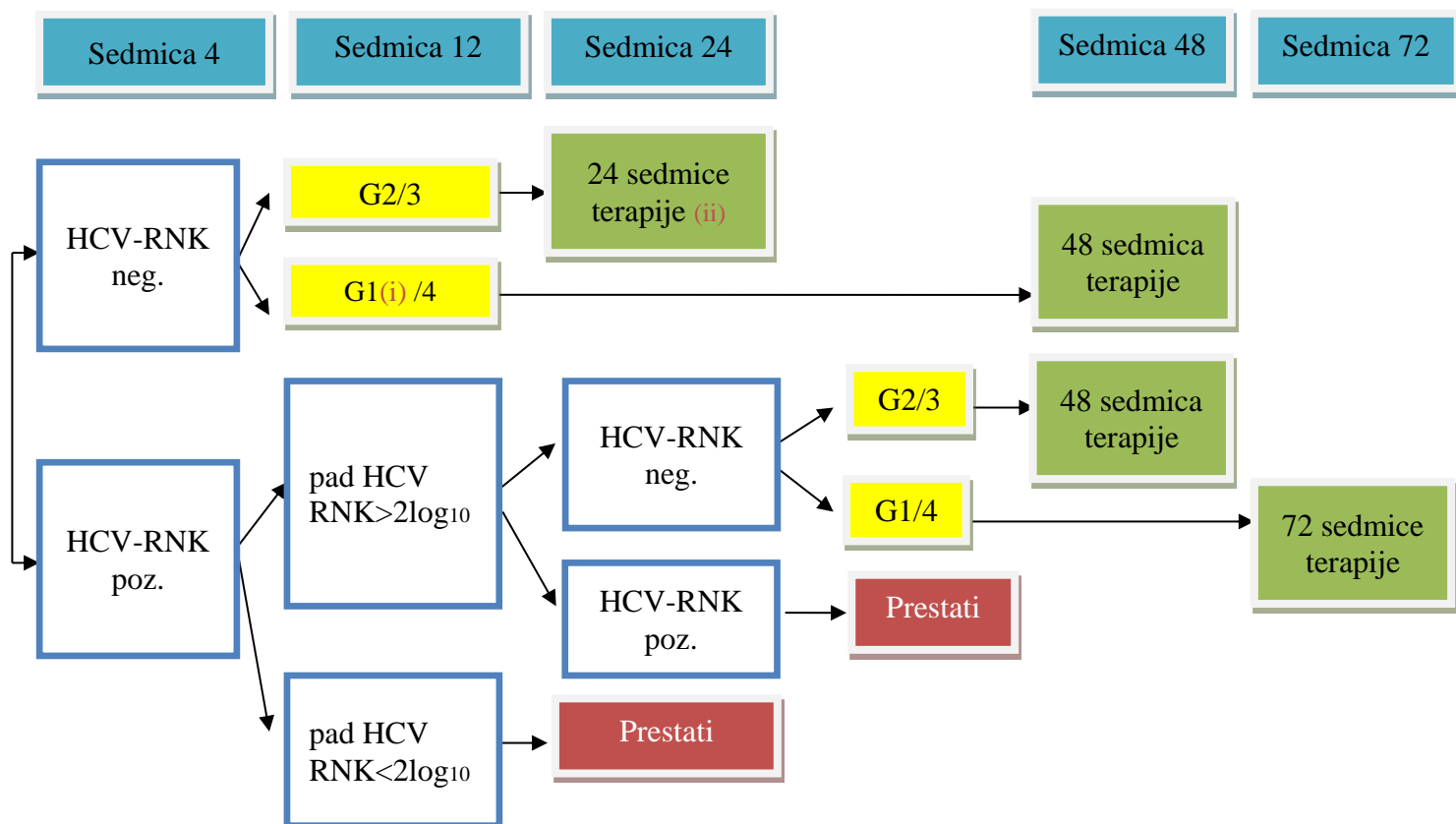
Svim osobama koje žive sa HIV-om treba napraviti test na prisustvo HCV-a. Ako je test negativan, treba ga ponavljati barem jednom godišnje. Osobama koje su seropozitivne na HCV treba obavezno uraditi HCV RNA kvalitativno i kvantitativno da bi se utvrdilo postojanje akutne infekcije.

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

#### Liječenje HCV/HIV koinfekcije

Sve vodilje preporučuju za liječenje hepatitisa C kombinovano liječenje peginterferonom (pegilirani interferon alfa 2a ili alfa 2b) i ribavirinom. Kod pacijenata koji nisu inficirani HIV-om neke studije su pokazale da kod hepatitisa C genotipa 1, ako se ovoj terapiji doda HCV NS3/4A protease inhibitor boceprevir ili telaprevir, oni signifikantno povećavaju procenat održivog virusološkog odgovora (SVR).

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



<sup>i</sup> = IJ/mL

(i) U slučaju da DAA (Direct acting antiviral combination therapy) terapija nije dostupna ili ne postoji velika šansa za izlječenje čak i sa dvojnou terapijom (povoljni IL 28B virusni, niska viremija HCV i fibroza jetre koja ne napreduje)

(ii) Napomena: Kod pacijenata sa niskom inicijalnom virusnom replikacijom <600.000 iJ/mL minimalnim stepenom fibroze jetre

Prema preporukama vodiča EASL iz 2015.g., u 2015. godini i ubuduće, pacijenti bez ili sa istorijom prethodne terapije koji imaju kompenzovanu i dekompenzovanu bolest jetre imaće koristi od širokog izbora kombinacija lijekova. Indikacije će zavisiti od HCV genotipa/podtipa, ozbiljnosti bolesti jetre, i/ili rezultata prethodne terapije. Uprkos cijenama ovih opcija, režimi koji ne sadrže IFN su najbolje opcije koje su dostupne, i to zbog njihove virološke efikasnosti, jednostavnosti upotrebe i podnošljivosti. Indikacije su iste za HCV monoinficirane i HIV koinficirane pacijente. Međutim, izmjene po pitanju liječenja ili prilagođavanja doze mogu biti potrebne za pacijente koinficirane HIV-om zbog interakcija lijek–lijeak.

**Tabela 2: Interakcije lijek–lijeak između HCV DAA i HIV antiretroviralna**

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

SIM, simeprevir; DCV, daklatasvir; SOF, sofosbuvir; SOF/LDV, sofosbuvir plus ledipasvir; 3D, ritonavirirom ojačani paritaprevir, plus ombitasvir i dasabuvir.

\* Poznato ili očekivano povećanje koncentracije tenofovira sa ojačanim režimima te sa efavirenzom i rilpivirinom.

*Legenda boja.* Zeleno: Ne očekuje se klinički signifikantna interakcija. Boja ćilibara: Potencijalna interakcija koja može zahtijevati prilagođavanje doze, promijenjeno tempiranje primjene ili dodatni nadzor. Crveno: Ove lijekove ne treba zajedno primjenjivati.



U zavisnosti od funkcije jetre, doze nekih lijekova je možda potrebno promijeniti. Potrebno je pogledati uputstvo o lijeku za pojedinačne lijekove kako bismo saznali doziranje.

• *Simbol* (zeleno, boja ćilibara, crveno) korišten za rangiranje kliničkog značaja interakcije lijeka je baziran na [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) (University of Liverpool).

- Upotreba režima zasnovanih na cobicistatu, efavirenza, etravirina, nevirapina, ritonavira te bilo kojeg inhibitora HIV proteaze, ojačanog ritonavikom ili ne, nije preporučljiva za pacijente inficirane HIV-om koji primaju simeprevir.
- Dnevna doza daklatsvira se treba prilagoditi na 30 mg dnevno za pacijente inficirane HIV-om koji primaju atazanavir/ritonavir i na 90 mg dnevno za one koji primaju efavirenz.
- Nije prijavljena nijedna interakcija lijek–lijek između sofosbuvira i ARV lijekova.
- Fiksna kombinacija sofosbuvira i ledipasvira se može koristiti sa svim antiretroviralima. Međutim, ovaj režim se ne treba koristiti sa kombinacijom tenofovira/emtricitabina sa atazanavirom/ritonavikom, darunavirom/ritonavikom, lopinavirom/ritonavikom ili elvitegravikom/cobicistatom kad je god moguće, ili se pak treba oprezno koristiti i uz česti renalni nadzor.
- Kombinacija ritonavikom ojačanog paritaprevira, ombitasvira i dasabuvira se ne treba koristiti sa efavirenzom, etravirinom ili nevirapinom, dok se rilpivirin treba oprezno koristiti uz ponavljani EKG nadzor. Atazanavir i darunavir se trebaju uzimati bez ritonavira, a ostali inhibitori proteaze su kontraindicirani sa ovom kombinacijom. Elvitegravir/cobicistat ne treba koristiti sa ovim režimom zbog efekta dodatnog pojačavanja.

**Tabela 3: Preporuke za liječenje pacijenata monoinficiranih HCV-om ili sa HCV/HIV koinfekcijom koji imaju hronični hepatitis C bez ciroze, uključujući pacijente bez istorije o prethodnoj terapiji i pacijente kojima je liječenje bazirano na PegIFN- $\alpha$  i ribavirinu (RBV) bilo bezuspješno**

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

**Tabela 4: Preporuke za liječenje pacijenata monoinficiranih HCV-om ili sa HCV/HIV koinfekcijom koji imaju hronični hepatitis C sa kompenzovanom cirozom (Child-Pugh A), uključujući pacijente bez prethodne izloženosti terapiji i pacijente kojima je liječenje bazirano na PegIFN- $\alpha$  i ribavirinu (RBV) bilo bezuspješno**

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

**Tabela 5: Preporuke liječenja za ponovno liječenje HCV monoinficiranih ili HCV/HIV koinficiranih pacijenata sa hroničnim hepatitisom C koji nisu uspjeli postići SVR prethodnom antiviralnom terapijom koja je sadržavala jedan ili nekoliko DAA RBV: ribavirin**

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

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

Za većinu HIV/HCV koinficiranih pacijenata, uključujući i one sa cirozom koristi ART-a prevazilaze zabrinutost zbog oštećenja jetre izazvanog lijekovima, te bi uvođenje ART-a trebalo razmotriti kod svih HIV/HCV koinficiranih bez obzira na broj CD4. Mogu se, istina, liječiti istovremeno oba oboljenja, ali se to ne preporučuje zbog veće količine lijekova te time slabije adherencije, povećane hepatotoksičnosti te jače interakcije lijekova. Klinički eksperimenti kod oboljelih sa HCV/HIV koinfekcijom u kojima se koristio pegilirani interferon alfa 2a ili alfa 2b skupa sa ribavirinom u toku 48 sedmica pokazali su zadovoljavajući virusološki odgovor, koji je ovisio o genotipu virusa.

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

DHHS vodič iz 2012. preporučuje sljedeće:

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

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

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

**Tabela 6: Trenutno odobreni lijekovi za liječenje hronične HCV infekcije u BiH**

<i>Proizvod</i>	<i>Predstavljanje</i>	<i>Doziranje</i>
PegIFN- $\alpha$ 2a	Rastvor za injekciju koji sadrži 180, 135 ili 90 $\mu\text{g}$ PegIFN- $\alpha$ 2a	Jednom sedmično subkutanom injekcijom od 180 $\mu\text{g}$ (ili manje ako je potrebno smanjenje doze)
PegIFN- $\alpha$ 2b	Rastvor za injekciju koji sadrži 50 $\mu\text{g}$ po 0,5 mL PegIFN- $\alpha$ 2a	Jednom sedmično subkutanom injekcijom od 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (ili manje ako je potrebno smanjenje doze)
Ribavirin	Kapsule koje sadrže po 200 mg ribavirina	Dvije kapsule ujutru i tri kapsule naveče ako je tjelesna težina $<75$ kg <i>ili</i> Tri kapsule ujutru i tri kapsule naveče

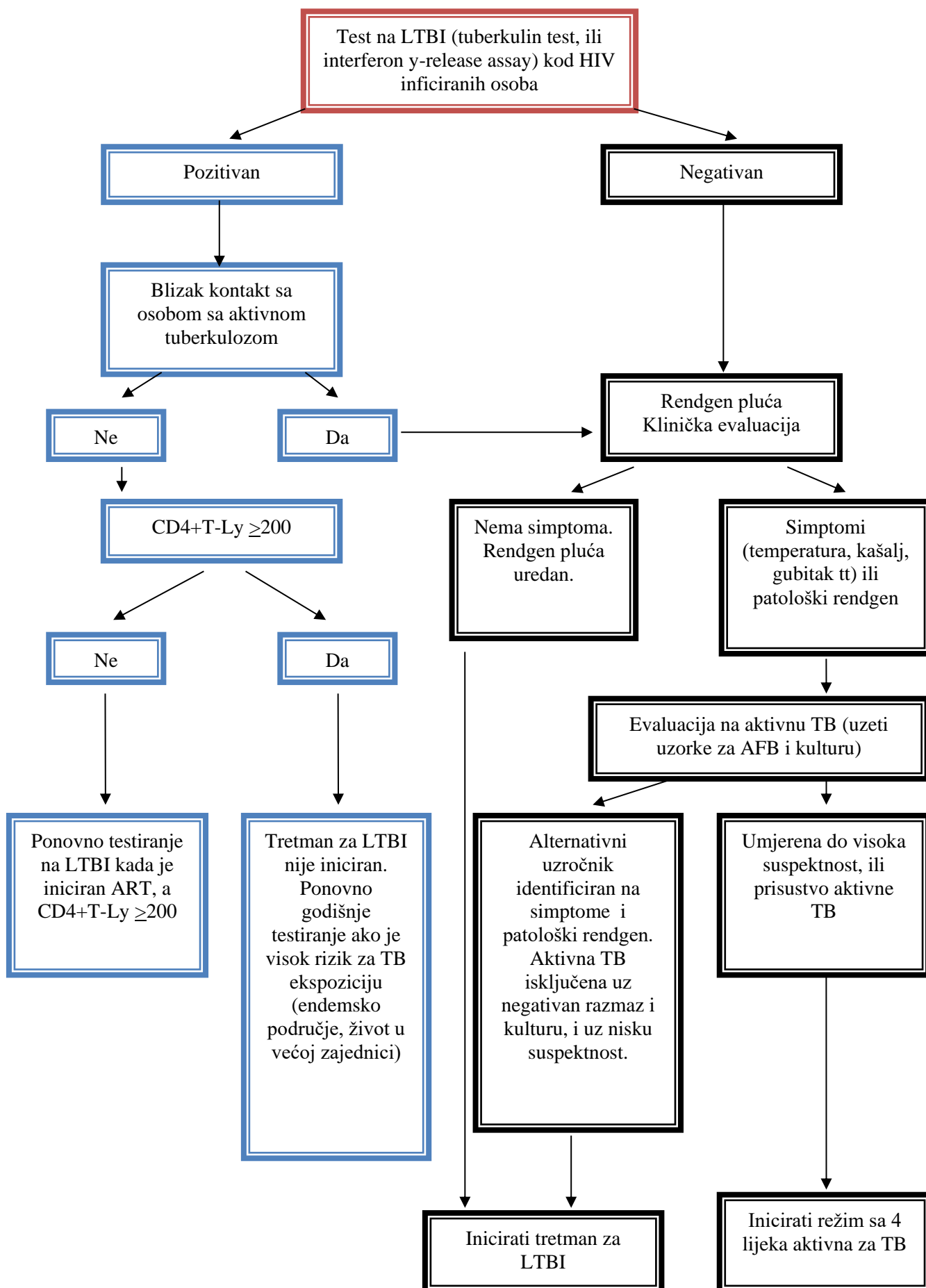
## Liječenje akutnog hepatitisa C

Većina pacijenata sa akutnim hepatitisom C je asimptomatična, ali visoka stopa hroničnosti se očekuje bez liječenja (50–90%). Pacijenti sa akutnim hepatitisom C se trebaju razmotriti za antiviralnu terapiju kako bi se spriječila progresija u hronični hepatitis C. Visoke SVR stope (>90%) su prijavljene sa monoterapijom PegIFN- $\alpha$ , bez obzira na HCV genotip. Niže SVR stope su prijavljene s ovim režimom za pacijente sa HIV koinfekcijom. Terapija kombinacijom sa ribavirinom ne povećava stope SVR kod HCV monoinficiranih pacijenata, ali se razmatrala tokom liječenja za pacijente sa sporim odgovorom, HIV koinfekcijom i ostalim negativnim predskazateljima odgovora na liječenje.

## 7.2. Tuberkuloza i HIV

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

**ŠEMA ZA DIJAGNOSTICIRANJE TUBERKULOZE**





WHO je proklamovao strategiju "Tri 'I' " za kontrolu TB:

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

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

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

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

Preporuke su da se liječenje HIV infekcije odloži ako je to ikako moguće za 2–8 sedmica od početka liječenja TB. Neki autori vrijeme odlaganja određuju u odnosu na broj CD4 ćelija/mm<sup>3</sup>. Odlaganje je poželjno jer u prvom redu smanjuje rizik nastanka IRIS-a, a sa druge strane olakšava liječenje i adherenciju oboljelog, izbjegava interakcije ARV lijekova i antituberkulotika te izbjegava pojačanu toksičnost lijekova, uključujući hepatotoksičnost i neuropatije koje karakterišu obje grupe.

#### Procjena stanja

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

Restitucija imunog sistema usljed ARV terapije može izmijeniti sliku, tj. može biti praćena konverzijom iz negativnog u pozitivni tuberkulinski kožni test, a isto tako i ako se radi o IGRA-i. Preporučuje se da se nakon procjene stepena oporavka imunog sistema pod ART-om ponovi test (TKT ili IGRA, ako su prethodno bili negativni). Najlakši način provjere ovog oporavka je praćenje broja CD4 ćelija i kada broj CD4 ćelija poraste iznad 200/mm<sup>3</sup>, treba ponoviti test ako je prethodno bio negativan.

#### Moguće opcije

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

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

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

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

CD4 50–200/ $\text{mm}^3$ : Započinju ART nakon 2–4 sedmice.

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

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

Ili po shemi EACS smjernica ver. 6.1 od novembra 2012:

**Tabela 7: Vrijeme početka liječenja u odnosu na broj CD4 ćelija**

Broj CD4/ $\mu\text{L}$	Kada započeti ART
$<100$	Što ranije, a idealno unutar 2 sedmice <sup>(i)</sup>
100–350	Što ranije, ali je moguće sačekati da se završe prva dva mjeseca ATL, posebno ako postoje poteškoće sa interakcijama lijekova, adherencije i toksičnosti
$>350$	Po odluci ordinirajućeg ljekara

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

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

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

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

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

Istovremena primjena PI i Rifamina se ne preporučuje.

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

Efavirenz je preferirani NNRTI kod pacijenata koji započinju sa ART-om dok su na antituberkuloznom liječenju.

Preferirani režim ART kod ART naivnih pacijenata je:

### **TDF/FTC/EFV**

Doza EFV se može prilagoditi, ako je to potrebno.

Alternativni režim:

### **TDF/FTC/PI/r**

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

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

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

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

Na šta treba obratiti pažnju?

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

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

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

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

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

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

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

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

## LITERATURA

1. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013. These guidelines will be updated in 2015.
2. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection: World Health Organization; March 2015.  
<http://www.who.int/topics/hepatitis/en/>
3. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection: World Health Organization; April 2015.  
<http://www.who.int/topics/hepatitis/en/>
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015.  
<http://www.easl.eu/>
5. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection [Journal of Hepatology 2012; 57: 167-185].  
<http://www.easl.eu/>
6. Archin N. M. et al.: Immediate antiviral therapy appears to restrict resting CD4+ cell HIV-1 infection without accelerating the decay of latent infection, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, USA. 2012;109(24):9523-8. PMID:22645358.
7. Barré-Sinoussi Françoise & Deeks Steven, *Towards an HIV Cure*, *Nature*, July 18, 2012, pp. 293–294.
8. DHHS Panel. Guidelines for Use Antiretrovirus Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescent. January 29, 2008.
9. Guidelines for the Use of Antiretrovirus Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, Aidsinfo, Clinical Guidelines Portal (last updated 27.3.2012), 2012.  
<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv-guidelines/0/>
10. Bacchus C. et al. (VISCONTI and ALT ANRS study groups): Distribution of the HIV reservoir in patients spontaneously controlling HIV infection after treatment interruption. XIX International AIDS Conference (AIDS 2012). Washington, DC, July 22-27, 2012. Abstract THAA0103
11. The International AIDS Society Scientific Working Group on HIV Cure. *Towards an HIV cure: A Global Scientific Strategy*, *Nature Reviews Immunology*. 20 July 2012. pp. 1–8 (doi: 10.1038/nri.3262)  
<http://www.nature.com/nri/index.html>
12. The International AIDS Society Scientific Working Group on HIV Cure, *Towards an HIV Cure: A Global Scientific Strategy, Full Recommendations Report*”, July 19, 2012.  
<http://www.iasociety.org>

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

---

TABELA 1: INTERAKCIJE IZMEĐU ANTIRETROVIRUSNIH LIJEKOVA

		INHIBITORI PROTEAZE										NNRTI					NRTI						OST.			
		ATV	Cobi	DRV	FPV	IDL	LPV	NFV	RTV	SQV	TPV	DLV	EFV	ETV	NVP	RPV	ABC	ddI	FTC	3TC	d4T	TDF	ZDV	DTG	EVG/Co	
PI	Atazanavir	■	◆	◆	■	●	■	■	■	●	■	■	■	●	●	■	◆	■	◆	◆	◆	■	◆	◆	●	
	Cobicistat	◆	■	◆	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	●
	Darunavir	◆	◆	■	■	■	●	■	■	●	■	■	■	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆	●
	Fosamprenavir	■	●	■	■	◆	■	◆	■	■	●	■	■	●	■	■	◆	◆	◆	◆	◇	◆	◆	■	◆	●
	Indinavir	●	●	■	◆	■	■	■	■	■	■	■	■	●	■	■	◆	■	◆	◆	◆	■	◆	■	◆	●
	Lopinavir	■	●	●	■	■	■	■	■	●	●	■	■	◆	■	◆	■	■	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆	●
	Nelfinavir	■	●	■	◆	■	■	■	■	■	■	■	■	●	■	■	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	●
	Ritonavir	■	●	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	◆	■	◇	■	◆	◆	◆	■	◆	■	◆	●
	Sakvinavir	●	●	●	■	■	●	■	■	■	●	■	■	◆	■	■	◇	■	◆	◆	◇	■	◆	■	◆	●
	Tipranavir	■	●	■	●	■	●	■	■	●	■	■	■	◆	●	■	■	■	■	◆	◆	◆	■	■	■	●
NNRTI	Delavirdin	■	●	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	●	■	■	◇	■	◆	◇	◇	◇	◆	◆	●	
	Efavirenz	■	●	■	■	■	■	■	■	◆	■	■	■	●	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆	●
	Etravirin	●	●	◆	●	●	◆	●	■	◆	●	●	●	■	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆	●
	Nevirapin	●	●	◆	■	■	■	■	◆	■	◆	■	■	●	■	■	◇	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆	●
	Rilpivirin	■	◆	◆	■	■	◆	■	■	■	■	■	■	■	■	■	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	●
NRTI	Abakavir	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆	◇	◇	■	◇	◆	◆	◇	◆	■	■	◇	■	◇	■	◆	◆	◆	●
	Didanozin	■	◆	■	◆	■	■	■	■	■	■	■	◆	◆	◆	■	■	■	◇	■	●	■	◆	◆	◆	●
	Emtricitabin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◇	◇	■	●	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Lamivudin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◇	◆	◆	◆	◆	■	■	●	■	◆	■	◆	◆	◆	●
	Stavudin	◆	◆	◆	◇	◆	◆	◆	◆	◇	◆	◇	◆	◆	◆	◆	◇	●	◆	◆	■	■	◆	◆	◆	●
	Tenofovir	■	◆	■	◆	■	■	◆	■	■	◆	◇	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆	●
	Zidovudin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	●	◇	■	◆	◆	●
OST.	◆	◆	◆	■	■	◆	◆	■	■	■	◆	■	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆	●	





TABELA 2: INTERAKCIJE INHIBITORA PROTEAZE SA DRUGIM LIJEKOVIMA

	ATV	Cobi	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	RTV	SOV	TPV
<b>ANALGETICI</b>										
Alfentanil	■	■	■	■	■	■	■	■	●	■
Aspirin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Buprenorfin	■	■	■	◆	■	◆	◆	■	■	■
Kodein	■	■	■	■	■	■	◆	■	■	■
Diklofenak	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fentanil	■	■	■	■	■	■	■	■	●	■
Ibuprofen	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Metadon	■	■	■	■	■	■	■	■	●	■
Morfin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Naproksen	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Nimesulid	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Paracetamol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Petidin	■	■	■	■	●	■	■	■	■	■
Piroksikam	◆	◆	◆	◆	●	◆	◆	●	◆	◆
Tramadol	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<b>ANTIARITMICI</b>										
Amiodaron	■	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Lidokain	■	■	●	■	■	■	■	■	●	■
Meksiletin	■	■	■	■	■	■	◆	■	■	■
Propafenon	●	■	■	●	●	■	■	●	●	●
Kvinidin	●	●	●	●	●	■	●	●	●	●
<b>ANTIBIOTICI</b>										
Amikacin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Amoksicilin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Azitromicin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ciprofloksacin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

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

Klaritromicin	■	■	■	◆	◆	■	◆	■	●	■
Klavulanska kiselina	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Klindamicin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Doksiciklin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ertapenem	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Eritromicin	■	■	■	■	■	■	◆	■	●	■
Etambutol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Isoniazid	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Meropenem	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Metronidazol	◆	◆	■	■	◆	■	◆	■	◆	■
Moksifloksacin	■	◆	◆	◆	◆	■	■	◆	●	■
Ofloksacin	■	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	●	◆
Penicilin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pirazinamid	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Rifabutin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rifampicin	●	●	●	●	●	●	●	■	●	●
Streptomycin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	ATV	Cobi	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV	TPV
Tetraciklin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Trimetoprim/sulfametoksazol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
<b>ANTIKONVULZIVI</b>										
Karbamazepin	■	●	■	■	■	■	●	■	■	■
Klonazepam	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gabapentin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Lamotrigin	■	◆	■	■	■	■	◆	■	■	■
Levetiracetam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Oksakarbazepin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Fenobarbiton	■	●	●	■	■	■	●	■	■	■
Fenitoin	■	●	●	■	■	■	■	■	■	■
Topiramat	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆

Valproat	■	◆	■	■	■	■	■	■	■	■
<b>ANTIDEPRESIVI</b>										
Amitriptilin	■	■	■	■	■	■	◆	■	●	■
Klomipramin	■	■	■	■	■	■	■	■	●	■
Dezipramin	■	■	■	■	■	■	◆	■	■	■
Doksepin	■	■	■	■	■	■	■	■	●	■
Fluoksetin	■	■	■	■	■	■	◆	■	■	■
Litijum	■	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	●	◆
Maprotilin	■	■	■	■	■	■	◆	■	■	■
Nortriptilin	■	■	■	■	■	■	◆	■	●	■
Paroksetin	■	■	■	■	■	■	◆	■	■	■
Sertralin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Trazodon	■	■	■	■	■	■	■	■	●	■
Venlafaksin	■	■	■	■	■	■	◆	■	■	■
<b>ANTIDIJABETICI</b>										
Glibenklamid	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gliklazid	■	◆	■	■	■	■	■	■	■	■
Glipizid	■	◆	■	■	■	■	■	■	■	■
Insulin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Metformin	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
<b>FUNGICIDI</b>										
Amfotericin B	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Flukonazol	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Itrakonazol	■	■	■	■	■	■	◆	■	◆	■
Mikonazol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Terbinafin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Vorikonazol	■	■	■	■	■	■	■	●	■	■
<b>ANTIISTAMINICI</b>										
Cetirizin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Loratadin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Prometazin	■	■	■	■	■	■	◆	■	■	■
Terfenadin	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

<b>ANTITROMBOTICI</b>										
	ATV	Cobi	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV	TPV
Acenokumarol	■	◆	■	■	■	■	■	■	■	■
Klopidogrel	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dabigatran	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rivaroksaban	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Varfarin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<b>ANTIPSIHOTICI/NEUROLEPTICI</b>										
Hlorpromazin	■	■	■	■	■	■	◆	■	●	■
Klozapin	■	■	■	■	●	■	■	■	●	■
Haloperidol	■	■	■	■	■	■	■	■	●	■
Olanzapin	■	◆	■	■	■	■	■	■	■	■
Risperidon	■	■	■	■	■	■	◆	■	■	■
Sulpirid	■	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	●	◆
<b>ANTIVIROTICI</b>										
Aciklovir	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆
Adefovir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Amantadin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Boceprevir	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Cidofovir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Entekavir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fanciklovir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Foskarnet	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ganciklovir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Oseltamivir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ribavirin	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Telaprevir	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rimantadin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Valaciklovir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

Zanamivir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
<b>ANKSIOLITICI, HIPNOTICI, SEDATIVI</b>										
Alprazolam	■	■	■	■	●	■	■	■	■	■
Diazepam	■	■	■	■	●	■	■	■	■	■
Lorazepam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Midazolam tablete	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Midazolam ampule	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Triazolam	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zolpidem	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<b>BETA BLOKATORI</b>										
Atenolol	■	◆	◆	◆	◆	■	◆	■	■	◆
Bisoprolol	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Karvedilol	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Metoprolol	■	■	■	■	■	■	◆	■	■	●
Propranolol	■	■	■	■	■	■	◆	■	■	■
<b>BRONHODILATATORI</b>										
Montelukast	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Salbutamol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Salmeterol	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	ATV	Cobi	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV	TPV
Teofilin	■	◆	■	■	■	■	■	■	■	■
<b>BLOKATORI KALCIJUMOVIH KANALA</b>										
Amplodipin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Diltiazem	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Felodipin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nifedipin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nizoldipin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Verapamil	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<b>AGENSI ZA LIJEČENJE GASTROINTESTINALNIH POREMEĆAJA</b>										

Antacidi	■	■	◇	◆	□	◆	◆	+	◇	■
Esomeprazol	●	■	◆	◆	□	◆	●	◆	■	■
Famotidin	■	■	◆	■	■	◆	■	◆	◇	◆
Lanzoprazol	●	■	◆	◆	■	◆	■	◆	■	■
Loperamid	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Mesalazin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Omeprazol	●	■	◆	◆	■	◆	●	◆	■	■
Pantoprazol	●	■	◆	◆	■	◆	■	◆	■	■
Ranitidin	■	■	◆	■	■	◆	■	◆	◆	◆
<b>BILJNI PREPARATI, VITAMINI, SUPLEMENTI</b>										
Cijanokobalamin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ehinacea	■	◆	◆	◆	■	◆	■	◆	◆	◆
Folna kiselina	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Bijeli luk	■	■	■	■	■	■	■	■	●	■
Ginko biloba	■	◆	◆	■	■	◆	■	◆	■	◆
Sok od grejpfruta	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Kantarion	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Valeriana	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Vitamin E	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
<b>LJEKOVİ SA DEJSTVOM NA KARDIOVASKULARNI SISTEM</b>										
Amilorid	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Bosentan	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Doksazosin	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Enalapril	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Furosemid	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Indapamid	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Lacidipin	□	□	□	□	□	■	□	□	□	□
Lerkanidipin	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Lizinopril	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Losartan	□	◇	□	□	□	□	□	□	□	□
Kvinapril	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Ramipril	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇

Sildenafil	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Valsartan	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
	<b>ATV</b>	<b>Cobi</b>	<b>DRV</b>	<b>FPV</b>	<b>IDV</b>	<b>LPV</b>	<b>NFV</b>	<b>RTV</b>	<b>SQV</b>	<b>TPV</b>
<b>IMUNOMODULATORI</b>										
Interferon alfa	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Interleukin 2	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Peginterferon alfa 2-a	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
<b>HIPOLIPEMICI</b>										
Atorvastatin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Fenofibrat	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Omega-3 masne kiseline	◆	◇	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Gemfibrozil	■	◇	■	■	■	■	■	■	■	■
Lovastatin	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Pravastatin	◆	■	■	◆	■	◆	■	◆	■	■
Rosuvastatin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Simvastatin	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>KORTIKOSTEROIDI</b>										
Beklometazon	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Budesonid	■	■	■	■	□	■	□	■	■	■
Deksametazon	■	■	■	■	■	■	□	■	■	□
Fludrokortizon	□	■	□	□	□	□	□	□	□	□
Flutikazon	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Hidrokortizon tablete	□	■	□	□	□	□	□	□	□	□
Hidrokortizon mast/krema	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Prednizolon	□	□	□	□	■	■	■	■	□	□
Testosteron	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Triamcinolon	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<b>OSTALI</b>										
Alendronska kiselina	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alopurinol	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇

Biperiden	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Kalcijum	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Kolhicin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ibandronska kiselina	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Kalijum	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Tamsulozin	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□

## INDEKS SIMBOLA

●/○ – lijekove ne bi trebalo aplicirati istovremeno

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

◆/◇ – nema klinički značajne interakcije

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

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

### Napomena

Za dodatne informacije o interakcijama među ostalim lijekovima i detalje o farmakokinetičkim interakcijama i prilagođavanjima doza posjetiti [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) (Univerzitet Liverpool).



TABELA 3: INTERAKCIJE NRTI SA DRUGIM LIJEKOVIMA

	ABC	dI	FTC	3TC	d4T	TDF	ZDV
<b>ANALGETICI</b>							
Alfentanil	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Aspirin	◇	◇	◇	◇	◇	□	◇
Buprenorfin	□	◆	◇	◆	◇	◆	◆
Kodein	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Diklofenak	◇	◇	◇	◇	◇	□	◇
Fentanil	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Ibuprofen	◇	◇	◇	◇	◇	■	■
Metadon	■	■	◇	◆	■	◆	■
Morfin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Naproksen	◇	◇	◇	◇	◇	□	□
Nimesulid	◇	◇	◇	◇	◇	□	◇
Paracetamol	◇	◆	◇	◇	◇	◇	◆
Petidin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Piroksikam	◇	◇	◇	◇	◇	□	◇
Tramadol	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
<b>ANTIARITMICI</b>							
Amiodaron	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Lidokain	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Meksiletin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Propafenon	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Kvinidin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
<b>ANTIBIOTICI</b>							
Amikacin	◇	■	■	■	■	■	◇
Amoksisilin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Azitromicin	◇	◆	◇	◇	◇	◇	◆
Ciprofloksacin	◇	◆	◇	◇	◇	◇	◇
Klaritromicin	◇	◇	◇	◇	◆	◇	■
Klavulanska kiselina	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Klindamicin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Doksiciklin	◇	■	◇	◇	◇	◇	◇
Ertapenem	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Eritromicin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Etambutol	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Isoniazid	◇	◆	◇	◇	■	◇	◇
Meropenem	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Metronidazol	□	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Moksifloksacin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Ofloksacin	◇	◇	□	□	◇	◇	◇
Penicilin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Pirazinamid	◇	□	◇	◇	◇	◇	◇
Rifabutin	◇	◆	◇	◇	◆	◇	◆
Rifampicin	■	◇	◇	◆	◇	◆	■
Streptomycin	◇	◇	◇	◇	◇	■	◇

Tetraciklin	◇	■	◇	◇	◇	◇	◇
Trimetoprim/sulfametoksazol	◇	◆	□	■	■	◇	■
<b>ANTIKONVULZIVI</b>							
Karbamazepin	□	◇	◇	◇	◇	◇	□
Klonazepam	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Gabapentin	◇	■	◇	◇	◇	◇	◇
Lamotrigin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Levetiracetam	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Oksakarbazepin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Fenobarbiton	■	◇	◇	◇	◇	◇	□
Fenitoin	■	◇	◇	◇	◇	◇	■
Topiramet	◇	◇	◇	◇	◇	■	◇
Valproat	□	◇	◇	◇	◇	◇	■
<b>ANTIDEPRESIVI</b>							
Amitriptilin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Klomipramin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Dezipramin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Doksepin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Fluoksetin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Litijum	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Maprotilin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Nortriptilin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Paroksetin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Sertralin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Trazodon	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Venlafaksin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
<b>ANTIDIJABETICI</b>							
Glibenklamid	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Gliklazid	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Glipizid	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Insulin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Metformin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
<b>FUNGICIDI</b>							
Amfotericin B	◇	□	□	□	□	■	■
Flukonazol	◇	◆	◇	◇	◆	◇	■
Mikonazol	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Terbinafin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Vorikonazol	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
<b>ANTIISTAMINICI</b>							
Cetirizin	◇	◇	◇	□	◇	◇	◇
Loratadin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Prometazin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Terfenadin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
<b>ANTITROMBOTICI</b>							
Acenokumarol	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Klopidogrel	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Dabigatran	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Rivaroksaban	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Varfarin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇

<b>ANTIPSIHOTICI/NEUROLEPTICI</b>							
Hlorpromazin	◇	■	◇	◇	◇	◇	■
Klozapin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	■
Haloperidol	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Olanzapin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Risperidon	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Sulpirid	◇	■	◇	◇	◇	◇	◇
<b>ANTIVIROTICI</b>							
Aciklovir	◇	◇	◇	◇	◇	■	◆
Adefovir	◇	■	■	◆	■	●	◇
Amantadin	◇	◇	■	■	◇	■	◇
Boceprevir	◇	◇	◇	◇	◇	◆	■
Cidofovir	◇	■	□	□	□	■	■
Entekavir	◇	◇	◇	◆	◇	◆	◇
Fanciklovir	◇	◇	◆	◇	◇	□	◆
Foskarnet	◇	◆	□	□	◆	■	◆
Ganciklovir	◇	■	◇	◇	◆	■	■
Oseltamivir	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Ribavirin	■	●	◇	■	■	◆	●
Telaprevir	◇	◇	◇	◇	◇	■	■
Rimantadin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Valaciklovir	◇	◇	◇	◇	◇	■	◇
Zanamivir	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
<b>ANKSIOLITICI, HIPNOTICI, SEDATIVI</b>							
Alprazolam	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Diazepam	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Lorazepam	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Midazolam tablete	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Midazolam ampule	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Triazolam	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Zolpidem	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
<b>BETA BLOKATORI</b>							
Atenolol	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Bisoprolol	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Karvedilol	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Metoprolol	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Propranolol	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
<b>BRONHODILATATORI</b>							
Montelukast	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Salbutamol	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Salmeterol	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Teofilin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
<b>BLOKATORI KALCIJUMOVIH KANALA</b>							
Amplodipin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Diltiazem	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Felodipin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Nifedipin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Verapamil	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇

<b>BILJNI PREPARATI, VITAMINI, SUPLEMENTI</b>							
Cijanokobalamin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Ehinacea	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Folna kiselina	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Bijeli luk	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Ginko biloba	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Sok od grejpfruta	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Kantarion	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Valeriana	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Vitamin E	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
<b>LIJEKOVI SA DEJSTVOM NA KARDIOVASKULARNI SISTEM</b>							
Amilorid	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Bosentan	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Doksazosin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Enalapril	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Furosemid	◇	◇	◇	◇	◇	□	◇
Indapamid	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Lacidipin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Lerkanidipin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Lizinopril	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Losartan	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Kvinapril	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Ramipril	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Sildenafil	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Valsartan	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
<b>IMUNOMODULATORI</b>							
Interferon alfa	□	□	□	■	■	□	■
Interleukin 2	◇	◇	◇	◇	◇	■	□
Peginterferon alfa 2-a	■	■	■	■	■	■	●
<b>HIPOLIPEMICI</b>							
Atorvastatin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Fenofibrat	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Omega-3 masne kiseline	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Gemfibrozil	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Lovastatin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Pravastatin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Rosuvastatin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Simvastatin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
<b>KORTIKOSTEROIDI</b>							
Beklometazon	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Budesonid	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Deksametazon	◇	■	◇	◇	◇	◇	◇
Fludrokortizon	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Flutikazon	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Hidrokortizon tablete	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Hidrokortizon mast/krema	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Prednizolon	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Testosteron	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Triamcinolon	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇

<b>OSTALI</b>							
Alendronska kiselina	■	■	■	■	■	■	■
Alopurinol	◇	●	◇	◇	◇	◇	◇
Biperiden	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Kalcijum	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Kolhicin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Ibandronska kiselina	■	■	■	■	■	■	■
Kalijum	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Tamsulozin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
<b>AGENSI ZA LIJEČENJE GASTROINTESTINALNIH POREMEĆAJA</b>							
Antacidi	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Esomeprazol	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Famotidin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Lansoprazol	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Loperamid	◇	◆	◇	◇	◇	◇	◇
Mesalazin	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Omeprazol	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Pantoprazol	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Ranitidin	◇	◆	◇	◆	◇	◇	◆

## INDEKS SIMBOLA

- /○ – lijekove ne bi trebalo aplicirati istovremeno
- /□ – potencijalna interakcija, potreban je monitoring, izmjena doze lijekova ili vremena administracije
- ◆/◇ – nema klinički značajne interakcije
- n/a – nije primjenljivo, nije vjerovatno da se lijekovi apliciraju istovremeno

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

### Napomena

Za dodatne informacije o interakcijama među ostalim lijekovima i detalje o farmakokinetičkim interakcijama i prilagođavanjima doza posjetiti [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) (Univerzitet Liverpool).

TABELA 4: INTERAKCIJE NNRTI SA DRUGIM LIJEKOVIMA

	DLV	EFV	ETV	NVP	RPV
<b>ANALGETICI</b>					
Alfentanil	□	□	□	□	◇
Aspirin	◇	◇	◇	◇	◇
Buprenorfin	■	■	■	◇	◇
Kodein	□	□	□	□	◇
Diklofenak	□	□	□	◇	◇
Fentanil	□	□	□	■	◇
Ibuprofen	□	□	□	◇	◇
Metadon	■	■	■	■	■
Morfin	□	□	□	◇	◇
Naproksen	◇	□	□	◇	◇
Nimesulid	◇	□	□	◇	◇
Paracetamol	◇	◇	◇	◇	◆
Petidin	□	□	□	□	◇
Piroksikam	□	□	□	◇	◇
Tramadol	□	□	◇	□	◇
<b>ANTIARITMICI</b>					
Amiodaron	■	□	■	■	■
Lidokain	■	□	■	■	◇
Meksiletin	□	◇	■	◇	◇
Propafenon	■	□	■	□	◇
Kvinidin	■	□	■	□	■
<b>ANTIBIOTICI</b>					
Amikacin	◇	◇	◇	◇	◇
Amoksisilin	◇	◇	◇	◇	◇
Azitromicin	◇	◆	◆	◇	◇
Ciprofloksacin	◇	◇	◇	◇	◇
Klaritromicin	■	■	■	■	■
Klavulanska kiselina	◇	◇	◇	◇	◇
Klindamicin	◇	◇	◇	◇	◇
Dokisicklin	◇	■	■	■	◇
Ertapenem	◇	◇	◇	◇	◇
Eritromicin	□	□	□	■	■
Etambutol	◇	◇	◇	◇	◇
Izoniazid	◇	◆	◇	◇	◇
Meropenem	◇	◇	◇	◇	◇
Metronidazol	◇	◇	◇	◇	□
Moksifloksacin	◇	◇	□	◇	■
Ofloksacin	◇	◆	◇	◇	□
Penicilin	◇	◇	◇	◇	◇
Pirazinamid	◇	◇	◇	◇	◇
Rifabutin	●	■	■	■	●
Rifampicin	●	■	●	●	●
Streptomycin	◇	◇	◇	◇	◇

Tetraciklin	◇	◇	◇	◇	◇
Trimetorpin/sulfametoksazol	◆	◇	◇	◆	◇
<b>ANTIKONVULZIVI</b>					
Karbamazepin	●	■	●	■	●
Klonazepam	□	□	□	■	◇
Gabapentin	◇	◆	◇	◇	◇
Lamotrigin	◇	■	◇	◇	◇
Levetiracetam	◇	◇	◇	◇	◇
Oksakarbazepin	□	◆	□	□	●
Fenobarbiton	●	■	●	□	●
Fenitoin	●	■	●	□	●
Topiramat	◇	◇	◇	◇	◇
Valproat	◇	◆	◇	◇	◇
<b>ANTIDEPRESIVI</b>					
Amitriptilin	◇	◇	◇	◇	◇
Klomipramin	■	■	■	■	■
Dezipramin	◇	◇	◇	◇	■
Doksepin	■	◇	◇	◇	◇
Fluoksetin	■	◆	◇	◇	◇
Litijum	◇	◇	◇	◇	◇
Maprotilin	■	◆	◆	◆	◆
Nortriptilin	■	◇	◇	◇	◇
Paroksetin	■	◆	◆	◇	◇
Sertralin	■	■	■	■	◇
Trazodon	■	■	■	■	◇
Venlafaksin	■	■	■	■	◇
<b>ANTIDIJABETICI</b>					
Glibenklamid	□	□	□	□	◇
Gliklazid	□	□	□	◇	◇
Glipizid	□	□	□	◇	◇
Insulin	◇	◇	◇	◇	◇
Metformin	◇	◇	◇	◇	■
<b>FUNGICIDI</b>					
Amfotericin B	◇	◇	◇	◇	◇
Flukonazol	◆	◆	■	■	■
Mikonazol	◇	◇	□	◇	□
Terbinafin	■	■	■	■	◇
Vorikonazol	■	■	■	■	■
<b>ANTIISTAMINICI</b>					
Cetirizin	◇	◆	◇	◇	◇
Loratadin	□	◇	◇	◇	◇
Prometazin	□	◇	◇	◇	◇
Terfenadin	●	●	●	●	■
<b>ANTITROMBOTICI</b>					
Acenokumarol	□	■	□	□	◇
Klopidogrel	□	□	■	□	◇
Dabigatran	□	◇	□	◇	■
Rivaroksaban	●	■	■	■	◇
Varfarin	■	■	■	■	◇

<b>ANTIPSIHOTICI/NEUROLEPTICI</b>					
Hlorpromazin	□	◇	◇	◇	■
Klozapin	□	□	□	□	◇
Haloperidol	□	□	□	□	■
Olanzapin	◇	□	◇	◇	◇
Risperidon	□	□	□	□	◇
Sulpirid	◇	◇	◇	◇	◇
<b>ANTIVIROTICI</b>					
Aciklovir	◇	◇	◇	◇	◇
Adefovir	■	◆	◇	◆	◇
Amantadin	◇	◇	◇	◇	◇
Boceprevir	□	■	□	□	◇
Cidofovir	◇	◇	◇	◇	◇
Entekavir	◇	◇	◇	◇	◇
Fanciklovir	◇	◇	◇	◇	◇
Foskarnet	◇	◇	◇	◇	◇
Ganciklovir	◇	◇	◇	◇	◇
Oseltamivir	◇	◇	◇	◇	◇
Ribavirin	◇	◇	◆	◇	◆
Telaprevir	□	■	◆	□	◆
Rimantadin	◇	◇	◇	◇	◇
Valaciklovir	◇	◇	◇	◇	◇
Zanamivir	◇	◇	◇	◇	◇
<b>ANKSIOLITICI, HIPNOTICI, SEDATIVI</b>					
Alprazolam	●	□	□	□	◇
Diazepam	□	□	■	□	◇
Lorazepam	◆	◆	◆	◆	◆
Midazolam tablete	●	●	□	□	◇
Midazolam ampule	●	●	□	□	◇
Triazolam	●	●	□	□	◇
Zolpidem	□	□	□	□	◇
<b>BETA BLOKATORI</b>					
Atenolol	◇	◇	◇	◇	◇
Bisoprolol	□	□	□	□	◇
Karvedilol	□	□	□	◇	◇
Metoprolol	□	◇	◇	◇	◇
Propranolol	□	◇	◇	◇	◇
<b>BRONHODILATATORI</b>					
Montelukast	□	□	□	□	◇
Salbutamol	◇	◇	◇	◇	◇
Salmeterol	■	■	■	■	◇
Teofilin	◇	◇	◇	◇	◇
<b>BLOKATORI KALCIJUMOVIH KANALA</b>					
Amlodipin	■	□	□	□	◇
Diltiazem	■	■	□	■	□
Felodipin	■	■	□	□	◇
Nifedipin	■	■	□	■	◇
Verapamil	■	■	□	■	□
<b>AGENSI ZA LIJEČENJE GASTROINTESTINALNIH POREMEĆAJA</b>					



Antacidi	■	◆	◇	◆	■
Esomeprazol	■	◆	◆	◇	●
Famotidin	■	◆	◆	◇	■
Lanzoprazol	■	◆	◆	◇	●
Loperamid	■	◇	◇	◇	◇
Mesalazin	◇	◇	◇	◇	◇
Omeprazol	■	◆	◆	◇	●
Pantoprazol	■	◆	◆	◇	●
Ranitidin	■	◆	◆	◇	■
<b>LIJEKOVI SA DEJSTVOM NA KARDIOVASKULARNI SISTEM</b>					
Amilorid	◇	◇	◇	◇	◇
Bosentan	□	□	□	■	□
Doksazosin	□	□	□	□	◇
Enalapril	◇	◇	◇	◇	◇
Furosemid	◇	◇	◇	◇	◇
Indapamid	□	□	□	□	◇
Lacidipin	□	□	□	□	◇
Lerkanidipin	■	■	■	■	◇
Lizinopril	◇	◇	◇	◇	◇
Losartan	□	□	□	◇	◇
Kvinapril	◇	◇	◇	◇	◇
Ramipril	◇	◇	◇	◇	◇
Sildenafil	■	■	■	■	◆
Valsartan	◇	◇	◇	◇	◇
<b>IMUNOMODULATORI</b>					
Interferon alfa	◇	◇	◇	◇	◇
Interleukin 2	◇	◇	◇	◇	◇
Peginterferon alfa 2-a	◇	◇	◇	◇	◇
<b>HIPOLIPEMICI</b>					
Atorvastatin	■	■	■	□	◆
Fenofibrat	◇	◇	◇	◇	◇
Omega-3 masne kiseline	◆	◆	◆	◆	◆
Gemfibrozil	◇	◇	◇	◇	◇
Lovastatin	●	□	■	□	◇
Pravastatin	◆	■	■	■	◇
Rosuvastatin	◆	◆	◆	◆	◇
Simvastatin	●	■	■	□	◇
<b>KORTIKOSTEROIDI</b>					
Beklometazon	◇	◇	◇	◇	◇
Budesonid	□	□	□	□	◇
Deksametazon	■	□	■	□	●
Fludrokortizon	□	□	□	□	◇
Flutikazon	■	◇	◇	◇	◇
Hidrokortizon tablete	□	□	□	□	◇
Hidrokortizon mast/krema	◇	◇	◇	◇	◇
Prednizolon	□	■	□	□	◇
Testosteron	□	□	□	□	◇
Triamcinolon	■	■	■	■	◇

<b>OSTALI</b>					
Alendronska kiselina	■	■	■	■	■
Alopurinol	◇	◇	◇	◇	◇
Biperiden	+	+	+	+	◇
Kalcijum	◇	◇	◇	◇	◇
Kolhicin	■	■	■	■	■
Ibandronska kiselina	■	■	■	■	■
Kalijum	◇	◇	◇	◇	◇
Tamsulozin	□	□	□	□	◇

## INDEKS SIMBOLA

- /○ – lijekove ne bi trebalo aplicirati istovremeno
- /□ – potencijalna interakcija, potreban je monitoring, izmjena doze lijekova ili vremena administracije
- ◆/◇ – nema klinički značajne interakcije
- + – ne postoje jasni podaci o tome da li će doći do interakcije pri istovremenoj upotrebi lijekova

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

### Napomena

Za dodatne informacije o interakcijama među ostalim lijekovima i detalje o farmakokinetičkim interakcijama i prilagođavanjima doza posjetiti [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) (Univerzitet Liverpool).

TABELA 5: INTERAKCIJE E&amp;I INHIBITORA SA DRUGIM LIJEKOVIMA

	DTG	EVG+ Cobi	MVC	RAL		DTG	EVG+ Cobi	MVC	RAL
<b>ANALGETICI</b>					<b>ANTIKONVULZIVI</b>				
Alfentanil	◇	□	◇	◆	Karbamazepin	●	●	■	□
Aspirin	◇	◇	◇	◇	Klonazepam	◇	□	◇	◇
Buprenorfin	◇	◇	◆	◆	Gabapentin	◇	◇	◇	◇
Kodein	◇	□	◆	◆	Lamotrigin	◇	◇	◇	◆
Diklofenak	◆	◆	◇	◇	Levetiracetam	◇	◇	◇	◇
Fentanil	◇	□	◇	◆	Oksakarbazepin	●	■	■	■
Ibuprofen	◇	◇	◇	◇	Fenobarbiton	●	●	■	■
Metadon	◇	◇	◆	◆	Fenitoin	●	●	■	■
Morfin	◇	□	◇	◆	Topiramet	◇	◇	◇	◇
Naproksen	◇	◇	◇	◇	Valproat	◇	□	◇	◇
Nimesulid	◇	◇	◇	◇	<b>ANTIDEPRESIVI</b>				
Paracetamol	◇	◇	◇	◇					
Petidin	◇	□	◇	◆					
Piroksikam	◇	◇	◇	◇					
Tramadol	◇	□	◇	◆	Amitriptilin	◇	□	◇	◇
<b>ANTIARITMICI</b>					Klomipramin	◇	□	◇	◇
Amiodaron	◇	●	□	◇	Dezipramin	◇	□	◇	◇
Lidokain	◇	□	◇	◇	Doksepin	◇	□	◇	◇
Meksiletin	◇	□	◇	◇	Fluoksetin	◇	□	◇	◇
Propafenon	◇	□	◇	◇	Litijum	◇	◇	◇	◇
Kvinidin	◇	●	◇	◇	Maprotilin	◇	□	◇	◇
<b>ANTIBIOTICI</b>					Nortriptilin	◇	□	◇	◇
Amikacin	◇	□	◇	◇	Paroksetin	◇	□	◇	◇
Amoksisilin	◇	◇	◇	◇	Sertralin	◇	□	◇	◇
Azitromicin	◇	◇	◇	◇	Trazodon	◇	□	◇	◇
Ciprofloksacin	◇	◇	◇	◇	Venlafaksin	◇	□	□	◇
Klaritromicin	◇	□	■	◇	<b>ANTIDIJABETICI</b>				
Klavulanska kiselina	◇	◇	◇	◇	Glibenklamid	◇	□	◇	◇
Klindamicin	◇	◇	◇	◇	Gliklazid	◇	□	□	◇
Dapson	◇	◇	◇	◇	Glipizid	◇	□	◇	◇
Ertapenem	◇	◇	◇	◇	Insulin	◇	◇	◇	◇
Eritromicin	◇	□	□	◇	Metformin	□	□	◇	◇
Etambutol	◇	◇	◇	◇	<b>FUNGICIDI</b>				
Izoniazid	◇	◇	◇	◇	Amfotericin B	◇	□	◇	◇
Meropenem	◇	◇	◇	◇	Flukonazol	◇	□	◆	◆
Metronidazol	◇	◇	□	◇	Flucitozin	◇	◇	◇	◇
Moksifloksacin	◇	◇	◇	◇	Vorikonazol	◇	□	□	◇
Tetraciklin	◇	◇	◇	◇	<b>HIPOLIPEMICI</b>				
Trimetoprim/sulfameto ksazol	◇	◇	◆	◇	Atorvastatin	◇	□	◆	◆
Ofloksacin	◇	◇	◇	◇	Fenofibrat	◇	◇	◇	◇
Penicilin	◇	◇	◇	◇	Omega-3 masne kislone	◇	◇	◇	◇

Pirazinamid	◇	◇	◇	◇	Gemfibrozil	◇	◇	◇	□
Rifabutin	□	◇	■	◆	Pravastatin	◇	◇	◆	◆
Rifampicin	□	●	■	■	Rosuvastatin	◇	◇	◆	◆
Streptomycin	◇	◇	◇	◇	Simvastatin	◇	●	◆	◆
Vankomicin	◇	□	◇	◇	<b>ANKSIOLITICI, HIPNOTICI, SEDATIVI</b>				
<b>ANTIISTAMINICI</b>					Alprazolam	◇	□	◇	◇
Cetirizin	◇	◇	◇	◇	Diazepam	◇	□	◇	◇
Loratadin	◇	□	◇	◇	Lorazepam	◇	◇	◇	◇
Prometazin	◇	□	◇	◇	Midazolam tablete	◇	●	◆	◆
Terfenadin	□	●	◇	◇	Midazolam ampule	◇	□	◆	◆
<b>ANTITROMBOTICI</b>					Triazolam	◇	●	◇	◇
Acenokumarol	◇	□	◇	◇	Zolpidem	◇	□	◇	◇
Klopidogrel	◇	□	◇	◇	<b>BETA BLOKATORI</b>				
Dabigatran	◇	□	◇	◇	Atenolol	◇	◇	◇	◇
Rivaroksaban	◇	●	◇	◇	Bisoprolol	◇	□	◇	◇
Varfarin	◇	□	◇	◇	Karvedilol	◇	□	◇	◇
<b>ANTIPSIHOTICI/NEUROLEPTICI</b>					Metoprolol	◇	□	◇	◇
Hlorpromazin	◇	□	◇	◇	Propranolol	◇	□	◇	◇
Klozapin	◇	□	◇	◇	<b>BRONHODILATATORI</b>				
Haloperidol	◇	□	□	◇	Montelukast	◇	□	◇	◇
Olanzapin	◇	◇	◇	◇	Salbutamol	◇	◇	◇	◇
Risperidon	◇	□	◇	◇	Salmeterol	◇	□	◇	◇
Sulpirid	◇	◇	◇	◇	Teofilin	◇	◇	◇	◇
<b>ANTIVIROTICI</b>					<b>BLOKATORI KALCIJUMOVIH KANALA</b>				
Aciklovir	◇	□	◇	◇	Amplodipin	◇	□	◇	◇
Adefovir	◇	□	◇	◇	Diltiazem	◇	□	□	◇
Amantadin	◇	◇	◇	◇	Felodipin	◇	□	◇	◇
Boceprevir	◇	□	□	◇	Nikardipin	◇	□	◇	◇
Cidofovir	◇	□	◇	◇	Nifedipin	◇	□	◇	◇
Entekavir	◇	◇	◇	◇	<b>LIJEKOVI SA DEJSTVOM NA KARDIOVASKULARNI SISTEM</b>				
Famciklovir	◇	◇	◇	◇	Amilorid	◇	◇	◇	◇
Foskarnet	◇	□	◇	◇	Bosentan	□	□	□	◇
Ganciklovir	◇	□	◇	◇	Doksazosin	◇	□	◇	◇
Oseltamivir	◇	◇	◇	◇	Enalapril	◇	◇	◇	◇
<b>BILJNI PREPARATI, VITAMINI, SUPLEMENTI</b>					Furosemid	◇	◇	◇	◇
Cijanokobalamin	□	□	◇	□	Indapamid	◇	□	◇	◇
Ehinacea	◇	◇	□	◇	Lacidipin	◇	□	◇	◇
Folna kiselina	□	□	◇	◇	Lerkanidipin	◇	●	◇	◇
Bijeli luk	◇	□	□	◇	Lizinopril	◇	◇	◇	◇
Ginko biloba	□	◇	□	◇	Losartan	◇	□	◇	◇
Sok od grejfruta	◇	◇	□	◇	Kvinapril	◇	◇	◇	◇
Kantarion	●	●	●	◆	Ramipril	◇	◇	◇	◇
Valeriana	◇	◇	◆	◇	Sildenafil	◇	●	◇	◆
Vitamin E	□	□	◇	□	Valsartan	◇	◇	◇	◇

OSTALI					IMUNOMODULATORI				
Alendronska kiselina	■	■	■	■	Interferon alfa	◇	◇	◇	◇
Alopurinol	◇	◇	◇	◇	Interleukin 2	◆	□	◇	◇
Biperiden	◇	+	◇	◇	Peginterferon alfa 2-a	◇	◇	◆	◇
Kalcijum	■	■	◇	■	<b>AGENCI ZA LIJEČENJE GASTROINTESTINALNIH POREMEĆAJA</b>				
Kolhicin	◇	■	◇	◇	Antacidi	■	■	◇	■
Ibandronska kiselina	■	■	■	■	Esomeprazol	◇	◇	◇	◇
Kalijum	◇	◇	◇	◇	Famotidin	◇	◇	◇	◇
Tamsulozin	◇	■	◇	◇	Lansoprazol	◇	◇	◇	◇
<b>KORTIKOSTEROIDI</b>					Loperamid	◇	□	◇	◇
Beklometazon	◇	◇	◇	◇	Mesalazin	◇	◇	◇	◇
Budesonid	◇	■	◇	◆	Omeprazol	◇	◇	◇	◇
Deksametazon	◇	■	◇	◆	Pantoprazol	◇	◇	◇	◇
Fludrokortizon	◇	■	◇	◇	Ranitidin	◇	◇	◇	◇
Flutikazon	◇	■	◇	◆					
Hidrokortizon tablete	◇	■	◇	◇					
Hidrokortizon mast/krema	◇	◇	◇	◇					
Prednizon	◇	■	◇	◆					

## INDEKS SIMBOLA

●/○ – lijekove ne bi trebalo aplicirati istovremeno

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

◆/◇ – nema klinički značajne interakcije

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

**DTG** – Dolutegravir; **EVG/Cobi** – Elvitegravir/Cobicistat; **MVC** – Maraviroc; **RAL** – Raltegravir.

### Napomena

Za dodatne informacije o interakcijama među ostalim lijekovima i detalje o farmakokinetičkim interakcijama i prilagođavanjima doza posjetiti [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) (Univerzitet Liverpool).