



Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Национални водич
добре клиничке праксе

Лечење особа које живе са ХИВ инфекцијом

Београд, 2024



Академија медицинских наука
Српског лекарског друштва



Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Национални водич
добре клиничке праксе

Лечење особа које живе са ХИВ инфекцијом

Београд, 2024.



Академија медицинских наука
Српског лекарског друштва

НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ

„Лечење особа које живе са ХИВ инфекцијом“

Министарство здравља Републике Србије

Академија медицинских наука Српског лекарског друштва

Републичка стручна комисија за заштиту становништва од заразних болести и имунизацију

Издавач:

Министарство здравља Републике Србије, Београд

Уредник:

Проф. др Јован Ранин

председник Радне групе за израду националног водича добре клиничке праксе за лечење особа које живе са ХИВ инфекцијом

Дизајн корице и припрема за штампу:

Congress Connecting Media d.o.o, Београд

Штампа:

Intra.net, Београд

Тираж:

100 примерака

ISBN 978-86-82424-09-3

CIP - Каталогизација у публикацији Народна библиотека Србије, Београд

616.98:578.828]-056.24(083.1)

ЛЕЧЕЊЕ особа које живе са ХИВ инфекцијом : национални водич
добре клиничке праксе / [уредник Јован Ранин]. - Београд : Министарство
здравља Републике Србије, 2024 (Београд : Intra.net). - 103 стр. : табеле ; 30
cm

Тираж 100. - Библиографија: стр. 99.

ISBN 978-86-82424-09-3

а) Болесници од сиде -- Лечење -- Упутства

COBISS.SR-ID 157326857

РАДНА ГРУПА ЗА ИЗРАДУ ВОДИЧА

Председник

Проф. др Јован Ранин,

Клиника за инфективне и тропске болести, Универзитетски клинички центар Србије, Београд

Секретар

Маја Прлинчевић, дипломирани правник,

Министарство здравља Републике Србије

Чланови

Проф. др Снежана Бркић,

Клиника за инфективне болести, Универзитетски клинички центар Војводине, Нови Сад

Проф. др Даниела Марић,

Клиника за инфективне болести, Универзитетски клинички центар Војводине, Нови Сад

Проф. др Миодраг Врбић,

Клиника за инфектологију, Универзитетски клинички центар Ниш, Ниш

Доц. др Александар Ранковић,

Клиника за инфектологију, Универзитетски клинички центар Ниш, Ниш

Доц. др Биљана Поповска Јовичић,

Клиника за инфективне болести, Универзитетски клинички центар Крагујевац, Крагујевац

Доц. др Лидија Поповић Драгоњић,

Клиника за инфектологију, Универзитетски клинички центар Ниш, Ниш

Прим. др Данијела Симић,

Институт за јавно здравље „Др Милан Јовановић Батут“, Београд

Доц. др Маја Стошић,

Институт за јавно здравље „Др Милан Јовановић Батут“, Београд

Прим. др сц. мед. Мила Паунић,

Завод за здравствену заштиту студената, Београд

РЕЦЕНЗЕНТИ

Проф. др Драган Делић

Академија медицинских наука Српског лекарског друштва
Медицински факултет Универзитета у Београду

Проф. др Ивана Милошевић

Медицински факултет Универзитета у Београду
Клиника за инфективне и тропске болести, Универзитетски клинички центар Србије

Проф. др Горан Стевановић

Медицински факултет Универзитета у Београду
Клиника за инфективне и тропске болести, Универзитетски клинички центар Србије

НИВОИ ДОКАЗА И СТЕПЕНИ ПРЕПОРУКА

Ниво доказа:

- A. Докази из метаанализа мултицентричних, добро дизајнираних контролисаних студија. Рандомизоване студије високе поузданости (мало лажно позитивних и/или лажно негативних грешака).
- Б. Докази из најмање једне добро дизајниране експерименталне студије.
- Ц. Рандомизоване студије ниске поузданости (много лажно позитивних и/или лажно негативних грешака).

Степен препоруке:

- I. Доказано је да је одређена процедура или терапија употребљива или корисна (Неопходно је)
- IIa. Процена ставова/доказа је у корист употребљивости (Требало би).
- IIb. Применљивост је мање документована доказима (Може да се препоручи).
- III. Постоје докази и опште мишљење да дата препорука није примењива, а у неким случајевима може да буде и штетна (Не може да се препоручи).
- ✓ Препорука заснована на клиничком искуству групе која је сачинила водич (Може да се препоручи).

САДРЖАЈ

УВОД	10
I НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ ЗА ЛЕЧЕЊЕ ОСОБА КОЈЕ ЖИВЕ СА ХИВ ИНФЕКЦИЈОМ (PLWHIV)	12
1. ТЕСТИРАЊЕ ОСОБА КОЈЕ ЖИВЕ СА ХИВ ИНФЕКЦИЈОМ	13
1.1. Дијагностиковање ХИВ инфекције	13
1.2. Испитивање особа које живе са ХИВ инфекцијом по успостављању дијагнозе	14
2. АНТИРЕТРОВИРУСНА ТЕРАПИЈА (АРТ)	18
2.1. Процена спремности за почетак и одржавање АРТ	18
2.2. Препоруке иницијалних АРТ режима за одрасле особе	18
2.3. АРТ у току примарне ХИВ инфекције	21
2.4. Стратегије измене терапије („switch“) код вирусолошки супримираних особа	23
2.5. Вирусолошки неуспех (Virological Failure, VF)	25
3. КОМОРБИДИТЕТИ КОД ОСОБА СА ХИВ ИНФЕКЦИЈОМ	27
3.1. Дијабетес мелитус	27
3.1.1. Дефиниција	27
3.1.2. Епидемиологија	28
3.1.3. Лечење	28
3.2. Дислипидемија	30
3.2.1. Дефиниција	30
3.2.2. Епидемиологија	30
3.2.3. Процена укупног кардиоваскуларног ризика	31
3.2.4. Лечење	32
3.3. Хипертензија	33
3.3.1. Дефиниција	33
3.3.2. Епидемиологија	33
3.3.3. Лечење	33
3.4. Малигнитети који нису повезани са сидом	38
3.5. Болести костију	40
3.5.1. Дефиниција	40
3.5.2. Епидемиологија	40
3.5.3. Етиологија	41
3.5.4. Испитивање пацијената у смислу остеопорозе	41
3.5.5. Дефицит витамина Д	42
3.5.6. Лечење остеопорозе	42
3.6. Бубрежне болести	43
3.6.1. Дефиниција	43
3.6.2. Дијагноза и лечење	44

3.7.	Ментално здравље: депресија и анксиозни поремећаји	47
3.7.1.	Депресија	47
3.7.2.	Анксиозност	51
3.8.	Болести јетре	54
3.8.1.	Не-алкохолна болест масне јетре	55
4.	COVID-19 КОД ОСОБА СА ХИВ ИНФЕКЦИЈОМ	56
4.1.	Епидемиолошке карактеристике	56
4.2.	Клиничке карактеристике	56
4.3.	Третман COVID-19 код PLWHIV	57
4.4.	Продужени COVID	58
5.	ТРЕТМАН ОСОБА СА ХИВ ИНФЕКЦИЈОМ КОЈЕ ИМАЈУ ИСТОВРЕМЕНУ ИНФЕКЦИЈУ ХЕПАТОТРОПНИМ ВИРУСИМА	60
5.1.	Лечење и праћење PWH са истовременом ХБВ инфекцијом	61
5.2.	Лечење и праћење PWH са истовременом ХЦВ инфекцијом	61
5.3.	Лечење и праћење PWH са ХДВ истовременом инфекцијом	64
5.4.	Лечење и праћење PWH са ХЕВ истовременом инфекцијом	64
6.	ЛЕЧЕЊЕ ОСОБА СА ХИВ ИНФЕКЦИЈОМ КОЈЕ ИМАЈУ МАНИФЕСТНЕ ОПОРТУНИСТИЧКЕ ИНФЕКЦИЈЕ И ТУМОРЕ	65
6.1.	Примарна профилакса опортунистичких инфекција	65
6.2.	Лечење манифестних опортунистичких инфекција	65
6.3.	Секундарна профилакса опортунистичких инфекција	66
6.4.	Имунско-реконститутивно инфламаторни синдром	71
6.5.	Започињање антиретровирусне терапије код PLWHIV са ОИ или ОТ	71
7.	ЛЕЧЕЊЕ ДЕЦЕ И АДОЛЕСЦЕНАТА СА ХИВ ИНФЕКЦИЈОМ	72
8.	PREEXPOSURE (PrEP) И POST EXPOSURE (PEP) ПРОФИЛАКСА	75
	ЗАКЉУЧАК	78
	ЛИТЕРАТУРА	80
II	СТРУЧНО МЕТОДОЛОШКО УПУТСТВО ЗА ПРИМЕНУ ПРЕЕКСПОЗИЦИОНЕ (ПрЕП) И ПОСТЕКСПОЗИЦИОНЕ ПРОФИЛАКСЕ (ПЕП) ХИВ ИНФЕКЦИЈЕ	84
	ПРЕЕКСПОЗИЦИОНА ПРОФИЛАКСА	85
	ПОСТЕКСПОЗИЦИОНА ПРОФИЛАКСА	91
	ЛИТЕРАТУРА	99
	Анекс 1. Картон за ПрЕП	100
	Анекс 2. Картон за ПЕП	102

УВОД

Национални водич за лечење и превенцију ХИВ инфекције и сиде сачинила је радна група састављена од ХИВ експерата Србије, а на предлог Комисије за борбу против ХИВ-а/сиде и туберкулозе, при Министарству здравља Владе Републике Србије. Водич пружа препоруке за лечење особа које живе са ХИВ инфекцијом (*Person living with HIV, PLWHIV* или *Person with HIV, PWH*) у Србији, као и препоруке за спровођење превенције трансмисије ХИВ инфекције пре контакта (*pre-exposure prophylaxis, PrEP*) и после контакта (*post-exposure prophylaxis, PEP*) који је потенцијално ризичан. Радна група је састављена од инфектолога и епидемиолога који имају велико искуство у раду са *PLWHIV*. С обзиром на то да је у третману ХИВ инфекције неопходан мултидисциплинирни приступ, састављању Националног водича допринели су и лекари других специјалности – ендокринологије, реуматологије, кардиологије, психијатрије, психологије и др. Први пут од почетка праћења ХИВ пандемије у Србији 1985. године, сачињен је Национални водич који обухвата све аспекте ХИВ инфекције. Планира се периодично ажурирање овог документа, у интервалима од две године, а ако то буде неопходно, промене у третману ХИВ и сиде биће унете у текст овог документа и пре истека поменутог временског периода.

Циљеви Националног водича су:

- успостављање националне стратегије у превенцији ХИВ инфекције и лечењу *PLWHIV* у Србији, која ће се заснивати на постулатима европских и светских протокола и водича, пре свега на смерницама Европског удружења клиничара које се баве лечењем сиде из 2023. године (*EACS European AIDS Clinical Society Guidelines Version 12.0, October 2023*), али ће имати и своје специфичности прилагођене нашем здравственом систему;
- обезбеђивање доступности смерница националне стратегије свим лекарима у Србији који учествују у лечењу *PLWHIV*, чиме би се постигла једнакост у дијагностиковању, приступу, лечењу и збрињавању *PLWHIV* на целој територији Србије. С обзиром на то да је у третману ХИВ инфекције неопходан мултидисциплинаран приступ, овај водич је намењен лекарима свих специјалности, а пре свега инфектолозима, епидемиолозима, кардиолозима, ендокринолозима, нефролозима, реуматолозима, неуропсихијатрима и онколозима, који имају значајну улогу у лечењу бројних коморбидитета код *PLWHIV*;
- побољшање доступности лекова у Србији неопходних за лечење саме ХИВ инфекције, као и за лечење коморбидитета (дијабетес, хипертензија, кардиоваскуларни и цереброваскуларни догађаји, остеопороза, нон-сиде малигнитети и др.), опортунистичких инфекција и тумора. Национални водич својим смерницама треба да допринесе регистрацији иновативних лекова и њихово стављање на „позитивну“ листу лекова Републичког фонда за здравствено осигурање (РФЗО), како би се, уз велику подршку и помоћ Министарства здравља Републике Србије и РФЗО, *PLWHIV* у Србији лечили на истоветан начин као и у свим развијеним земљама света;
- унапређење лечења и побољшање квалитета живота *PLWHIV*, како би се допринело бољој контроли ХИВ епидемије у Србији. Овај крајњи и најважнији циљ постиже се остваривањем свих претходно наведених циљева.

Национални водич и смернице за лечење и превенцију ХИВ ослањају се на чињенице, доказе и објављене резултате добро документованих студија, као и на релевантне водиче у овој области (нпр. *EACS* водич), али и на искуства из клиничке праксе у лечењу *PLWHIV* и важећа правила, законе и одредбе које се односе на наш здравствени систем. Све препоруке у овом водичу засноване су на доказима из метаанализа, мултицентричних контролисаних студија и рандомизованих клиничких студија високе поузданости, који имају највиши степен препорука, јер за све дијагностичке и терапијске процедуре наведене у тексту постоје докази и општа сагласност да су делотворне и корисне.

У даљем тексту наведени су нивои доказа и степени препорука. Национални водич подељен је у два одвојена документа:

- I Национални водич за лечење особа које живе са ХИВ инфекцијом (*PLWHIV*)
- II Стручно-методолошко упутство за примену преекспозиционе (*PrEP*) и постекспозиционе (*PEP*) профилаксе ХИВ инфекције

Први документ садржи осам поглавља у којима су обрађени сви изазови у дијагностиковању, лечењу и праћењу ефекта лечења особа које живе са ХИВ инфекцијом. Други документ обрађује све аспекте превенције ХИВ инфекције, медицинске, социолошке, психолошке итд., а садржи и смернице о томе где ће моћи да се изврши тестирање на ХИВ инфекцију и друге полно преносиве инфекције и који здравствени радници и у којим здравственим установама могу обављати преглед и прописивати рецепт у смислу *PrEP* и *PEP* особама које су у ризику за стицање ХИВ инфекције.

I

НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ
за лечење особа које живе са ХИВ инфекцијом (*PLWHIV*)

1. ТЕСТИРАЊЕ ОСОБА КОЈЕ ЖИВЕ СА ХИВ ИНФЕКЦИЈОМ

1.1. Дијагностиковање ХИВ инфекције

Дијагноза ХИВ инфекције успоставља се помоћу два теста из два различита узорка крви (А1).

Први тест на основу кога се поставља сумња на дијагнозу ХИВ инфекције је ЕЛИСА, серолошки тест којим се доказују антитела (Ат) на ХИВ п24 антиген (Аг).

Сваки позитиван резултат ЕЛИСА теста мора се потврдити накнадним тестом, с обзиром на одређен број лажно позитивних резултата (А1).

Лажна позитивност се јавља због несавршености ЕЛИСА теста, односно дијагностичке процедуре, али и због медицинских разлога, као што су одређена стања поликлонске стимулације, односно хипергамаглобулинемије, које се могу видети код неких аутоимунских болести, инфекција итд.

Дијагноза ХИВ инфекције је потврђена када је у другом узорку крви позитиван *PCR* тест (*PCR* ХИВ РНК или *PCR* ХИВ ДНК) (А1).

Претходно се из другог узорка крви понавља ЕЛИСА тест.

У центрима за праћење и лечење особа које живе са ХИВ инфекцијом (*Person Living With HIV Infection, PLWHIV* или једноставно *Person with HIV, PWH*) где *PCR* тест није доступан, потврда дијагнозе се може обавити у другом узорку крви серолошким тестом по имену *Western blot (WB)*, који анализира антитела на већи број ХИВ антигена (А1).

Резултат теста је позитиван када је најмање по једно антитело позитивно на антигене из групе п и групе гп. У случају да је позитивно само једно антитело (најчешће је то антитело на п24 Аг), такав резултат *WB* теста тумачимо као индетерминантан, што се најчешће дешава код *PWH* са примарном ХИВ инфекцијом, који нису још постигли сероконверзију. Ради потврде дијагнозе ХИВ инфекције у датој ситуацији, мора се урадити *PCR* тест или поновити *WB* тест за месец дана, што се не саветује, с обзиром на то да је према савременим принципима лечења *PWH* неопходно успоставити дијагнозу ХИВ инфекције, како би се што пре започела антиретровирусна терапија (АРТ).

Дијагноза ХИВ инфекције код новорођенчади рођених од ХИВ позитивних трудница успоставља се искључиво на основу *PCR* теста (А1).

Због трансфера мајчиних антитела кроз плаценту, серолошки тестови (ЕЛИСА и *WB*) могу дати лажно позитиван резултат, односно и један и други тест могу дати позитивне резултате иако новорођенче нема ХИВ инфекцију. Ресорпција мајчиних антитела се обавља у периоду 12–18 месеци, тако да у том периоду серолошки тестови немају значаја у успостављању дијагнозе. С обзиром на горе наведено, непосредно по порођају, из крви узете из пупчане врпце, ради се *PCR* ХИВ РНК или *PCR* ХИВ ДНК. У случају позитивног резултата, потребно је новорођенче лечити према препорукама за антиретровирусну терапију код деце.

Ако је резултат *PCR* теста из пупчане врпце негативан, потребно га је поновити још два – три пута, за месец дана, три и шест месеци од првог *PCR* теста на рођењу. Обично су резултати понављајућих *PCR* тестова, такође, негативни и тада можемо да закључимо да се вертикална трансмисија није десила, односно да новорођенче нема ХИВ инфекцију.

Тврдња да новорођенче нема ХИВ инфекцију потврђује се и негативним резултатом серолошког теста (ЕЛИСА) из крви детета старог 18 месеци (А1).

Примарна ХИВ инфекција је термин који се користи за инфекцију насталу у првих шест месеци од ризичног контакта. У вирусолошко-имунолошком смислу, примарну ХИВ инфекцију прати сероконверзија („феномен прозора“). У клиничком смислу, најчешће нема симптома и знакова, али се код одређеног броја људи у овом периоду може јавити акутни ретровирусни синдром, који најчешће има слику која подсећа на инфективну моноклеозу. У тумачењу тестова потребан је посебан опрез, с обзиром на могуће одсуство детектибилне концентрације ХИВ Ат и честу појаву лажно негативних резултата ЕЛИСА тестова.

Најновије генерације ЕЛИСА тестова су комбо тестови (детектују ХИВ Ат и Аг п24) и могу бити најраније позитивни 14 дана од момента заражавања (А1).

Позитиван резултат ЕЛИСА теста потребно је потврдити *PCR* тестом из другог узорка крви, а не *WB*, због најчешће индетерминантних резултата овог теста у периоду примарне ХИВ инфекције (А1).

Ако је резултат ЕЛИСА теста негативан, а тестирана особа имала јасан скорашњи ризик за трансмисију ХИВ инфекције, потребно је урадити *PCR* ХИВ РНК из другог узорка крви и тиме потврдити или оповргнути сумњу на примарну ХИВ инфекцију. Поменути тест ће дати позитиван резултат, ако се уради убрзо после стицања ХИВ инфекције, а најкасније једанаест дана после ризичног контакта (АIIа).

Посебан изазов представља дијагностиковање ХИВ инфекције код особа које су примале превенцију трансмисије ХИВ инфекције лековима (*Pre-Exposure Prophylaxis, PrEP*).

Превенцију трансмисије ХИВ инфекције лековима (*Pre-Exposure Prophylaxis, PrEP*). је поуздана у 99%, али ретко се може десити трансмисија упркос употребе *PrEP*, посебно ако се не примењују друге мере превенције (АIIа).

Изазовима у дијагностиковању примарне ХИВ инфекције наведеним у претходном пасусу треба додати и изазове који су узроковани ниском вiremијом због коришћења *PrEP* и слабијим имунским одговором. С обзиром на претходно, серолошки резултати, али и резултати *PCR* теста, могу бити недоречени и контрадикторни, те их треба вишеструко понављати у кратком временском периоду.

Потврђена ХИВ инфекција код особа које су користиле *PrEP*, захтева промену са превентивног режима лекова, у режим антиретровирусног терапијског режима лекова (А1).

1.2. Испитивање особа које живе са ХИВ инфекцијом по успостављању дијагнозе

По успостављању дијагнозе ХИВ инфекције обављају се клиничка, психосоцијална, вирусолошка, имунолошка и бактериолошка испитивања и тестирања (Табела 1). Наведена испитивања обављају се на првом прегледу *PLWHIV* у циљу персонализације АРТ, односно у циљу одабира најбољег терапијског режима за сваку особу (А1).

Најзначајнији параметри на основу којих се утврђује персонализовани терапијски режим су: вирусолошко-имунолошки статус, присуство или одсуство коинфекција хепатотропних инфекција и коморбидитета, коришћење других лекова, али и психосоцијални статус, приврженост *PWH* лековима (адхеренција и комплијанса) и стил живота дате особе. Поједина тестирања се периодично

повнављају како би се пратила успешност АРТ, али и њени нежељени ефекти, пре свега, појава и прогресија претходно постојећих коморбидитета, а све у циљу оптимизације и поједностављењу АРТ, уколико за то постоји потреба. Из претходно наведеног, може се закључити да је тестирање и испитивање *PWH* на првом прегледу, али и у наредним контролним прегледима током праћења особе, мултидисциплинарно. Сходно томе, неопходан је мултидисциплинаран тим састављен од вирусолога, инфектолога, кардиолога, ендокринолога, реуматолога, психолога, социјалног радника, психијатра, неуролога, фармаколога и др. за правилан избор персонализоване и оптимизоване АРТ.

Табела 1. Испитивање и тестирање на првом прегледу *PLWHIV*

Испитивање и тестирање		На првом прегледу	Понављање у даљем току праћења <i>PWH</i>	Коментар
Анамнестички подаци <i>PWH</i>	породична анамнеза	+	-	<ul style="list-style-type: none"> дефинисати здрав стил живота и указати <i>PWH</i> на његов значај у лечењу пружити подршку и помоћ <i>PWH</i> у решавању запослења и лоших услова живота тестирати партнера и децу
	коморбидитети	+	сваки преглед	
	комедикација	+	сваки преглед	
	вакцинација	+	12 месеци	
	стил живота (пушење, алкохол, дрога, исхрана, физичка активност)	+	12 месеци	
	запослење	+	сваки преглед	
	услови живота	+	сваки преглед	
	психолошки поремећаји	+	сваки преглед	
	партнер и деца	+	сваки преглед	
	сексуална активност	+	сваки преглед	
	менопауза	+	12 месеци	
Вирусолошко-имунолошки аспект <i>HIV</i> инфекције	<i>PCR HIV RNK</i>	+	3 – 6 месеци	<ul style="list-style-type: none"> <i>PCR</i> се чешће ради у почетку ART Број <i>CD4</i> се може обављати једном годишње и ређе, ако <i>PWH</i> има стабилну супресију вирусне репликације и <i>CD4</i> 350, дуже од две године Позитиван <i>HLA B57*01</i> указује на склоност ка хиперсензитивној реакцији на абакавир
	број <i>CD4</i> лифоцита	+	6 месеци	
	генотипски тест примарне резистенција	+	-	
	<i>HLA B57*01</i>	+	-	
	<i>R5</i> тропизам	-	ако планирани терапијски режим садржи антагонист <i>R5</i>	
Полно преносиве инфекције (ППИ)	генитални панел	+	12 месеци	<ul style="list-style-type: none"> тестирање спроводити чешће, ако <i>PWH</i> има ризик и/или ако има симптоме и знаке ППИ
	серологија на сифилис (VDRL, TRNA)	+	6 месеци	

Испитивање и тестирање		На првом прегледу	Понављање у даљем току праћења <i>PWH</i>	Коментар
Вирусни хепатитис	<i>HBsAg</i>	+	6 – 12 месеци	<ul style="list-style-type: none"> Ако су серолошки маркери за <i>HBV</i> негативни, потребно их је понављати на 12 месеци и саветовати <i>HBV</i> вакцинацију, али ако је анти-<i>HBc IgG At</i> на првом прегледу позитиван, уз остале негативне маркере, није у даљем току потребно тестирање за <i>HBV</i> Ако је <i>PWH</i> вакцинисана у смислу <i>HBV</i> после првог прегледа, потребно је понављати само анти-<i>HBs At</i>
	<i>anti-HBs At</i>	+	6 – 12 месеци	
	<i>anti-HBc IgG At</i>	+	6 – 12 месеци	
	<i>anti-HCV At</i>	+	6 – 12 месеци	
	<i>PCR HBV DNK</i> <i>PCR HCV RNK</i>	} ако је неопходно	6 – 12 месеци, ако <i>PWH</i> има хронични <i>HBV</i> и/или <i>HCV</i> коинфекцију	
Туберкулоза	<i>IGRA</i> (Кванитферонски тест)	+	-	<ul style="list-style-type: none"> <i>RTG</i> плућа треба урадити ако је пацијент фебрилан, односно ако има симптоме и знаке плућне или ванплућне туберкулозе
	<i>RTG</i> плућа	+/-	ако је потребно	
Друге инфекције	<i>At Toxoplasma gondii</i>	+	-	

Испитивање и тестирање		На првом прегледу	Понављање у даљем току праћења <i>PWH</i>	Коментар
Коморбидитети	<i>KKS</i>	+	6 – 12 месеци	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Framingham</i> скор би требало израчунати код свих мушкараца старијих од 40 година и свих жена старијих од 50 година • Ако је гликемија 5,7-6,9, урадити тест оптерећења глукозом (<i>OGTT</i>) и <i>HbA1c</i> • Одређивање степена фиброзе јетре на 12 месеци ради се код пацијената са хроничном <i>HBV</i> или <i>HCV</i> коинфекцијом • Ултразвучни преглед трбуха (јетре) ради се на 6 месеци код <i>PWH</i> са цирозом јетре • Урадити <i>FRAX</i> код свих <i>PWH</i> старијих од 60 година и размотрити <i>DEXA</i> када има индикација
	" <i>Body-mass</i> " индекс	+	12 месеци	
	<i>Framingham</i> скор	+	12 месеци	
	Крвни притисак	+	сваки преглед	
	Липидограм (холестерол, <i>HDL</i> , <i>LDL</i> , триглицериди)	+	6 месеци	
	гликемија	+	6 месеци	
	хепатограм (<i>AST</i> , <i>ALT</i> , <i>AF</i> , <i>γ-GT</i> , билирубин)	+	6 месеци	
	Одређивање стадијума фиброзе јетре (фиброскен, серумски маркери фиброзе)	+	12 месеци	
	Ултразвучни преглед јетре	+	6 месеци	
	<i>eGFR</i>	+	6 – 12 месеци	
	<i>UA/C</i> и <i>UP/C</i>	+	6 – 12 месеци	
	Коштани профил (<i>Ca</i> , <i>Ca2+</i> , <i>PO4</i> , <i>ALP</i>)	+	6 – 12 месеци	
	<i>FRAX</i>	+	24 месеца	
	25(ОН) витамин Д	+	ако је потребно	
	Упитник за испитивање когнитивних поремећаја	+	ако је потребно	
Упитник за депресију	+	ако је потребно		
Упитник за анксиозност	+	ако је потребно		

2. АНТИРЕТРОВИРУСНА ТЕРАПИЈА (АРТ)

Ово поглавље пружа преглед важних аспеката управљања АРТ. Препоруке су донесене, пре свега, на доказима рандомизованих контролисаних клиничких испитивања, али и кохортним студијама, док су у околностима ограничених доказа донесене консензусом чланова панела. Стратегија управљања АРТ у Србији изнета у овом тексту заснована је на препорукама Европског удружења клиничара које се баве лечењем сиде (*European AIDS Clinical Society – EACS*).

Препоруке се тичу терапијских опција које се користе при започињању АРТ, као и приликом промене АРТ због вирусолошког неуспеха или због нежељених ефеката лекова.

2.1. Процена спремности за почетак и одржавање АРТ

Процена спремности да се започне и одржава АРТ је од суштинског значаја у омогућавању да ХИВ инфицирана особа изрази своју вољу, без притиска да одмах започне третман, уколико то није клинички индиковано. Уз пуно поштовање ставова особе, процена спремности да се започне АРТ подразумева низ мера: разумевање веровања особе (везаних за здравље и терапију), успостављање поверења, процену о потреби информисања и подршку у заинтересованости, давање индивидуализованих информација, информисање о адхеренцији, резистенцији и споредним ефектима терапије, подршку у одмеравању предности и недостатака терапије, заједничку одлуку о најповољнијем терапијском режиму и подршку у тој одлуци (AIIa).

Са утврђеним планом лечења, процењују се могућности особе да АРТ интегрише у свакодневни живот, њена сопствена перцепција о способности да се придржава лечења.

Неколико стања објективно утичу на доношење одлуке о започињању и придржавању АРТ, најчешће депресија, когнитивне сметње, употребе алкохола и/или рекреативних дрога, када је за одрживи третман неопходна помоћ особа из непосредне околине, као и шира друштвена подршка.

2.2. Препоруке иницијалних АРТ режима за одрасле особе

У циљу смањења морбидитета, морталитета и развоја различитих типова коморбидитета повезаних са ХИВ инфекцијом, као и спречавању преношења ХИВ инфекције:

АРТ се препоручује свим одраслим *PLWHIV*, без обзира на број *CD4* ћелија (AI).

Све је више доказа да је започињање АРТ на сам дан постављања дијагнозе ХИВ инфекције изводљиво и прихватљиво (AIIa).

Одлука о томе да ли се новодијагностикованим особама предлаже брз (“истог дана”) АРТ почетак или се одлаже до додатне процене, зависи од укупних и здравствених околности:

- АРТ почетак на сам дан постављања дијагнозе треба размотрити код примарне ХИВ инфекције (посебно ако је карактерисана озбиљнијим манифестацијама),
- у трудноћи,
- код касних презентера (*CD4* број < 350 ћелија/ μ L),

- у окружењу где постаји вероватноћа губитка праћења између дијагнозе и АРТ почетка, и
- када сама особа жели да одмах започне АРТ.

Препоручено тестирање генотипске резистенције пре почетка АРТ-а, идеално у време дијагнозе ХИВ, не би требало да одложи почетак третмана (AIIa).

У том случају се препоручује избор режима са високом генетском баријером на резистенцију, укључујући другу генерацију инхибитора интегразе („*Integrase Strand Transfer Inhibitor*“, *INSTI*) и „бустованих“ протеазних инхибитора („*boosted protease inhibitors*“, *PI/b*). По потреби, АРТ се може прилагодити накнадно добијеним резултатима генотипског теста резистенције.

Изузетак од тренутног почетка АРТ могу бити ХИВ контролори, особе са високим бројем *CD4* ћелија и виремијом, односно, вирусним оптерећењем (*HIV viral load, HIV-VL*) < 1000 копија/мЛ, иако је чак и код таквих особа доказано да започињање АРТ повећава број *CD4* ћелија, смањује хроничну инфламацију, смањује ризик од клиничких догађаја и спречава преношење ХИВ (AIIa).

Пре одабира АРТ режима од кључне важности је размотрити следеће:

- да ли жена жели да затрудни или је већ трудна,
- да ли су присутне опортунистичке инфекције, посебно туберкулоза и криптококоза, или други потенцијални коморбидитети који ограничавају лечење,
- да ли постоји ко-инфекција хепатотропним вирусима Б и Ц,
- да ли се особа лечи другим лековима, односно, да ли има коморбидтете,
- да ли особа има позитиван генотип *HLA-B*57:01* (склоност ка хиперсензитивној реакцији (ХСР) на абакавир),
- да ли особа има потешкоће при гутању,
- да ли је особа добила ХИВ док је примала *PrEP*.

У последњој ситуацији се препоручује превођење *PrEP*-а у АРТ режим са три лека, укључујући трећи лек са високом генетском баријером (друга генерација *INSTI* или бустовани дарунавир, *DRV/b*) и два аналога нуклеозиде, без прекидања третмана (AI). Аргументи за хитан прелазак на троструку терапију су опасност од синдрома акутне сероконверзије и већа инфективност. АРТ треба прилагодити резултатима генотипских анализа резистенције, уколико постоје.

Иницијални третман одраслих особа које претходно нису имале АРТ искуство приказан је у Табели 2. Препоручени режими су пожељни за већину особа и обезбеђују основне карактеристике за оптималан третман:

- дугорочну ефикасност,
- високу генетску баријеру према резистенцији,
- безбедност,
- подношљивост и
- мало интеракција са другим лековима (AI)

Алтернативне режиге треба размотрити ако препоручени режими нису изводљиви, при чему је прилагођавање АРТ режима резултатима генетских тестова резистенције од суштинског значаја.

Табела 2. Иницијални третман одраслих особа које претходно нису имале искуство са АРТ

Режим	Главни захтеви	Додатна упутства ("фусноте")
Препоручени режими		
2 NRTI + INSTI		
<i>ABC/3TC+DTG</i>	<i>HLA-B*57:01</i> негативан	I (<i>ABC</i> : <i>HLA-B*57:01</i> ; кардиоваскуларни ризик)
<i>ABC/3TC/DTG</i>	<i>HBsAg</i> негативан	II (Повећање тежине (<i>DTG</i>))
<i>TAF/FTC/BIC</i>		II (Повећање тежине (<i>BIC</i> , <i>TAF</i>))
<i>TDF/FTC+DTG</i>		II (Повећање тежине (<i>DTG</i>)) III (<i>TDF</i> : Токсичност за бубреге и кости)
<i>TDF/FTC+RAL qd ili bid</i>		II (Повећање тежине (<i>RAL</i>)) III (<i>TDF</i> : Токсичност за бубреге и кости) IV (<i>RAL</i> : дозирање)
1 NRTI + INSTI		
<i>3TC/DTG</i>	<i>HBsAg</i> негативан <i>HIV-VL</i> < 500,000 копија/ <i>mL</i>	II (Повећање тежине (<i>DTG</i>)) V (<i>3TC/DTG</i> не након неуспеха <i>PrEP</i> -а)
2 NRTIs + NNRTI		
<i>TDF/FTC+DOR</i>		III (<i>TDF</i> : Токсичност за бубреге и кости)
<i>TDF/3TC/DOR</i>		VI (<i>DOR</i> : упозорења, HIV-2)
Алтернативни режими		
2 NRTI + NNRTI		
<i>TDF/FTC/RPV</i>	Са број <i>CD4</i> > 200 ћелија/ μ L <i>HIV-VL</i> < 100,000 копија/ <i>mL</i> узимати са храном	III (<i>TDF</i> : Токсичност за бубреге и кости) VIII (<i>RPV</i> : HIV-2)
2 NRTIs + PI/r or PI/c		
<i>TDF/FTC + DRV/c ili DRV/r</i> <i>TAF/FTC/DRV/c</i>	Узимати са храном	II (Повећање тежине (<i>TAF</i>)) III (<i>TDF</i> : Токсичност за бубреге и кости. <i>TAF</i> дозирање) IX (<i>DRV/r</i> : кардиоваскуларни ризик) X (Појачивачи режима и интеракције с лековима)

Додатна упутства:

- I *ABC* је контраиндикован код *HLA-B*57:01* позитивности и не треба се користити за почетак третмана на дан дијагностиковања. Чак и ако је *HLA-B *57:01* негативан, саветовање о ризику за *HSR* је и даље обавезно. *ABC* треба користити са опрезом код особа са високим ризиком од кардиоваскуларних догађаја.
- II *INSTI* или *TAF* могу бити повезани са повећањем телесне тежине.
- III У одређеним земљама, *TDF* је означен као 245 мг, уместо 300 мг, да би одражавао количину пролека (тенфовир дизопроксила) уместо соли фумарата (тенфовир дизопроксил фумарат). Постоје доступни генерички ТДФ облици који уместо фумарата користе фосфатне, малеатне и сукцинатне соли. Могу се користити наизменично. Када су доступне, комбинације које садрже *TDF* могу се заменити истим комбинацијама које садрже *TAF*. *TAF* се користи у дози од 10 мг, када се примењује заједно са лековима који инхибирају *P-gp*, и од 25 мг, када се примењује заједно са лековима који не инхибирају *P-gp*. Постоје ограничени подаци о употреби *TDF*-а са *eGFR* < 10 mL/мин. Одлука да ли ће се користити *TDF* или *TAF* зависи од индивидуалних карактеристика као и доступности.

Ако АРТ режим не укључује појачиваче терапије, *TAF* и *TDF* имају сличан краткорочни ризик од нежељених ефеката на бубреге и код оних који доводе до прелома костију.

TAF треба сматрати првим избором у односу на *TDF* код:

- утврђеног или високог ризика од хроничне болести бубрега
 - истовремене примене са нефротоксичним лековима или претходне токсичности *TDF*
 - остеопорозе / прогресивне остеопеније, високог *FRAH* резултата или фактора ризика
 - историје прелома услед фрагилности костију.
- IV *RAL* се може дати као *RAL* 400 мг два пута дневно или *RAL* 1200 мг (две таблете од 600 мг) једном дневно. *RAL* једном дневно не треба давати у присуству индуктора *CYP3A* ензимског пута (ТБ лекови, антиепилептици и др.) или двовалентних катјона (тј. калцијум, магнезијум, гвожђе).
- V *HIV* инфекције које се јављају у контексту неуспеха *PrEP* могу бити повезане са развојем резистенције. *ZTC/DTG* се може користити у овом контексту само ако нема документоване резистенције у генотипском тесту резистенције.
- VI *DOR* није активан против ХИВ-2. *DOR* није упоређен са *INSTI*, а показало се да није инфериоран у односу на *EFV* и *DRV*. Постоји ризик од мутација повезаних са резистенцијом у случају вирусолошког неуспеха. Резултати теста генотипске резистенције су неопходни пре употребе *DOR*.
- VIII *RPV* није активан против ХИВ-2.
- IX Једна велика студија је показала повећање ризика од кардиоваскуларних догађаја са кумулативном употребом *DRV/r*, што није потврђено у другим студијама. *DRV/r* треба користити са опрезом код особа са високим ризиком од кардиоваскуларних обољења.
- X Појачани режими („бутовани“ *PI*) са ритонавиrom (*r*) или кобицистатом (*c*) имају већи ризик од међусобне интеракције антиретровирусних лекова и лекова који се копристе у лечењу коморбидитета и опортунистичких инфекција.

2.3. АРТ у току примарне ХИВ инфекције

Дефиниција примарне ХИВ инфекције

Примарна ХИВ инфекција (ПХИ) је почетна фаза инфекције, која се може дијагностиковати унутар шест недеља после високо ризичног контакта са зараженом особом. Дијагноза се успоставља детектовањем вируса у плазми *PCR* техником и/или детекцијом ХИВ антитела (ЕЛИСА и *WB* тестовима). С обзиром на то да је клиничка манифестација ПХИ, акутни ретровирусни синдром, често одсутна, не представља дијагностички критеријум, али ако је присутна, може помоћи у постављању сумње на ПХИ. Разликују се два термина који се користе за ПХИ: Акутна инфекција је термин који се односи на сам почетак, односно, првих шест недеља инфекције када је позитиван само *PCR* ХИВ РНК тест, а негативне су серолошке анализе, п24 Аг и ХИВ антитела. Недавна инфекција је други термин који се користи за каснији период ПХИ, од шест недеља до шест месеци, када су поред позитивног *PCR* ХИВ РНК теста, позитивне и серолошке анализе, ЕЛИСА и *WB*.

Додатна упутства:

- A. ХИВ-1 РНК постаје детектабилна у плазми око 11. дана након излагања, отприлике 7 дана пре п24 Аг и 12 дана пре анти-ХИВ антитела.
- B. Код свакога са детектабилним *PCR* ХИВ РНК и негативном или неодређеном серологијом мора се потврдити сероконверзија анти-ХИВ антитела у накнадном тестирању. Интервал тестирања је недељу дана.
- B. Неки центри могу имати приступ маркерима серо-инциденције (нпр. тестирање авидности антитела) који идентификују инфекцију стечену у претходних 3-6 месеци. Поузданост теста варира и резултате треба тумачити са опрезом када су они једини показатељи недавне инфекције.

- Г. Мали број особа може спонтано контролисати инфекцију без лечења (елитни контролори).
- Д. Контролори након третмана: мали проценат недавно заражених особа су у стању да спонтано контролишу ХИВ инфекцију након прекида АРТ, када је АРТ започет током ПХИ.

Лечење примарне ХИВ инфекције

С обзиром на вишеструки значај ране терапије, антиретровирусна терапија се препоручује свим особама којима је дијагностикована ПХИ (АИ):

- вирусолошки: смањење ХИВ виремије (*HIV viral load*, ХИВ-ВЛ), односно *PCR* ХИВ РНК, након сероконверзије, као и смањење величине вирусног резервоара и смањење генетске еволуције вируса;
- имунолошки: смањење имунолошке активације и инфламације, очување имунолошке функције и интегритета лимфоидног ткива, могућа неуролошка и гастроинтестинална заштита, могуће повећање контроле након третмана и одговора на будуће стратегије ерадикације; Скраћење интервала између дијагностиковања ПХИ и опоравка броја *CD4* > 500 ћелија/ μ L;
- клинички: повлачење клиничких симптома ПХИ, када су присутни, посебно тешких општих симптома и/или неуролошких болести;
- епидемиолошки: смањен ризик од преношења, што има велики значај у заустављању ХИВ пандемије;
- психолошки: смањена анксиозност и олакшано обелодањивање инфекције другим људима, односно, својим контактима.

Особа треба да се саветује о индикацијама и предностима почетка лечења што је пре могуће, упркос одсуству доказаних побољшаних дугорочних клиничких користи. Када се лечење започне, треба га наставити (АИ).

Не препоручује се накнадни прекид третмана.

Избор терапијског режима

Приликом избора терапијског режима за лечење особе којој је дијагностикована ПХИ, потребно је придржавати се основног принципа, персонализација АРТ, односно изабрати најповољнији терапијски режим за сваку особу. Поред наведеног, потребно је разматрати и следеће:

- Идентификовати употребу *PrEP* или *PEP* пре дијагностиковања ПХИ и у зависности од тога изабрати оптималну комбинацију антиретровирусних лекова (АРВ);
- Тестови резистенције на лекове препоручују се у свим случајевима, што је пре могуће након дијагнозе;
- Терапија ће можда морати да почне пре него што резултати тестирања резистенције вируса постану доступни. У таквим случајевима предност треба дати започињању третмана са *PI/b* или *INSTI* друге генерације, који обезбеђују високу баријеру на резистенцију укупном режиму (АИ).

Потенцијална предност за избор *DTG* или *BIC* је брже потискивање виремије. Корист од комбиновања *PI/b* са *INSTI* није показана. Стога би требало разматрати комбинације *TDF* или *TAF*, *FTC* и било *DRV/b*, *DTG* или *BIC*, уз прилагођавање режима када тест резистенције буде доступан и када се постигне вирусолошка супресија (АИ). Тамо где тестови резистенције генерално нису доступни, национални епидемиолошки подаци о преваленци и обрасцима пренете резистенције, уколико постоје и ако су довољно репрезентативни, могу помоћи у процесу избора АРТ режима.

Друга разматрања

- Све новозаражене особе треба да се подвргну испитивањима ради дијагностиковања полно преносивих инфекција, хепатотропним вирусима, сифилиса, гонореје, кламидије и ХПВ. Потребно је напоменути да сероконверзија антитела може бити одложена и потребни су тестови за идентификацију вирусне РНК да би се идентификовала недавна ХЦВ инфекција.
- Све жене у репродуктивном добу које живе са ХИВ треба да ураде тест на трудноћу.
- Све особе треба да буду саветоване о високом ризику од преношења инфекције, превентивним мерама и важности обавештавања партнера.

2.4. Стратегије измене терапије („switch“) код вирусолошки супримираних особа

Дефиниција вирусолошке супресије. Супресија ХИВ-ВЛ < 50 копија/*mL* током 6 месеци третмана (AI).

Индикације за промену терапије код вирусолошки супримираних *PLWHIV*

1. Документована токсичност узрокована једним или више антиретровирусних лекова укључених у режим.
2. Превенција дуготрајне токсичности разних класа антиретровирусних лекова. Укључује и забринутост особе за безбедност.
3. Избегавање узајамне интеракције антиретровирусних са другим лековима.
4. Планирана трудноћа или жене које желе да затрудне.
5. Старење и/или коморбидитети са могућим негативним утицајем лекова у постојећем режиму (нпр. кардиоваскуларни догађаји, метаболички параметри).
6. Поједностављење: смањити оптерећење таблетама, прилагодити ограничења у исхрани, побољшати придржавање и смањити потребу за праћењем.
7. Заштита од инфекције изазване вирусом хепатитиса Б или њене реактивације.
8. Утврђивање режима: повећање генетске баријере режима у циљу превенције вирусолошког неуспеха, посебно у случајевима слабе адхеренције.

Принципи измене терапије

Неопходно прегледати могуће нежељене догађаје или проблеме подношљивости тренутних антиретровирусних режима. Само зато што је виремија недектектабилна, не треба претпоставити да је особа добро прилагођена и да толерише актуелни режим.

1. Циљеви модификације третмана треба да буду елиминисање или смањење нежељених дејстава, олакшавање адекватног третмана коморбидитета и побољшање квалитета живота. Примарна бригаа при измени режима треба да буде одржавање вирусолошке супресије. Код особа без претходних вирусолошких неуспеха и без документоване резистенције, замена режима подразумева низак ризик од накнадног неуспеха при избору једне од препоручених комбинација прве линије. Већина клиничких испитивања која су показала неинфериорност новог режима, искључивала је особе са претходним вирусолошким неуспесима и верификованом резистенцијом.
2. Комплетну АРТ историју са ХИВ-ВЛ, питање подношљивости, кумулативне податке о генотипској резистенцији и/или фазе виремије на претходним режимима, са потенцијалом развоја резистенције, треба проценити пре било какве измене терапије.
3. Измена унутар исте класе лекова (нпр. *RPV* у *DOR*) је обично вирусолошки безбедно у одсуству резистенције.

4. Пребацивања унакрсних класа појединачних лекова са истом генетском баријером су обично вирусолошки безбедна у одсуству резистенције на нови антиретровирусни лек.
5. У случају ранијих вирусолошких неуспеха, са или без доказа резистенције, измене терапије се морају посебно пажљиво планирати уколико доводе до ниже баријере резистенције режима. *PI/b* се може пребацити на *NNRTI* или *RAL* само ако се може претпоставити пуна активност 2 *NRTI* у новом режиму, на основу података о резистенцији, *АРТ* историји и резултатима ХИВ-ВЛ пре измене. Због веће баријере резистенције на *DTG* и *BIC*, тренутно је нејасно да ли прелазак на режиме засноване на *DTG* или *BIC* такође захтева пуну активност 2 *NRTI* у комбинацији.
6. Пре измене третмана, посебно се разматра потенцијални вирусолошки неуспех нових опција режима. Ово захтева знање о профилу резистенције новог режима. Нарочито када се смањује број лекова у режиму или се смањује његова баријера резистенције, треба размотрити шансе за састављање потпуно супресивног режима, због потенцијалног вирусолошког неуспеха.
7. Генотипизација провирусне ДНК може бити корисна код особа са више вирусолошких неуспеха, недоступном историјом резистенције или виремијом ниског нивоа у време измене третмана. Резултате треба узимати са опрезом, јер генотип провирусне ДНК можда неће открити претходне мутације резистенције или може открити клинички ирелевантне мутације. Због тога се тренутно не препоручује рутинска провирусна генотипизација ДНК.
8. Код одређивања нових режима, неопходно је пажљиво прегледати могућност узајамне интеракције нових антиретровирусних лекова са пратећим лековима, због могуће субоптималне изложености лековима или токсичности, као и времена кашњења у индукцији или блокади јетрених ензима након престанка лечења.
9. Ако измена режима подразумева одсуство *TDF* и *TAF*, требало би проверити маркерски статус могуће ХБВ инфекције или ХБВ вакцинални статус. *TDF* или *TAF* не треба прекинути код особа са хроничном ХБВ инфекцијом.
10. Особе треба видети убрзо (нпр. 4 недеље) након промене терапије, како би се проверило одржавање супресије и могући проблеми токсичности или подношљивости новог режима.

Измене терапије дуалним третманима

Дуалне третмане треба давати само код особа са супресијом ХИВ-ВЛ < 50 копија/*mL* у последњих 6 месеци, ако:

- а) није документована резистенција,
- б) присутан је ХБВ имунитет или је спроведена ХБВ вакцинација.

Могуће опције дуалне терапије

ЗТС + DTG

ЗТС + DRV/b

У клиничким испитивањима ове стратегије измене терапије нису биле повезане са бројнијим накнадним повећањима ХИВ-ВЛ у односу на троструке терапије. Мањим испитивањима су подржане и опције дуалних режима назначених само код особа које нису квалификоване за друге комбинације лечења због нетолеранције или резистенције на друге лекове:

DRV/b + DTG

DRV/b + RAL

Стратегије које се не препоручују

- а) *PI/b* монотерапија
- б) *DTG* монотерапија
- в) Двоструке или троструке комбинације *NRTI*-а
- г) Специфична комбинација два лека, нпр: 1 *NRTI* + 1 *NNRTI* или 1 *NRTI* + 1 „небустовани“ *PI*, 1 *NRTI* + *RAL*, *MVC* + *RAL*, *PI/b* + *MVC*.
- д) Не препоручује се интермитентна терапија, узастопни или продужени прекиди лечења.

2.5. Вирусолошки неуспех (*Virological Failure, VF*)

Дефиниција

ХИВ-ВЛ > 50 копија/*mL* 6 месеци након почетка терапије. Код особа са веома високим почетним нивоом ХИВ-ВЛ (> 100.000 копија/*mL*) постизање вирусне супресије може потрајати дуже од 6 месеци. Накнадни вирусолошки неуспех („*rebound*“) је потврђени ХИВ-ВЛ > 50 копија/*mL* код особа са претходно недектабилним ХИВ-ВЛ.

Опште мере

1. Проверити очекивану потенцију режима, узимајући у обзир све верификоване генетске резистенције.
2. Процените адхеренцију, подношљивост режима, интеракције између лекова, интеракције лека и хране, психосоцијална питања.
3. Код вирусолошког неуспеха веома је важно тестирање резистенције на дотадашњу терапију. Обично је рутински доступно за нивое ХИВ-ВЛ > 200-500 копија/*mL* (могуће и у Републици Србији) и за ниже нивое виремие у специјализованим лабораторијама. Прибавити постојеће тестове резистенције на архивирание мутације.
4. Тестирање тропизма ако се разматра *MVC*.
5. Размотрити мерење концентрације лекова у крви („*therapeutic drug monitoring*“, *TDM*).
6. Прегледати историју АРТ.
7. Идентификовати опције лечења, активне и потенцијално активне лекове/комбинације.

Менаџмент вирусолошког неуспеха:

1. Ако је ХИВ-ВЛ > 50 и < 200 копија/*mL*:
 - Проверити и појачати адхеренцију.
 - Проверити ХИВ-ВЛ 1 до 2 месеца касније. (I)
 - Ако генотип не показује мутације резистенције (II): одржавати актуелну АРТ, ако садржи *INSTI* друге генерације или *PI/b*, и пажљиво пратити.
2. Ако је ХИВ-ВЛ потврђен > 200 копија/ *mL*:
 - Терапијска одлука ће зависити од резултата генотипског тестирања резистенције.
 - Ако нису пронађене мутације резистенције: проверити и појачати адхеренцију, извршити *TDM*, разговарати о промени АРТ режима.

- Ако су верификоване мутације резистенције: прелазак на супресивни режим заснован на основу резултата генотипске резистенције. Експертско разматрање у случају вишекласне резистенције.
- Циљ новог режима: ХИВ-ВЛ < 50 копија/мЛ унутар наредних 6 месеци.

Генералне препоруке у случају доказане мутације резистенције

Користити најмање 2, пожељно 3 активна лека у новом режиму, укључујући активне лекове из претходно коришћених класа, на основу мутација резистенција верификованих у актуелном и ранијим режимима.

1. Ако генотип показује само ограничене мутације на *NRTI* (нпр. *M184V* и/или 1-2 *TAM*), нови режим може укључивати 2 *NRTI* (*3TC* или *FTC* плус *TDF* или *TAF*) и 1 активни *PI/b* (тј. *DRV/b*) или *BIC* или *DTG* (*RAL* или *NNRTI* се не препоручују).
2. Ако генотип показује резистенцију на више АРТ класа (тј. ≥ 2 класе), нови режим ће обично користити:
 - најмање 1 потпуно активан *PI/b* (тј. *DRV/b*) или 1 потпуно активан *INSTI* друге генерације (*BIC*, *DTG*),
 - плус 1 или 2 лека који остају потпуно активни упркос резистенцији на друге АРТ класе (тј. 1 или 2 *NRTI* (и/или *DOR*),
 - и/или из класе која се раније није користила, тј. *INSTI*, *NNRTI*, *PI/b*, процењено према генотипском тестирању.
3. Ако су доступна < 2 активна лека, од случаја до случаја размотрити одлагање измене, осим код особа са ниским бројем *CD4* (< 100 ћелија/ μ L) или са високим ризиком од клиничког погоршања, ради очувања имунолошке функције кроз делимично смањење ХИВ-ВЛ (> 1 лог₁₀ копија/*mL* смањење) рециклирањем лекова.
4. Не препоручује се монотерапија.

Остала разматрања

- Не препоручује се прекид лечења.
- Наставак *3TC* или *FTC*, чак и ако је документована мутација резистенције (*M184V/I*), може бити користан.

Ако је доступно много опција, критеријуми пожељног избора укључују: једноставност режима, процену ризика од токсичности, интеракције медикамента и поштеду од будуће терапије спасавања

Додатна упутства:

- I У одсуству резистенције и код особа које се потпуно придржавају третмана, размотрити несупресивну виремију због ћелијске пролиферације.
- II Узети у обзир да се одређене мутације могу вратити и/или нестати ако нема селективног притиска лека.

3. КОМОРБИДИТЕТИ КОД ОСОБА СА ХИВ ИНФЕКЦИЈОМ

Лечење *PLWHIV* поред примене АРТ, превенције и лечења опортунистичких инфекција, подразумева и препознавање и збрињавање коморбидитета. Сматра се да у савременој ери АРТ, *PLWHIV* живе 50 година од почетка терапије. Може се рећи да је захваљујући антиретровирусној терапији ХИВ инфекција постала дуготрајно, хронично стање и да *PWH* старе са „својом“ ХИВ инфекцијом и својом АРТ, што подразумева дугорочну здравствену негу и лечење. У свим старосним групама, *PLWHIV* су изложене ризику од развоја коморбидитета, као што су незаразне болести и поремећаји менталног здравља.

Стопа смртности оболелих од ХИВ инфекције наставља да опада из године у годину, а главни узрочници смртог исхода у популацији *PLWHIV* се све више померају ка *non-AIDS* манифестацијама, тј. коморбидитетима. Бројна истраживања су показала да у поређењу са општом популацијом, *PLWHIV* имају већу вероватноћу да развију коморбидитете, посебно јер су изложени процесу старења. Ризик за њихов настанак, посебно метаболичких поремећаја, је мултифакторијалан. И поред достизања вирусне супресије уз АРТ, сам ХИВ индукује хроничну инфламацију. У етиопатогенетској основи хроничне инфламације налази се дисфункција имунског система и његова неадекватна активација, што директно утиче на развој коморбидитета. Развоју коморбидитета доприноси и кумулативно дејство АРТ, посебно старије генерације лекова, као што су поједини лекови из групе протеазних инхибитора (*PI*), нуклеозидних инхибитора реверзне транскриптазе (*NNRTI*) и нуклеозидних инхибитора реверзне транскриптазе (*NRTI*).

Најчешћи коморбидитети код *PLWHIV* су:

1. Дијабетес мелитус
2. Дислипидемија
3. Хипертензија
4. Малигнитети који нису удружени са ХИВ инфекцијом
5. Остеопороза
6. Бубрежне болести
7. Поремећаји менталног здравља
8. Болести јетре

3.1. Дијабетес мелитус

3.1.1. Дефиниција

Дијабетес мелитус (ДМ) је хронично обољење које обухвата групу сличних метаболичких поремећаја са заједничком карактеристиком, хипергликемијом (Табела 3). У зависности од етиологије настанка ДМ, хипергликемија може настати због смањеног лучења инсулина, смањеног искоришћавања или повећаног стварања глукозе.

Према патогенетским механизмима, може се поделити на:

1. тип 1 дијабетеса
2. тип 2 дијабетеса
3. други специфични облици дијабетеса
4. гестацијски дијабетес

Табела 3. Дијагностички критеријуми за постављање дијагнозе дијабетеса

(ммол/Л)	Нормална толеранција глукозе	Хипергликемија	
		Предијабетес	<i>Diabetes mellitus</i>
Ниво гликемије наташте (<i>mmol/L</i>)	<5,6	5,6-6,9	≥7,0
Гликемија након 2 часа провокације глукозом – <i>OGTT (mmol/L)</i>	<7,8	7,8-11,0	≥11,1
<i>HbA1C</i>	<5,6%	5,7-6,4%	≥6,5%

HbA1C - hemoglobin A1C ili glikozilirani hemoglobin, OGTT- test opterećenja glukozom

3.1.2. Епидемиологија

Подаци Светске здравствене организације (СЗО) који се односе на општу популацију, показују да је 2014. године 8,5% одраслих особа старијих од 18 година имало дијабетес. У периоду од 2000. до 2019. године стопа смртности је порасла за 3%. Истраживања која су обављана у популацији *PLWHIV*, указују на вишу преваленцу ДМ у односу на општу популацију. Национално истраживање које је спроведено у Сједињеним Америчким државама на 8610 одраслих *PLWHIV*, указује на преваленцу која износи 10,3%, док на сличну преваленцу указује истраживање учињено на 1494 *PLWHIV* у Француској и износи 10,4%. Подаци о оболелим *PLWHIV* од ДМ на територији Србије нису доступни.

3.1.3. Лечење

Лечење ДМ тип 2 најчешће започиње хигијенско-дијететским режимом и метформином (AI).

Уколико нису достигнути адекватни параметри гликорегулације, ХбА1ц, дневни гликемијски профил и вредност гликемије (Табела 4), уводи се дуална терапија која подразумева додавање лека из групе сулфонилуреје (СУ) или тиазолидинедиона (ТЗД) или агониста рецептора за глукагону сличан пептид 1 (*"glucagon like peptid 1 receptor agonist", GLP-1RA*) или инхибитора дипептилпептидазе (*DPP-4inh*), или инхибитора натријум-глукозног ко-транспортера 2 (*SGLT2i*). Комбинација лекова у дуалној терапији процењује се на основу гломеруларне филтрације (*GFR*) и ејекционе фракције (*EF*). Тројна терапија подразумева терапијски неуспех двојне терапије и увођење новог лека који није био део дуалне терапије, а значајну улогу у одлучивању о увођењу тројне терапије има и почетна вредност *HbA1c* (Слика 1). У случају врло високих вредности гликемије може се увести и инсулин. Приликом избора лекова за лечење ДМ тип 2 потребно је размотрити њихову интеракцију са антиретровирусним лековима (Слика 2). Инсулин нема интеракције са антиретровирусним лековима, а ниједан перорални антидијабетик није контраиндикуван због својих интеракција са антиретровирусним лековима, тако да избор лекова за лечење дијабетес мелитуса тип 2 код *PWH* нема ограничења, уз извесне корекције доза или интервала ординирања појединих пероралних антидијабетика.

Лекови који су тренутно доступни за лечење ДМ тип 2:

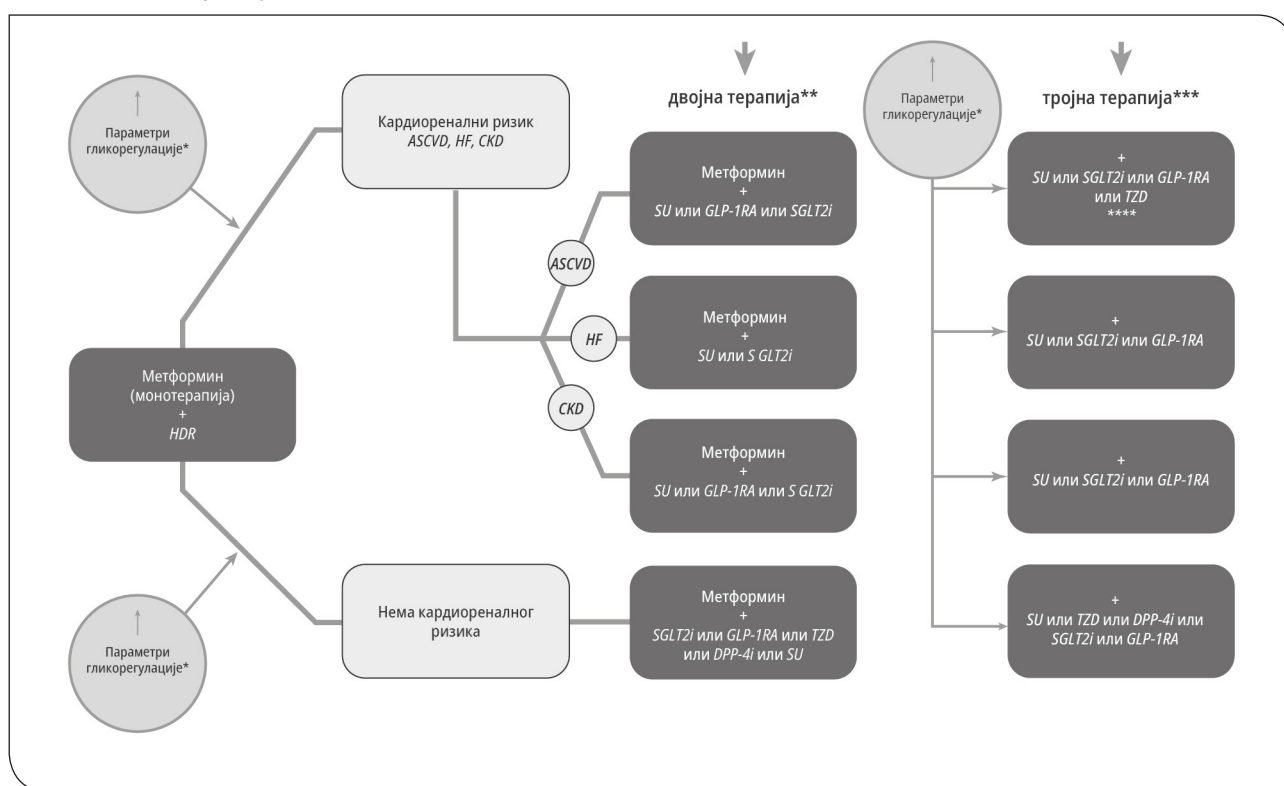
1. Бигванидини (Метформин)
2. Деривати сулфонилуреје (Глибенкламид, Гликлазид, Глимепирид)
3. Инхибитори натријум-глукозног ко-транспортера-2 (Канаглифлозин, Емпаглифлозин, Дапаглифлозин)
4. Агонисти рецептора за глукагону-сличан пептид-1 (Ексенатид, Лираглутид, Дулаглутид, Семаглутид)

5. Инхибитори дипептилпептидазе 4 (Ситаглиптин, Саксаглиптин, Алоглиптин)
6. Тиазолидинедиони (Пиоглитазон)

Табела 4. Терапијски циљеви у збрињавању ДМ тип 2

Параметар гликорегулације	Терапијски циљ
<i>HbA1c</i>	<7,0% <i>mmol/mol</i>
Ниво глукозе у крви пре оброка (капиларна крв)	4,4/7,2 <i>mmol/L</i>
Максималан ниво глукозе након оброка (капиларна крв)	<10,0 <i>mmol/L</i>

Слика 1. Терапија ДМ тип 2



HF (*heart failure*, срчана инсуфицијенција),

ASCVD (*atherosclerotic cardiovascular disease*, кардиоваскуларна болест са атеросклерозом),

CKD (*chronic kidney disease*, хронична бубрежна инсуфицијенција)

- * Параметри гликорегулације су: *HbA1c*, 24 сатовна варијабилност хипергликемије (дневни гликемијски профил) и вредност гликемије
- ** Задржавање Метформина као и избор другог лека у дуалној терапији процењује се на основу гломеруларне филтрације (*GFR*) и ејекционе фракције (*EF*)
- *** Тројна терапија се формира додавањем новог лека препорученог за лечење ДМ тип 2 који није био део дуалне терапије. У случајевима врло високих вредности гликемије, може се ординирати инсулин
- **** Лек из групе *TZD* је контраиндикован код пацијената са *HF*

Слика 2. Интеракција пероралних лекова за лечење ДМ и антиретровирусних (АРВ) лекова

NRTI	Metformin	Akarboza	Pioglitazon	Glibenklaid/ Gliklazid/ Glimepr.	GLP-1RA	Sita-/Saxa-/ Alogliptin	Kanagliflozin	Empagliflozi/ Dapagliflozin
3TC	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
ABC	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
TDF	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
TAF	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
FTC	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
RPV	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
DOR	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
DRV/r	↔	↔	↔	⬆️ / ⬆️ / ⬆️	↔	↔ / ⬆️ / ↔	⬇️	↔
DRV/c	⬆️	↔	⬆️	⬆️ / ↔ / ↔	↔	↔ / ⬇️ / ↔	↔	↔
RAL	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
DTG	⬆️	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
BIC	⬆️	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Легенда:

- ↔ нема интеракција
- ⬆️ потенцијална слаба интеракција, не захтева корекцију ординирања антидијабетика
- ⬇️ потенцијална интеракција која захтева корекцију ординирања антидијабетик
- ⬆️ повећање концентрације антидијабетика
- ⬇️ смањење концентрације антидијабетика

3.2. Дислипидемија

3.2.1. Дефиниција

Дислипидемија представља поремећај метаболизма липида који заједно са осталим факторима ризика за кардиоваскуларне болести утиче на развој атеросклерозе. Постоје јасни докази да регулација нивоа укупног холестерола и липопротеина ниске густине (*“low-density lipoprotein”, LDL*), има утицаја у превенцији кардиоваскуларних болести. Због тога регулација нивоа укупног холестерола (*UC*) и *LDL* представља главни циљ терапије.

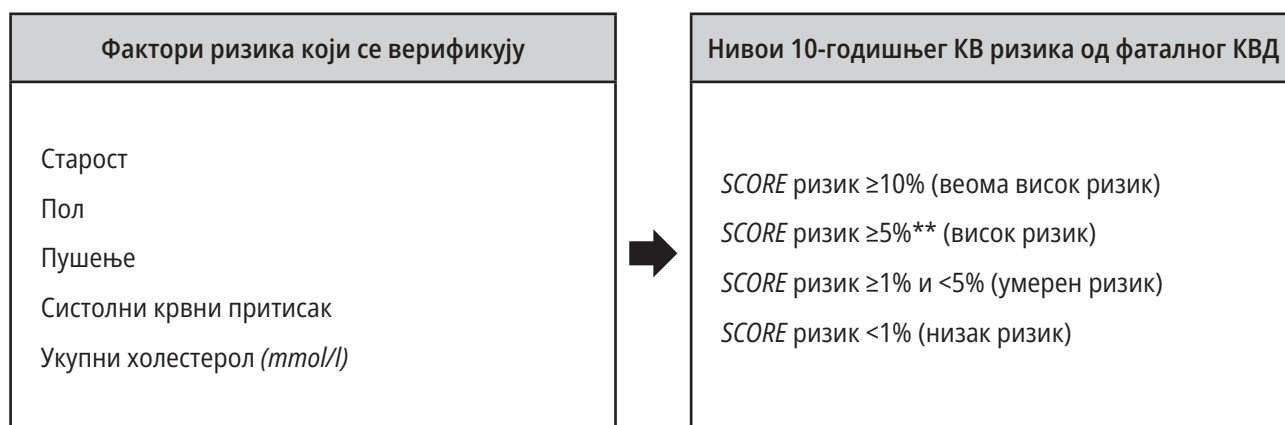
3.2.2. Епидемиологија

Неки од доступних података о дислипидемији у општој популацији на 294.063 особе које су учествовале у укупно 177 истраживања и мета анализа у Африци, указују на преваленцу дислипидемије од 25,5%. Ако упоредимо са доступним подацима за *PLWHIV* из Уједињеног Краљевства (УК) на 964 пацијената проценат дислипидемије је значајно већи и износи 41,4%. Подаци о високој преваленци дислипидемије код *PLWHIV* који су на АРТ указује и истраживање из Етиопије на 392 пацијента, где је дислипидемија забележена код 59,9% *PWH*.

3.2.3. Процена укупног кардиоваскуларног ризика

Дислипидемија има важну улогу у процени кардиоваскуларног ризика (КВР). Тренутно актуелне европске препоруке за превенцију КВР, препоручују употребу система процене коронарног ризика (*System Coronary Risk Estimation, SCORE*). *SCORE* представља табелу ризика који процењује 10-годишњи ризик за појаву првог фаталног кардиоваскуларног догађаја (КВД) и односи се на оклузивне артеријске болести које подразумевају срчани удар, изненадну срчану смрт, мождани удар и друго (Слика 3). *SCORE* се користи код особа које немају дијагностиковану кардиоваскуларну болест, дијабетес и хроничну бубрежну инсуфицијенцију, јер се сматра да особе које већ имају ове болести имају висок ризик и захтевају корекцију фактора ризика (Табела 5).

Слика 3. *SCORE* и фактори ризика за КВД



* Пацијенти који су имали претходни акутни ИМ, акутни коронарни синдром, процедуре за реваскуларизацију, верификовану КВБ, исхемијски мождани удар, дијабетес тип 1 или тип 2, хроничном реналном инсуфицијенцијом припадају групи веома високог кардиоваскуларног ризика независно од вредности *SCORE*, и захтевају корекцију фактора ризика.

** *SCORE* ризик $\geq 5\%$ граница која подразумева моменталну модификацију фактора ризика

Табела 5. Препоручене циљне вредности *LDL* холестерола у зависности од КВР

<i>SCORE</i>	<i>LDL</i>
$\geq 10\%$ (веома висок КВ ризик)	$< 1,4$ mmol/l (или смањење <i>LDL</i> за 50% уколико се циљне вредности не могу достићи)
$\geq 5\%$ и $< 10\%$ (Повећање тежине)	$< 1,8$ mmol/l
$\geq 1\%$ и $< 5\%$ (умерен ризик)	$< 2,6$ mmol/l
$< 1\%$ (низак ризик)	$< 3,0$ mmol/l

3.2.4. Лечење

Као први лек избора препоручује се лек из групе статина код високоризичних особа са хипертриглицеридемијом ТГ > 2,3 mmol/L (AI).

За веома високе вредности ТГ > 10 mmol/L треба користити фибрате. Статини су први лек избора и за лечење нивоа холестерола липопротеина ниске густине. Код особа са интолеранцијом на статине или постојања интеракција између статина и/или инхибитора апсорпције холестерола и антиретровирусних лекова (АРВ), треба размотрити употребу лек из групе инхибитора субтилисин пропротеин конвертазе / kexin tip 9 (PCSK9 инхибитори).

Лекови у лечењу дислипидемије су:

1. Статини (Правастатин, Симвастатин, Аторвастатин, Росувастатин)
2. Инхибитори апсорпције холестерола (Езетимибе)
3. Инхибитори субтилисин пропротеин конвертазе / kexin tip 9 (PCSK9 инхибитори) (Еволоцумаб, Алироцумаб)
4. Фибрати (Фенофибрат)

Приликом избора лека у лечењу дислипидемије код *PLWHIV*, потребно је размотрити интеракцију антилипемика и антиретровирусних лекова (АРВ) које прима пацијент (Слика 4).

Слика 4. Интеракције лекова за лечење дислипидемије (антилипемиси) и АРВ

NRTI	Pravastatin	Simvastatin	Atorvastatin	Rosuvastatin	Ezetimibe	Evolocumab	Alirocumab	Fenofibrat
ЗТЦ	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
ABC	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
TDF	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
TAF	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
FTC	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
RPV	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
DOR	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
DRV/r	⬆	⬆	⬆	⬆	⬆	↔	↔	↔
DRV/c	⬆	⬆	⬆	⬆	⬆	↔	↔	↔
RAL	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
DTG	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
BIC	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Легенда:

- ↔ нема интеракција
- ⬆ потенцијална слаба интеракција, не захтева корекцију ординирања лекова
- ⬇ потенцијална интеракција, захтева корекцију ординирања лекова
- ⬛ контраиндикувана истовремена употреба
- ⬆ пораст концентрације антилипемика

3.3. Хипертензија

3.3.1. Дефиниција

Хипертензија или повишен крвни притисак (КП) дефинише се као вредност систолног крвног притиска (СКП) ≥ 140 ммХг и/или дијастолног крвног притиска (ДКП) ≥ 90 ммХг, мерено у ординацији (Табела 6). Представља један од водећих узрока морбидитета и морталитета. Значајно повећава ризик од коронарне болести срца, конгестивне инсуфицијенције срца, можданог удара, бубрежне инсуфицијенције и периферне артеријске болести.

Табела 6. Класификација крвног притиска

Категорија	Систолни крвни притисак (mmHg)	Дијастолни крвни притисак (mmHg)
Нормални КП	120-129	80-84
Висок нормални КП	130-139	85-89
Први степен хипертензије	140-159	90-99
Други степен хипертензије	160-179	100-109
Трећи степен хипертензије	≥ 180	≥ 110

3.3.2. Епидемиологија

Преваленца хипертензије варира у зависности од развијености земље или региона у коме она прати. Подаци Светске здравствене организације (СЗО) указују да афрички континент има највећу преваленцу хипертензије (27%), док је у Сједињеним америчким државама најнижа преваленца хипертензије (18%). Број одраслих особа са хипертензијом порастао је са 594 милиона у 1975. на 1,13 милијарду у 2015. години, са повећањем, углавном, у неразвијеним и земљама у развоју. Висока преваленца се према истраживањима бележи и код *PLWHIV*. Према неким истраживањима и до 29,5% у неразвијеним земљама, док су подаци из УК на 964 испитаника у популацији *PLWHIV* указали на преваленцу од 24,6%. Подаци о броју пацијената оболелих од хипертензије међу *PLWHIV* у Србији нису доступни.

3.3.3. Лечење

Приликом успостављања дијагнозе, као и у току лечења хипертензије, препоручује се периодична израда основних лабораторијских анализа за евалуацију хипертензије (Табела 7).

Лечење хипертензије се састоји од промене начина живота и медикаментозне терапије код већине пацијената (AI).

Препоручује се брзо започињање медикаментозног лечења код пацијената са хипертензијом 2. и 3. степена. Код пацијената са хипертензијом 1. степена препоручује се започињање медикаментозне терапије уколико се хипертензија одржава и поред промене начина живота. Код пацијената са хипертензијом 1. степена са високим ризиком, медикаментозна терапија се уводи упоредо са променом начина живота (Табела 8).

Медикаментозна терапија хипертензије подразумева употребу пет главних класа лекова:

1. АЦЕ-инхибитори (Катоприл, Цилазаприл, Еналаприл, Фосиноприл, Периндоприл, Рамиприл)
2. АРБ блокатори (Ирбесартан, Лосартан, Олмесартан, Телмисартан, Валсартан)
3. бета-блокатори (Атенолол, Бисопролол, Карведиол, Метопролол, Небиволол, Пропранолол)
4. калцијумски антагонисти (Амлодипин, Дилтиазем, Фелодипин, Нифедипин, Верапамил)
5. диуретици (Амилорид, Бендрофлуметхиазиде, Еплеренон, Фуросемид, Хидрохлортиазид, Индапамид, Торасемид, Хипамид)

Медикаментозна терапија се код већине пацијената започиње комбинацијом два лека (Табела 8). Препоручују се комбинације блокатора ренин-ангиотензин система (РАС), инхибитор ангиотензин конвертујућег ензима (АЦЕ инхибитор) или блокатор ангиотензин 2 рецептора (АРБ блокатор), са калцијумским антагонистом или диуретиком. Бета-блокатор у комбинацији са диуретиком или неки лек из осталих великих класа је алтернатива када постоје специфичне индикације за примену бета-блокатора.

Табела 7. Препоруке за узимање основних лабораторисјких анализа за евалуацију хипертензије

Процена бубрежне функције	седимент урина, екскреција протеина, уреа, креатинин, <i>GFR</i>
Електролити у серуму	натријум, калијум, калцијум
Хормони штитасте жлезде	<i>TSH</i> и <i>fT4</i> у серуму
Метаболички параметри	гликемија наше, укупни холестерол, <i>HDL</i> и <i>LDL</i> холестерол, триглицериди
Друго	хемоглобин и хематокрит

Табела 8. Иницијално лечење хипертензије у односу на иницијално измерене вредности крвног притиска (КП)

Висок нормални КП	1. степен хипертензије	2. степен хипертензије	3. степен хипертензије
Промена начина живота	Промена начина живота	Промена начина живота	Промена начина живота
Медикаментозна терапија се може увести код пацијената који имају јако висок ризик за развој кардиоваскуларних болести (КВБ), посебно болести коронарних артерија (БКА)	Код пацијената са умереним до ниским ризиком за КВБ, започети промену начина живота да би се одредило да ли долази до нормализације КП. У случају пацијената који имају висок или јако висок ризик за развој КВБ, ренално оштећење или органско оштећење посредовано хипертензијом (ООПХ), одмах започети медикаментозну терапију упоредо са променом начина живота	Одмах започети медикаментозну терапију код свих пацијената	Одмах започети медикаментозну терапију код свих пацијената
	Уколико КП није контролисан након периода од 3 до 6 месеци код пацијената са ниским до умереним КВБ започети медикаментозну терапију	Постизање контроле КП унутар 3 месеца	Постизање контроле КП унутар 3 месеца

Промена начина живота подразумева адекватну исхрану, бављење физичком активношћу, прекид пушења и друго и обавезна је и код пацијената са граничним КП (Табела 9). Избор лекова и стратегија њихове примене приказана је у Табели 10. Као и у случају лечења других коморбидитета и у избору антихипертензива, потребно је размотрити њихову интеракцију са антиретровирусним лековима (Слика 5).

Табела 9. Модификација начина живота у вођењу хипертензије

Смањење телесне масе	Достићи и одржавати индекс телесне масе (<i>BMI</i>) $\leq 25 \text{ kg/m}^2$
Препоручена рестрикција уноса соли	$\leq 5 \text{ gr NaCl/dan}$
Променити начин исхране	Исхрана богата воћем, поврћем, коштуњавим плодовима, рибом, незасићеним масним киселинама (маслиново уље), смањење потрошње црвеног меса
Умерена потрошња алкохола	За оне који конзумирају алкохол, препорука је потрошња ≤ 2 пића за мушкарце и ≤ 1 пиће за жене, дневно.
Физичка активност	Препоручују се аеробне вежбе (нпр. најмање 30 мин умерених динамских вежби, 5-7 дана недељно)
Прекид пушења	Програм подршке, као и упућивање на програме за одвикавање од пушења

Табела 10. Модификација начина живота у вођењу хипертензије

Корак 1 Иницијална терапија**	Двојна комбинација	<i>ACEi</i> или <i>ARB</i> + <i>CCB</i> или диуретик	Бета-блокатори се уводе на било ком терапијском нивоу.
Корак 2 Неконтролисани КП	Тројна комбинација	<i>ACEi</i> или <i>ARB</i> + <i>CCB</i> + диуретик	Индикације: коронарна болест, после ИМ, срчана инсуфицијенција, контрола срчане фреквенце, трудноћа
Корак 3 Резистентни КП	Тројна комбинација+ <i>Spirinolacton</i> или други диуретик, алфа или бета блокатор	<i>ACEi</i> или <i>ARB</i> + <i>CCB</i> + диуретик + <i>Spirinolacton</i> (25-50 mg) или други диуретик, алфа или бета блокатор	

КП- крвни притисак,

ACEi (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*, ангиотензин конвертујући ензим инхибитор),

ARB (*angiotensin receptor blocker* ангиотензин рецептор блокатор),

CCB (*calcium channel blocker*, блокатор калцијумских канала),

ИМ инфаркт миокарда

* Препоручује се употреба фиксних комбинација *ACE*-инхибитора или *ARB*, са калцијумским антагонистом или диуретиком.

** Иницијална терапија изузетно може бити у виду монотерапије за пацијенте са КП првог степена са систолним КП $\leq 150 \text{ mmHg}$ и ниским ризиком за кардиоваскуларне болести, крхке пацијенте старије од 80. година живота

Слика 5. Стратегија примене медикаментозне терапије за лечење хипертензије*

	3TC	ABC	TDF	TAF	FTC	RPV	DOR	DRV/r	DRV/c	RAL	DTG	BIC
Katopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Cilazapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Enalapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Fosinopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔
Perindopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ramipril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Irbesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔
Losartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔
Olmesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Telmisartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Valsartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Atenolol	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↑	↑
Bisoprolol	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Karvedilol	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Metoprolol	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Nebivolol	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Propranolol	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Amlodipin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Diltiazem	↔	↔	↔	↔	↔	ε	ε	↑	↑	↔	↔	ε
Felodipin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Nifedipin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Verapamil	↔	↔	ε	ε	↔	ε	ε	↑	↑	↔	↔	ε
Amilorid	↑ ε	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Bendroflumeth	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Eplerenon	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Furosemid	↔	↔	ε	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Hidrohlortiazid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Indapamid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Torasemid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔
Xipamid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Spirinolakoton	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Metildopa	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Sakubitril	↔	↔	■	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔

*адаптирано према <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>

Легенда:

- ↔ нема интеракција
- потенцијална слаба интеракција, не захтева корекцију ординирања лекова
- потенцијална интеракција, захтева корекцију ординирања лекова
- контраиндикувана истовремена употреба
- ↑ пораст концентрације антихипертензива
- ↓ смањење концентрације антихипертензива
- ε повећање концентрације антиретровирусног лека

3.4. Малигнитети који нису повезани са сидом

Последњих година све је већа инциденца оболелих од малигнитета који нису удружени са сидом, код *PLWHIV*. Сматра се да је успех антиретровирусне терапије утицао на продужен животни век *PLWHIV*, због чега су све чешћи коморбидитети који су уобичајени за животно доба у општој популацији, што обухвата и малигнитете који нису повезани са сидом (*non-AIDS defining malignancies, non-ADMs*).

Према подацима о канцеру широм света (*Worldwide cancer data, WCD*) из 2020. године, код 18,1 милиона особа је дијагностикован карцином. Код опште популације најчешћалији је карцином дојке, са преваленцом од 12,5%, затим плућа 12,2%, а на трећем месту је колоректални карцином 10,7%. Сматра се да је ризик код *PLWHIV* два до три пута већи за развој *non-ADMs*, у односу на општу популацију. Најчешћалији малигнитет који није повезан са ХИВ је анални карцином. Такође, сматра се да је код *PLWHIV* повећана осетљивост за развој карцинома плућа, који је један од најчешћалијих карцинома код мушкараца у општој популацији. С друге стране, сматра се да је учесталост карцинома дојке, слична или чак нижа код *PLWHIV* у односу на општу популацију.

Велики значај у смањењу преваленце *non-ADMs* свуда у свету, придаје се превенцији малигнитета. У том смислу прокламоване су опште мере превенције. У табели 12 приказана је корелација најзначајнијих мера превенција са одређеним *non-ADM*. Такође, у превенцији *non-ADMs*, велики значај има и редован скрининг популације *PLWHIV*. Прокламоване су препоруке за скрининг за *PLWHIV* без симптома и видљивих знакова *non-ADMs*, које немају или није познато да имају повећани ризик од развоја *non-ADMs* (AI) (Табела 13). Скрининг препоруке за *PLWHIV* су у корелацији са Националним програмом за скрининг малигних болести у општој популацији, а такође, ослањају се и на сродне препоруке Европског удружења клиничара који се баве лечењем сиде (*European AIDS Clinical Society, EACS*).

Лечење *non-ADMs* спроводи се према протоколима за лечење малигних болести у општој популацији. Приликом избора и спровођења системске терапије малигне болести, потребно је размотрити интеракције лекова који се примењују за лечење малигних болести са антиретровирусним лековима. Системска анти-канцер терапија, хемиотерапија и радиотерапија доводи до леукопеније, неутропеније и *CD4* лимфоцитне деплеције, па је потребно спроводити профилаксу опортунистичких инфекција, независно од нивоа *CD4* лимфоцита у периферној крви особе са ХИВ инфекцијом. Препоручује се спровођење анти-гљивичне профилаксе, анти-варичела зостер вирус (ВЗВ)/херпес симплекс вирус (ХСВ) профилаксе, профилаксе *Pneumocystis jirovecii (carinii)* пнеумоније (ПЦП) и профилаксе нетуберкулозне микобактеријалне инфекције („*Non-Tuberculous Mycobacterial infection*“, *NTM* профилакса) (види одељак третман опортунистичких инфекција). Такође, препоручује се израда анализа броја *CD4* лимфоцита месец дана после завршетка хемиотерапије, односно, радиотерапије, те се на основу резултата наставља или прекида спровођење профилаксе опортунистичких инфекција.

Табела 12. Опште мере превенције малигнитета

Избегавање фактора ризика за настанак рака	Малигнитети одређених органа удружени са факторима ризика
Престанак пушења	Плућа, ларинкс, орофарингс, езофагус, бубрег, бешика, панкреас, желуцац
Физичка активност	Колон, дојка
Промене у исхрани	Дојка, колон, ендометријум, простата
Гојазност $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$	Колон, дојка, ендометријум, бубрег, езофагус
Избегавање сунчања	Немеланомски типови рака коже и меланом

BMI – “*body mass index*”, индекс телесне масе

Табела 13. Препоруке за скрининг *PWH* у смислу превенције *non-ADMs*

Врста <i>non-ADMs</i>	Тест или процедура	Популација
Дојка	Мамографија <i>MRI</i>	Жене старости 40-49 година (индивидуална одлука) Жене 50-74 године: сваке друге године
Цервикс	<i>Pap</i> -test <i>HPV test</i>	Жене 21-65 година, сваке три године Жене 30-65 година: сваких 5 година
Колоректални	Сигмоидоскопија Тест на окултно крварење Колоноскопија	Особе 50-75 година: сваких 5 година
Анални	Ректални туш и цитолошки преглед ануса	MSM и особе за HPV дисплазијом (Анална интраепителна неоплазија, АИН): скрининг на 1-3 године
Плућа	Компјутеризована томографија (CT) малих доза	Особе 55-80 година старости, с историјом пушења ≥ 30 паклица годишње, и даље су пушачи, или су прекинули током последњих 15 година.
Простата	<i>PSA</i>	Мушкарци свих узраста, посебно преко 50 година живота (преорука за овај скрининг је контраверзна)
Јајник	<i>CA 125</i> Трансвагинални ултразвук	Сматра се да не постоји довољно прецизан тест код кога је доказана ефикасност за рано откривање карцинома јајника
Кожа	Комплетан преглед коже од стране пацијента или лекара	Самопреглед месечно
Јетра (HCC)	Ултразвучни преглед јетре и <i>AFP</i>	Особе са <i>HBV</i> и <i>HCV</i> инфекцијом, посебно > 45 године, коинфекција са <i>HDV</i> : сваких годину дана

MRI- magnetic resonance imaging,

HCC- hepato-celularni karcinom,

AFP- alfa fetoprotein,

PSA- prostata specifični antigen,

CA 125 - karcinom antigen 125

3.5. Болести костију

3.5.1. Дефиниција

Болест костију код особа са ХИВ инфекцијом може се испољити у виду: остонекрозе, остеомалације и остеопорозе. Особе које живе са ХИВ инфекцијом (*PLWHIV* или *PWH*) су у већем ризику за развој свих наведених болести, с обзиром на сталну имунску активацију, хроничну инфламацију и активацију путева коагулације. Поред наведеног, ризик за развој коштаних обољења повећан је у овој популацији пацијената и због интензивније конзумације алкохола, цигарета и психоактивних супстанци, као и због значајне преваленце коагулопатија, постојања ко-инфекције са ХЦВ, употребом кортикостероида и постојањем токсичног ефекта антиретровирусних лекова (АИ).

Остонекроза или аваскуларна некроза костију (АВН) настаје због смањеног снабдевања костију крвљу. Студије су показале да *PWH* имају сто пута већи ризик за остонекрозу, у односу на општу популацију. Основни патофизиолошки механизам у настајању остонекрозе је васкулитис изазван антикардиолипинским антителима, која доводе до оштећења ендотелијалних ћелија крвних судова, агрегације тромбоцита, васкуларне тромбозе и последично до развоја остонекрозе.

Остеомалација се карактерише ослабљеном минерализацијом костију, најчешће изазваном недостатком витамина Д, али може бити изазвана и неким другим, ретким стањима. Удружена је са ниском густином коштане структуре ("*bone mineral density*", *BMD*) мереном остеодензитометријом (*Dual-energy X-ray absorptiometry*, *DEXA*) и фрактурама. Такође, потрошња фосфата изазвана употребом ТДФ може бити удружена са остеомалацијом. Клиничка презентација је са болом у костима и отежаним ходом због микрофрактура, уз лабораторијске параметре, снижен ниво виомина Д, хипофосфатемија и повишена вредност алкалне фосфатазе у крви. Пошто *DEXA* не прави разлику између остеомалације и остеопорозе, преваленца остеомалације може бити потцењена.

Остеопороза представља најчешћу болест костију код *PWH* и у даљем тексту ће бити речи о овом клиничком ентитету. Коморбидитети који зависе од година старости пацијента, међу којима је и остеопороза, добијају на значају старењем популације мареним остеодензитометријом. Представља смањење коштане густине (*BMD*) и промену архитектуре костију, што доводи до смањења чврстине костију и повећања ризика од фрактура. Светска здравствена организација је успоставила дефиницију остеопорозе на основу Т-скора. Према тој дефиницији свака вредност Т-скора испод -2.5 представља остеопорозу, вредност Т-скора између -1 и -2.5 је остеопенија, а нормална вредност Т-скора је изнад -1.

3.5.2. Епидемиологија

У Аустралији, у општој популацији старосне групе 50–69 година, 3% мушкараца и 13% жена има остеопорозу. Преваленца остеопорозе у популацији особа са ХИВ инфекцијом већа је него у општој популацији. Мета-анализе су показале да је укупна преваленција у популацији *PWH* око 15 %, са 3,68 пута већим ризиком од развоја остеопорозе, у односу на популацију особа које немају ХИВ инфекцију, сличних демографских карактеристика. Такође, ризик од фрактура костију повећан је у популацији *PWH*. Студије у Сједињеним америчким државама показале су пораст ризика од фрактура код *PWH*, почевши од 30 година старости код мушкараца и 40 година код жена. Друге студије су показале повећану учесталост фрактура у популацији *PWH* и то 30–70% већу у односу на општу популацију особа сличних демографских карактеристика.

3.5.3. Етиологија

Поред наведених фактора који доводе до остеопорозе код *PWH*, као што су: стална имунска активација, хронична инфламација, антиретровирусни лекови (пре свих ТДФ и потенцијално лекови из групе протеазних инхибитора), коинфекција са ХЦВ, традиционални ризици и др., значајан узрок остеопорозе код *PWH* је и директан утицај ХИВ на густину костију. ХИВ директно изазива губитак коштане масе, тако што његови протеини повећавају остеокластичну активност и подстичу остеобластну апоптозу, чиме узрокују слабљење коштане структуре. Показано је да ХИВ gp120 повећава степен апоптозе примарних остеобласта и може изазвати промену диферентовања мезенхималних ћелија из остеобласта у адипоците. Такође, ХИВ gp120 модулира функцију и развој остеокласта, повећавајући регулацију *RANKL* протеина, који повећавају остеокластичну активност. Поред наведеног, показано је у *in vitro* студијама да ХИВ протеини, Тат и Неф, подстичу старење мезенхималних стем ћелија и мењају остеобластну диференцијацију. Поред свих наведених узрока и фактора ризика за развој остеопорозе код *PWH*, важна је и Б ћелијска дисфункција која се јавља у току ХИВ инфекције и која је повезана са губитком коштане масе, као и често присуство других коморбидитета код *PWH*, посебно хипогонадизма, који и сами представљају факторе ризика за развој остеопорозе.

3.5.4. Испитивање пацијената у смислу остеопорозе

У циљу превенције фрактура код *PWH*, неопходно је проценити факторе ризика за остеопорозу, испитати пацијенте у смислу остеопорозе и одредити десетогодишњи ризик за фрактуру кука и друге *major* патолошке фрактуре, на основу алгорита за процену ризика за фрактуру (*The Fracture Assessment Tool, FRAX*)(AI).

Поменути алгорита се заснива на унетим подацима о карактеристикама пацијента, *BMD* одређеним *DEXA* и клиничким факторима ризика. Приликом израчунавања ризика од патолошких фрактура, потребно је размотрити ХИВ инфекцију као узрок секундарне остеопорозе.

Препоручује се разматрање традиционалних (класичних) фактора ризика за остеопорозу и одређивање ризика од фрактура на основу *FRAX* алгорита код свих *PWH* старијих од 40 година. Класични фактори ризика су: старење, женски пол, хипогонадизам, податак о прелому кука из породичне анамнезе, низак индекс телесне масе ("*body mass index*", *BMI*), $\leq 19 \text{ kg/m}^2$, пушење, физичка неактивност, податак о патолошкој фрактури (фрактура на малу трауму), претерано конзумирање алкохола (> 3 јединице/дан), употреба глукокортикоида (преднизон 5 mg/дан или еквивалент у периоду више од 3 месеца).

Размотрити обављање *DEXA* код *PWH* ако припада некој од наведених група пацијената, односно, ако има најмање један од следећих ризика:

1. жене у менопаузи
2. мушкарци старији од 50 година
3. висок ризик за падове
4. пацијенти са високим ризиком за фрактуру (*FRAX* $> 20\%$), процењеним без *DEXA*
5. пацијенти са патолошким фрактуром, односно фрактуром на малу трауму
6. пацијенти са симптоматским хипогонадизмом
7. употреба оралних глукокортикоида (преднизон 5 mg/дан или еквивалент у трајању дужем од 3 месеца)

Особама са ХИВ инфекцијом и традиционалним ризицима за остеопорозу, који испуњавају критеријуме за обављање *DEXA*, потребно је урадити снимање пре или убрзо по започињању АРТ (AI). Ако је *BMD* Т-скор нормалан (≥ -1), потребно је поновити *DEXA* за 3 – 5 година ако пацијент припада групи 1, 2 и 3. Није потребно понављати *DEXA* за пацијенте из група 4, 5 и 6, осим ако су се ризици пацијената из ових група променили. Пацијентима из групе 7 потребно је поновити *DEXA* само ако је кортикостероидна терапија настављена после првог снимања. Ако је *BMD* низак ($\leq -2,5$), потребно је искључити или потврдити узроке секундарне остеопорозе, као што су: хиперпаратироидизам, витамин Д дефицијенција, хипертироидизам, малабсорпција, хипогонадизам или аменореја, дијабетес мелитус и хронична болест јетре. Такође, потребно је урадити рендгенски снимак кичменог стуба у латералној пројекцији, ако је *DEXA* дијагностикована остеопороза или ако је пацијент имао значајан губитак у висини (> 4 cm) или ако се развила кифоза, у циљу проналажења патолошких фрактура кичмених пршљенова.

3.5.5. Дефицит витамина Д

Витамин Д инсуфицијенција има преваленцу од више од 80 % у популацији *PWH* и удружена је са повећањем ризика за остеопорозу, дијабетес тип 2, прогресију у сиду и морталитет. Има сезонско испољавање, те је зими за око 20 % већа преваленца инсуфицијенције витамина Д, него у летњим месецима. Ако је концентрација витамина Д у крви 25 – 50 nmol/L, такав недостатак зовемо инсуфицијенцијом, а ако је мања од 25 nmol/L, то је дефицијенција витамина Д.

У оквиру иницијалног прегледа *PWH*, посебно оних са ниском *BMD* и високим ризиком од патолошких фрактура или испољеном фрактуром, потребно је утврдити витамин Д статус, односно урадити анализу концентрације серумског 25-хидрокси витамин Д (25-(OH) витамин Д. Ако се утврди недостатак витамина Д, потребно је урадити и анализу паратхормоне (ПТХ), калцијума (Ca), фосфата (P) и алкалне фосфатазе (AP).

Удруженост ниског нивоа Ca и ниског нивоа P, са или без високе концентрације AP, може указати на остеомалацију и витамин Д дефицијенцију. Уколико постоји недостатак Д витамина, потребно га је надокнадити суплементима (AI).

Надокнада Д витамина, може спречити губитак коштане масе изазване започињањем АРТ. Саветује се надокнада 5.000 – 10.000 IU, дневно, 8 – 10 недеља, уз додаток Ca, ако се претпоставља да особа не узима довољно Ca у исхрани. Првенствени циљ је да се постигне серумска концентрација витамина Д већа од 50 nmol/L и да се одржи нормална серумска концентрација ПТХ. Терапијски циљ је да се одржи здравље костију *PWH*. Саветује се контролна анализа 25-(OH) витамина Д у крви. Ако је постигнут циљ, саветује се наставак надокнаде витамина Д у дози од 800 – 2.000 IU и израда контролне анализе после шест месеци узимања витамина Д. Потребно је имати у виду да *PI (DRV)* може утицати на витамин Д статус, инхибирајући конверзију из 25-(OH) витамин Д у 1,25-(OH) витамин Д, главни биолошки активни облик витамина Д.

3.5.6. Лечење остеопорозе

Третман остеопорозе код *PWH* састоји се од: промене антиретровирусног терапијског режима, ако садржи лек који делује токсично на кости, промене исхране и стила живота и примене фармаколошке терапије (AI).

Особе са ХИВ инфекцијом које имају ниску вредност *BMD* не би требало да примају *TDF* ни бустовани *DRV*, обзиром да ови лекови могу довести до смањења густине костију.

Ако је новооткривеној *PWH* дијагностикована остеопороза у току иницијалног скрининга, при започињању АРТ, потребно је избегавати поменуте антиретровирусне лекове, а ако је дијагноза остеопорозе успостављена код *PWH* која већ прима АРТ, потребно је променити *TDF* у *TAF*, односно, бустовани протеазни инхибитор у инхибитор интегразе или симпликовати режим, променом постојећег тројног у дуални терапијски режим (AI).

Промене у исхрани и стилу живота код *PWH* са остеопорозом подразумевају: адекватно уношење протеина и *Ca* исхраном, престанак пушења, избегавање прекомерног конзумирања алкохола, одржавање здраве телесне тежине, односно, нормалног BMI, редовна физичка активност и адекватно, али и безбедно излагање сунчевим зрацима, као извору витамина Д. Препоручена дневна доза *Ca* коју треба унети храном је 1.300 mg, за жене старије од 50 година, 1.000 mg за мушкарце старе 50 – 70 година и 1.300 mg за мушкарце старије од 70 година. Ако се храном не уноси наведена, адекватна доза, *Ca* је могуће уносити и саплементима. Приликом надокнаде *Ca* саплементима код *PWH* који у оквиру антиретровирусне терапије примају долутегравир, неопходно је препоручити узимање *Ca* 6 x пре или 2 x после дозе поменутог антиретровирусног лека, обзиром да *Ca* омета ресорпцију долутегравира.

Фармаколошка терапија остеопорозе започиње се када *PWH* има *BMD* < -2,5, са или без патолошких фрактура, леком из групе бисфосфоната, алендронате (AI).

У Србији је регистрован у облику таблете, где је у фиксној комбинацији са витамином Д3 (холекалциферол). Таблета садржи 70 mg алендронате и 5.600 и.ј. витамина Д3. Препоручена доза је једна таблета на недељу дана. Поред наведеног лека, могуће је користити саплементе *Ca* и витамина Д, у зависности од њихових концентрација у крви, као и од количине ових супстанци унетих храном коју конзумира *PWH*. У случају да једногодишња терапија алендронатом није имала успеха и да је за то време дошло до нове патолошке фрактуре и пада вредности Т-скора добијеним *DEXA*, препоручује се замена алендроната у деносумаб, лек из групе моноклонских антитела, које неутралише *RANKL*. У Србији је регистрован у облику раствора за инекцију, 60 mg /mL. Препоручена доза је 60 mg, примењен у облику појединачне субкутане инекције, на 6 месеци. Сличне индикације као и деносумаб, има и терипаратид, рецомбинантни Н-терминални део паратиroidног хормона, али има врло мало података о његовој примени код *PWH*. Регистрован је у Србији у облику раствора за инекцију, 20 µg /80 µL. Препоручена доза је 20 µg/дан. Значајно је напоменути да нема интеракције лекова који се користе за остеопорозу са антиретровирусним лековима.

3.6. Бубрежне болести

3.6.1. Дефиниција

Особе које живе са ХИВ инфекцијом имају већи ризик за развој акутних и хроничних бубрежних обољења, у односу на општу популацију (AI).

Болести бубрега код *PWH* се испољавају у виду: ХИВ нефропатије (*HIV associated nephropathy, HIVAN*), фокалне сегментне гломерулосклерозе, болести имунских комплекса, нефропатије због других коморбидитета (нпр. дијабетес), нефропатије изазване антиретровирусним и другим лековима, као и у виду оштећења бубрега изазвана опортунистичким инфекцијама. У смислу дијагностиковања хроничне бубрежне болести и разликовања наведених клиничких ентитета, као завршну дијагностичку процедуру, потребно је урадити биопсију бубрега и патохистолошки преглед биоптата (AIIa).

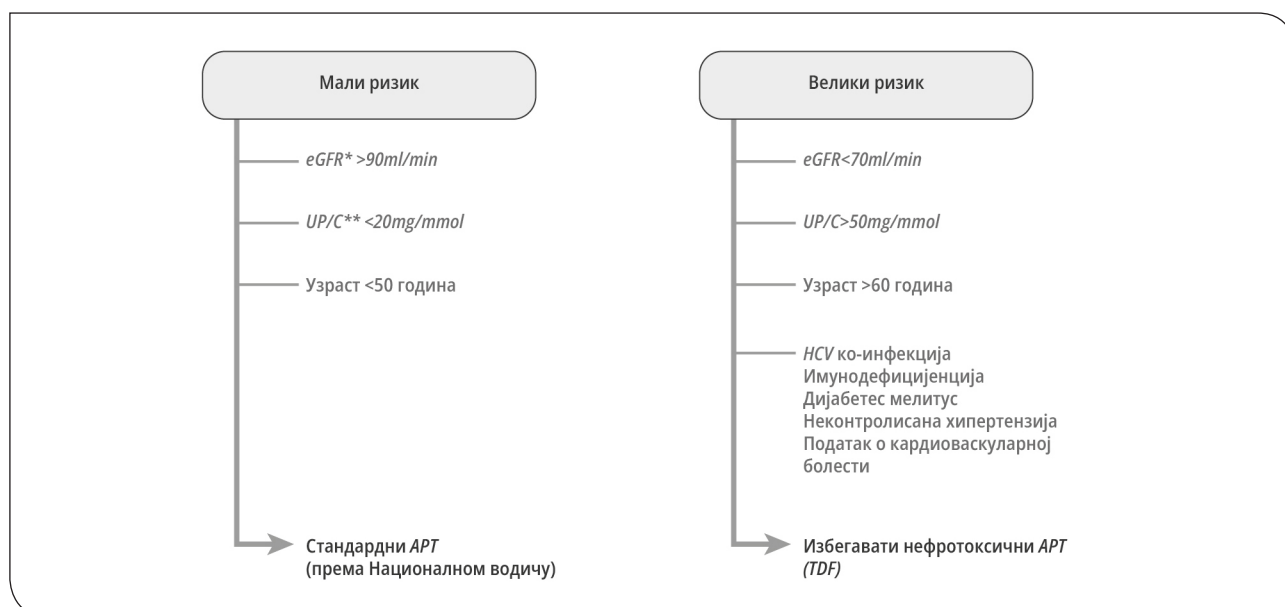
3.6.2. Дијагноза и лечење

С обзиром на то да се неки од антиретровирусних лекова елиминишу путем бубрега, потребно је на првом прегледу *PWH*, пре започињања АРТ, проценити бубрежну функцију и степен ризика за хроничне бубрежне болести (Слика 6). По започињању АРТ потребно је пратити бубрежну функцију и правовремено дијагностиковати болест бубрега, на основу *eGFR* (процењена брзина гломеруларне филтрације) и *UA/C* (однос албумина и креатинина у урину), односно, *UP/C* (однос протеина и креатинина у урину) (Табела 14). Уобичајена израда ових анализа је једном или два пута годишње, у оквиру редовног праћења *PWH*. *UA/C* се користи за откривање гломеруларних болести (*HIVAN* и нефропатије изазване дијабетесом мелитусом), док *UP/C* указује и на гломеруларне, али и на тубуларне болести, међу којима је и Фанкони синдром изазван нефротоксичним дејством *TDF*. Протеинурија се дефинише као перзистентна ако је потврђена у два или више испитивања у периоду од 2 – 3 недеље. Проксимална ренална тубулопатија (ПРТ) се одликује протеинуријом, хипофосфатемијом, хипокалемијом, хипоурикемијом, реналном ацидозом и гликозуријом са нормалном гликемијом. Такође, ренална инсуфицијенција и полиурија, могу бити присутне (Табела 15).

Процена брзине гломеруларне филтрације обавља се помоћу *CKD-EPI* формуле, која се заснива на вредности серумског креатинина, пола и година старости и нормално је већа од 60 ml/min . Хронична бубрежна болест (*Chronic Kidney Disease, CKD*) дефинише се смањењем *eGFR* на вредности мањим од 60 ml/min у периоду од најмање три месеца.

Одређени лекови, дијететски препарати и саплементи, укључујући и протеински шејк и креатин, могу довести до пораста нивоа серумског креатинина и смањење *eGFR*, без промене *UP/C*. Потребно је по прекидузимања наведених препарата, поново урадити анализе серумског креатинина и *eGFR*. Употреба *DTG, BIC, RPV, RAL, PIs* "бустованих" са *COBI* и *RTV* такође могу повећати ниво серумског креатинина и смањење *eGFR* за $10 - 15 \text{ ml/min}$ или за више од 25%, инхибицијом креатинин транспортера на нивоу проксималних тубула и/или интестиналних транспортера, без оштећења гломеруларне филтрације. Употреба нестероидних антиинфламаторних лекова може, такође, утицати на реналну перфузију и тако узроковати пролазно повећање нивоа серумског креатинина.

Слика 6. Интеракције антидепресива и антиретровирусних лекова



* *eGFR* – процењена брзина гломерулске филтрације

** *UP/C* – однос концентрације протеина и креатинина у урину

Табела 14. Дијагностиковање болести бубрега

<i>eGFR</i> ≥ 60 ml/min уз <i>UA/C</i> < 3	<i>eGFR</i> ≥ 60 ml/min уз <i>UA/C</i> > 3	<i>eGFR</i> ≥ 60 ml/min али убрзан пад*	<i>eGFR</i> 30-60 ml/min	<i>eGFR</i> ≤ 30 ml/min
Редовно праћење	<ul style="list-style-type: none"> • проверити факторе ризика за <i>СКД</i>** и употребу нефротоксичних лекова, укључујући и АРТ • прекинути давање лека или модификовати дозе, тамо где је неопходно • урадити ултразвучни преглед бубрега • консултовати нефролога, ако је присутна хематурија са било којим интензитетом протеинурије (<i>UA/C</i>) • консултовати нефролога у случају новодијагностиковане <i>СКД</i> или при интензивном паду <i>eGFR</i> 			<ul style="list-style-type: none"> • проверити факторе ризика за ЦКД и употребу нефротоксичних лекова, укључујући и АРТ • прекинути давање лека или модификовати дозе, тамо где је неопходно • урадити ултразвучни преглед бубрега • хитно консултовати нефролога • размотрити трансплантацију

* Дефинише се смањењем *eGFR* за 5 ml/min годишње, у три или више узастопних година или смањењем за 25%, у односу на вредност *eGFR* добијену на првом прегледу

** *СКД* – *Chronic kidney disease*, хронична болест бубрега

Табела 15. Дијагностиковање проксималне реналне тубулопатије (ПРТ)

Индикације за дијагностиковање	Дијагностички тестови	Замена <i>TDF</i> у <i>TAF</i> или неки други лек
<ul style="list-style-type: none"> • прогресивни пад <i>eGFR</i> • хипофосфатемија • пораст <i>UP/C</i> • ренална инсуфицијенција, чак и ако је стабилна (<i>eGFR</i> ≤ 60 мл/мин) • тубуларна протеинурија 	<ul style="list-style-type: none"> • фосфатемија и уринарна екскреција фосфата • гликемија и гликозурија • серумски бикарбонати и уринарни рН • ниво мокраћне киселине у крви и у урину • ниво калијума у крви и у урину 	<ul style="list-style-type: none"> • потврђена ПРТ без другог разлога

Лечење *СКД* код *PLWHIV* подразумева примену АРТ, АЦЕ инхибитора или антагониста ангиотензин-2 рецептора, уз примену општих мера (Табела 16), а све у смислу превенције прогресивне, односно терминалне, болести бубрега.

Табела 16. Лечење хроничних бубрежних болести (СКД) удружених са ХИВ инфекцијом

Превенција терминалне болести бубрега	Коментар
ART	<ul style="list-style-type: none"> • успешан у лечењу <i>HIV</i> нефропатија и болести изазваном <i>HIV</i> имунским комплексима • имуносупресивна терапија може разрешити болест имунских комплекса • урадити биопсију бубрега ради потврде ова два клиничка ентитета • размотрити искључење <i>TDF</i> ако је: <ul style="list-style-type: none"> - <i>UP/C</i> – 15-50 <i>mg/mmol</i> - <i>eGFR</i> \geq 60 <i>ml/min</i>, али са падом од 5мл/мин, годишње, у периоду од 3 године или за 25% у односу на прву вредност - присутан коморбидитет који је високо ризичан за <i>СКД</i> (дијабетес, хипертензија) - телесна тежина пацијента < 60кг - користи <i>PI/b</i> • искључити <i>TDF</i> ако је: <ul style="list-style-type: none"> - <i>eGFR</i> < 60 <i>ml/min</i> - <i>UPC</i> > 50 <i>mg/mmol</i> - комедикација нефротоксична - претходно дијагностикована <i>TDF</i> токсичност (<i>PRT</i>) - нема података за употребу <i>TAF</i> код ниске вредности <i>eGFR</i>, посебно при <i>eGFR</i> < 10 <i>ml/min</i>
Старт АСЕ инхибиторе или антагонисте ангиотензин-II рецептора ако је присутна а) хипертензија б) протеинурија	<ul style="list-style-type: none"> • Пратити: <ul style="list-style-type: none"> - <i>eGFR</i> - <i>K+</i> - циљ је артеријска тензија мања од 130/80 <i>mmHg</i>
Опште мере: а) избегавати нефротоксичне лекове б) прекид пушења, одржавати нормалну тежину, дијета в) лечити дијабетес и дислипидемију г) кориговати дозе ART према степену бубрежне инсуфицијенције	<ul style="list-style-type: none"> • <i>СКД</i> и протеинурија су независни фактори ризика за кардиоваскуларне догађаје

3.7. Ментално здравље: депресија и анксиозни поремећаји

3.7.1. Депресија

Студије су показале да је преваленца депресије код *PLWHIV* већа у односу на преваленцу депресије у општој популацији, обзиром да износи 20–40% у популацији *PLWHIV*, наспрам 7% у општој популацији (AI).

Депресија изазива значајну неспособност и инвалидитет *PLWHIV*, као и смањење адхеренције за АРТ, а тиме и ремети крајњи успех контроле ХИВ инфекције. Често је удружена са анксиозним поремећајима и лошим општим стањем. Дијагностикује се у оквиру редовног праћења и испитивања *PLWHIV*, на основу симптома депресије (Табела 17). Дијагностиковану депресију потребно је рангирати на основу броја симптома и третирати уз консултацију са психијатром (Табела 18). Потребно је имати у виду да постоји повећан ризик од самоубиства и озбиљних саобраћајних несрећа у првих 15 дана третмана депресије, те је неопходан појачан надзор *PWH* са умереном и тешком депресијом. У групи *PWH* са благом и умереном депресијом (особе које имају 4 – 6 симптома депресије) неопходна је психотерапија, као што је когнитивно-бихевиорална терапија, свакако уз консултацију експерта у овој области. Консултација експерта у области менталног здравља је неопходна за сваку *PWH* која има суицидалне идеје.

У лечењу депресије *PWH* користе се: селективни инхибитори поновног преузимања серотонина ("*Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors*", *SSRI*), инхибитори преузимања серотонина и норадреналина ("*Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor*", *SNRI*), и норадренергични и специфични серотонергички антидепресиви (*NaSSA*)(AI). Дозирање, безбедност и нежељени ефекти анти-депресива из поменутих група приказани су табеларно (Табела 19). Примена *SSRI* често може довести до нежељених ефеката, као што су: гастроинтестиналне (ГИ) тегобе, вртоглавица, анксиозност, напади панике и др. Поменути нежељени ефекти могу се избећи започињањем лечења мањим дозама лекова из ове групе. У случају доброг толерисања, потребно је у периоду од 4 – 7 дана повећати дозу лека до препоручене стандардне дозе. Такође, инсомнију могу изазвати *DTG* и други *INSTI*, као и антидепресиви, те је потребно обратити пажњу на тај нежељени ефекат лекова када се поменути лекови ординирају истовремено. Поред наведених нежељених ефеката, треба имати у виду да добијање у тежини, уз употребу антидепресива, може бити значајан нежељени ефекат, који се развија постепено и подмукло. Као и приликом претходно описаних лечења других коморбидитета код *PWH*, при избору антидепресива у лечењу депресије, треба се упознати са интеракцијама антидепресива са антиретровирусним лековима (Слика 7).

Табела 17. Испитивање и дијагностиковање депресије

Кога испитивати	Како испитивати	Како дијагностиковати
<ul style="list-style-type: none"> • испитивати све PWHIV • PWHIV са високим ризиком: <ul style="list-style-type: none"> - позитивна историја депресије у породици - постојање епизода депресије у личној анамнези - старије особе - адолесценти - корисници дрога - особе са психијатријским, неуролошким или тешким соматским коморбидитетима - корисници неуротропних или рекреационих лекова - социјално изоловане особе 	<ul style="list-style-type: none"> • испитивати једном на 1-2 године • поставити 2 питања: <ol style="list-style-type: none"> 1. да ли се често осећате депресивно, тужно или без наде у последњих неколико месеци 2. да ли сте изгубили интересовање за активности у којима сте уживали • искључити друга стања као узрок депресије: хипотириозидизам, хипогонадизам, Кушингов синдром, витамин B12 дефицијенцију • искључити могућност да су симптоми депресије узроковани лековима • испитивање ризика од самоубиства обавља се уз помоћ питања: <ul style="list-style-type: none"> - да ли су то само идеје - колико су наметљиве - колику контролу имате над овим идејама - да ли је направљен план самоубиства - да ли ћете предузети акцију 	<p>Симптоми – редовно их испитивати:</p> <p>А. најмање 2 недеље депресивног расположења</p> <p style="text-align: center;">ИЛИ</p> <p>Б. губитак интересовања</p> <p style="text-align: center;">ИЛИ</p> <p>В. умањен осећај задовољства</p> <p style="text-align: center;">ПЛУС</p> <p>4 од 7 наведених симптома:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. промена у тежини више од 5% за месец дана или перзистентна промена апетита 2. инсомнија или хиперсомнија 3. промена у брзини мисли и покрета 4. умор 5. осећаји клривице и безвредности 6. смањена концентрација и одлучност 7. идеје или покушаји самоубиства

Табела 18. Третман депресије

Степен депресије	Број симптома	Третман	Консултација са психијатром
Нема депресије	< 4	Не	<ul style="list-style-type: none"> Увек када ХИВ доктор није фамилијаран са употребом анти-депресива
Блага	4	<ul style="list-style-type: none"> Консултације усмерене на проблем Размотрити анти-депресиве Препоручити физичку активност 	<ul style="list-style-type: none"> Ако нема побољшања уз анти-депресиве Ако <i>PWH</i> има суицидалне идеје Ако је стање <i>PWH</i> компликовано коришћењем дроге, анксиозношћу, поремећајем личности, деменцијом идр.
Умерена	5-6	Започети антидепресиве	<ul style="list-style-type: none"> Позитиван ефекат антидепресива може се постићи 4 недеље од почетка лечења; не треба мењати антидепресиве у том периоду, евентуално треба размотрити повећање дозе лекова
Тешка	> 6	Упутити психијатру	

Табела 19. Дозе, безбедност и нежељени ефекти антидепресива

Класификација и механизам дејства лека	Стартна доза (mg/dan)	Стандардна доза (mg/dan)	Леталитет код предозирања	Инсомнија и агитација	Седација	ГИ ефекти	Сексуална дисфункциј	Добијање на тежини
<i>SSRI</i>								
paroksetin	10–20	20–40	низак	+	-/+	+	++	++
sertralin	25–50	50–150	низак	+	-/+	+	+	+
citalopram	10–20	20–40	низак	+	-/+	+	+	+
escitalopram	5–10	10–20	низак	+	-/+	+	+	+
<i>SNRI</i>								
venlafaksin	37,5–75	75–225	умерен	++	-/+	+	+	-/+
<i>NaSSA</i>								
mirtazapin	30	30 – 60	низак	-/+	++	-/+	-/+	++

_ нема ефекта

+ умерен ефекат

++ тежак ефекат

Слика 7. Интеракције антидепресива и антиретровирусних лекова

	3TC	ABC	TDF	TAF	FTC	RPV	DOR	DRV/r	DRV/c	RAL	DTG	BIC
<i>NaSSA</i>												
Mirtazapin	↔	↔	↔	↔	↔	↔ a	↔	↑	↑	↔	↔	↔
<i>SSRI</i>												
Citalopram	↔	↔	↔	↔	↔	↔ a	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Escitalopram	↔	↔	↔	↔	↔	↔ a	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Fluoksetin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Paroksetin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↓	↓	↔	↔	↔
Sertralin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↓	↔	↔	↔
<i>SNRI</i>												
Desvenflaksin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Duloksetin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑↓	↔	↔	↔
Venlafaksin	↑	↔	↔	↔	↔	↔ a	↔	↑	↑	↔	↔	↔
<i>TCA</i>												
Amitriptilin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Klomipramin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑b.	↑b.	↔	↔	↔
<i>TeCA</i>												
Maprotilin	↔	↔	↔	↔	↔	↔ a	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Mianserin	↔	↔	↔	↔	↔	↔ a	↔	↑	↑	↔	↔	↔
<i>Ostali</i>												
Agomelatin	↑ E	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔
Vupropion	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔
Trazodon	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔

Легенда:

- ↔ или ↔ нема интеракција
- потенцијална слаба интеракција, не захтева корекцију ординирања лекова
- потенцијална интеракција, захтева корекцију ординирања лекова
- контраиндикувана истовремена употреба
- ↑ пораст концентрације антидепресива
- ↓ смањење концентрације антидепресива

Коментари:

- a – оба лека могу продужити QT интервал
- b – потребно је урадити ЕКГ
- TCA – трициклични антидепресиви
- TeCA – тетрациклични антидепресив

3.7.2. Анксиозност

Студије показују високу преваленцу анксиозних поремећаја код *PWH*. Специфични анксиозни поремећаји у популацији *PWH* су:

- панични поремећаји са преваленцом од 10%,
- генерализовани анксиозни поремећаји са преваленцом од 5,6%
- социјална анксиозност са преваленцом од 9%
- посттрауматски стресни поремећаји (*“post-traumatic stress disorder”, PTSD*)

Анксиозност код *PWH* може изазвати значајну онеспособљеност, као и слабију комплијансу, а тиме и мањи ефекат АРТ. Често је удружена и са употребом наркотика. Испитивање и дијагностиковање анксиозних поремећаја приказано је табеларно. (Табела 20) Лечи се, у зависности од GAD-2 скорa, антидепресивима и психотерапеутским интервенцијама (Табела 21).

Табела 20. Испитивање и дијагностиковање анксиозности

Кога испитивати	Како испитивати	Како дијагностиковати
<p>Испитивати све <i>PWH</i> на свакој визити</p> <p><i>PWH</i> са посебно високим ризиком:</p> <ul style="list-style-type: none">• постојање анксиозних поремећаја у породици• анксиозна личност• конзумирање алкохола• особе са когнитивним оштећењем• особе са мултиплим стресним догађајима (посебно у току <i>COXID</i> пандемије)	<p>Скор Општих анксиозних поремећаја 2 (<i>“Generalised Anxiety Disorder – 2”, GAD-2</i>):</p> <p>“Колико сте често имали наведене тегобе у последње 2 недеље?”</p> <ul style="list-style-type: none">• осећај нервозе и анксиозности или сте били на ивици тих осећаја• нисте били у могућности да зауставите или да контролишете забринутост <p>Оцените свако питање и израчунајте збир:</p> <ol style="list-style-type: none">0. нема уопште1. неколико дана2. више од половину дана3. скоро сваки дан	<p>Ако је GAD 2 \geq 3, за дијагностиковање Општих анксиозних поремећаја, постављају се следећа питања:</p> <ul style="list-style-type: none">• претерана анксиозност последњих дана, него у последњих 6 месеци• тешкоће у контролисању забринутости• удруженост са најмање 3 симптома: немир, умор, слаба концентрација, раздражљивост, спазам мишића, сметње са спавањем• значајно лошији квалитет живота• не може се приписати употреби наркотика или другом медицинском стању или болести <p>Искључити: хипертироидизам, хипогликемију и хипоадреналностазију, као и претерано конзумирање кафе и стимуланса (кокаин, кристал мет и амфетамини)</p>

Табела 21. Лечење анксиозних поремећаја

Степен анксиозности	GAD-2 skor	Лечење	Консултација са психијатром
Минимална	< 3	Релаксационе технике	
Значајна	≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> • релаксационе технике • размотрити бензодиазепине, клоназепам или лоразепам, у кратком периоду, мањим од 4 недеље • размотрити антидепресиве из групе <i>SSRI</i> • размотрити психотерапијску интервенцију 	<ul style="list-style-type: none"> • увек када <i>HIV</i> доктор није фамилијаран са употребом антидепресива • ако нема позитивног терапијског одговора • ако <i>PWH</i> има суицидалне идеје • у случају комплексне ситуације <i>PWH</i>, као што су коришћење дроге, анксиозни поремећаји, поремећаји личности, деменција, актуелни тешки животни догађаји • позитиван ефекат антидепресива може се постићи 4 недеље од почетка лечења; не треба мењати антидепресиве у том периоду, евентуално треба размотрити повећање дозе лекова
Општа анксиозност		<ul style="list-style-type: none"> • започети терапију антидепресивима, <i>SSRI</i> и бензодиазепинима, како би спречили даљу прогресију анксиозности • консултовати експерта за ментално здравље да започне психотерапеутску интервенцију 	

Медикаментозно лечење анксиозних поремећаја обавља се анксиолитицима, односно лековима из групе бензодиазепина и антидепресивима (Табела 22). Као и у лечењу претходно описаних коморбидитета и при лечењу анксиозних поремећаја треба обратити пажњу на међусобне интеракције ових лекова и антиретровирусних лекова (AI).

Бензодиазепини немају значајније интеракције са ХИВ лековима, осим што истовремена употреба *DRV/c* или *DRV/r* и алпразолома, односно, клоназепам, може довести до пораста концентрације наведених бензодиазепинских лекова и тиме до потенцијално значајне интеракције, коју би требало даље пратити и евентуално кориговати дозе и/или интервал давања. Интеракција антидепресива са антиретровирусним лековима описана је у претходном подпоглављу (Слика 25).

Табела 22. Дозе, безбедност и нежељени ефекти анксиолитика

Класификација и механизам дејства лека	Стартна доза (mg/dan)	Стандардна доза (mg/dan)	Леталитет код предозирања	Инсомнија и агитација	Седација	ГИ ефекти	Сексуална дисфункција	Добијање на тежини
<i>Benzodiazepini</i>								
alprazolam	0,25-0,5 tid	1 – 4	НЕ (осим ако се комбинује са другим ЦНС лековима)	++	+++	++	++	++
klonazepam	0,25, bid	1 – 2	НЕ (осим ако се комбинује са другим ЦНС лековима)	+	++	ретко	+	+
oksazepam	10, tid	30 – 60	НЕ (осим ако се комбинује са другим ЦНС лековима)	Није позната учесталост	++	ретко	ретко	НЕ
<i>SSRI</i>								
paroksetin	20, qd	20 – 60	НЕ (осим ако се комбинује са другим ЦНС лековима)	++	++	+++	+++	++
escitalopram	10, qd	10 – 20	НЕ (осим ако се комбинује са другим ЦНС лековима)	++	++	+++	++	+
<i>SNRI</i>								
duloksetin	30, qd	30 - 60	ДА (Летачна доза је 1000 mg)	++	+++	+++	++	+
venlafaksin	75	75 – 225	DA	+++	+++	+++	++	++

3.8. Болести јетре

Испитивање стања јетре почиње анализом серумских трансминаза, АСТ и АЛТ. Повишена активност ових ензима у крви указује на болест јетре, чији узрок треба испитати и дефинисати у четири корака (AI).

Пре свега, треба испитати да ли *PWH* користи неке хепатотоксичне лекове, биљне продукте или дрогу, као и да ли је непосредно пре анализе крви користио алкохол или га је користио у прекомерној количини хронично у дужем временском периоду. Ако се нешто од горе наведеног испостави да је случај, потребно је прекинути давање или заменити хепатотоксични лек, ако је то изводљиво, при чему ако је хепатотоксични лек неки од антиретровирусних лекова, онда не би требало нарушавати антивирусни потенцијал тераписког режима. Такође, треба саветовати престанак конзумирања алкохола и дроге. Након тих интервенција треба анализирати серумске трансминазе. Нормализација активности АСТ и АЛТ очекује се 4 – 8 недеља после горе наведених интервенција. У случају да *PWH* не користи хепатотоксичне лекове, биљне продукте, дрогу или алкохол или ако их користи, а није дошло до нормализације активности серумских трансминаза после горе наведених интервенција, потребно је прећи на други корак.

У другом кораку испитивања болести јетре, потребно је урадити серолошке анализе за хепатотропне вирусе А, Б и Ц, односно, искључити или потврдити коинфекције хепатотропним вирусима А, Б и Ц. У случају позитивних серолошких анализа које потврђују постојање акутне или хроничне коинфекције хепатотропним вирусима, даљу дијагностику и лечење треба спровести према препорукама које су дате у поглављу "Третман особа са ХИВ инфекцијом које имају истовремену инфекцију хепатотропним вирусима". Међутим, ако су серолошким анализама добијени негативни резултати и тиме искључена акутна или хронична коинфекција хепатотропним вирусима, потребно је применити трећи корак у испитивању болести јетре. Трећим кораком испитивања болести јетре треба утврдити друге потенцијалне узроке болести јетре, односно, повишених активности серумских трансминаза. Најчешћа болест у овој групи је стеатоза јетре, која може бити у оквиру неалкохолног стеатозног хепатитиса ("*Non-Alcoholic SteatoHepatitis*", *NASH*), изазваног метаболичким синдромом (дијабетесом, дислипидемијом) или може бити удружена са хроничним хепатитисом Ц. Поред наведеног, узрок оштећења јетре може бити и нодуларна регенеративна хиперплазија, која је чешћа код *PWH*, у односу на општу популацију. Такође, потребно је искључити или потврдити хепатитис изазван другим вирусима (*EBV*, *CMV*) или бактеријама (*Leptospira*, *Coxiella*, *Bartonella*). Екстрахепатичке болести, као што су целијакија, миопатија, портна хипертензија, срчана инсуфицијенција идр., такође, могу бити узрок повишене активности серумских трансминаза. На крају, треба разматрати ретка патолошка стања јетре, аутоимунски хепатитис, хемохроматозу, Вилсонову болест и α -1 антитрипсин дефицијенцију.

Последњим, четвртим, кораком процењује се степен фиброзе и класификује се степен ризика за развој терминалне болести јетре, на основу серумских биомаркера фиброзе, транзитне еластографије и биопсије јетре. Серумски биомаркери фиброзе који се користе су: *APRI*, *FIB-4* и *NAFLD FS*. Однос између АСТ и тромбоцита ("*AST to Platelet Ratio Index*", *APRI*), израчунава се помоћу математичке формуле: $\text{АСТ (U/L) / АСТ максимална нормална вредност (UL) / Тр (10}^9\text{/L)}$. *FIB-4* се добија формулом $\text{Старост (године) * АСТ (U/L) / Тр (10}^9\text{/L) * АЛТ}$. Скор фиброзе неалкохолне болести масне јетре ("*Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases Fibrosis Score*", *NAFLD FS*) израчунава се помоћу шест параметара: старост (године), индекс телесне масе ("*Body Mass Index*", *BMI*), *IFG*/дијабетес, АСТ/АЛТ однос тромбоцита (10^9/L) и албумина (g/dL). На основу резултата горе наведених серумских биомаркера фиброзе, ризик за терминалну болест јетре са тешком фиброзом класификује се у три категорије. Ако су *APRI* < 0,5; *FIB-4* < 1,45 и *NAFLD FS* < -1,45 мали је ризик од значајне фиброзе јетре (F0 – F1). Потребно је пратити и третирати постојеће стање, понављати серумске биомаркере фиброзе на годишњем нивоу и разматрати транзитну еластографију. Другу групу чине пацијенти са индетерминантним ризиком за тешку фиброзу јетре, а биомаркери имају следеће

вредности: *APRI* 0,5 – 1,5; *FIB-4* 1,45 – 3,25; *NAFLD FS* 1,455 – 0,676. Пацијентима из ове групе потребно је третирати постојеће стање, урадити транзитну еластографију и разматрати консултацију хепатолога и биопсију јетре. Трећу категорију чине пацијенти са великом вероватноћом да имају тешку фиброзу (F2 – F4), са *APRI* > 1,5; *FIB-4* > 3,25; *NAFLD FS* > 0,676. У популацији *PWH* који припадају овој групи треба лечити постојеће стање, урадити транзитну еластографију, консултовати хепатолога, урадити биопсију јетре и урадити прегледе за откривање хепатоцелуларног карцинома и езофагеалних варикса, ако има степен фиброзе F4.

3.8.1. Не-алкохолна болест масне јетре

Преваленца ове болести је 30 – 40% у популацији *PWH* и већа је у односу на општу популацију (AI). Сматра се да близу половине *PWH* која се испитују због повишених серумских трансaminaза, а не конзумирају алкохол или токсичне лекове и супстанце или немају инфекције хепатотропним вирусима првог реда. Не-алкохолна болест масне јетре ("*Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases Fibrosis*", *NAFLD*) карактерише се масном инфилтрацијом јетре која захвата више од 5% хепатоцита. Често је удружена са компонентама метаболичког синдрома као што су: гојазност, дијабетес типа 2, дислипидемија и хипертензија, те многи аутори предлажу промену имена овом синдрому у *MAFLD* ("*Metabolic-Associated Fatty Liver Diseases*"). Постоје два синдрома у оквиру *NAFLD*: 1. *NAFL* ("*Non-Alcoholic Fatty Liver*"), не-алкохолна масна јетра, која представља масну инфилтрацију без инфламације и 2. *NASH* ("*Non-Alcoholic Steato-Hepatitis*"), не-алкохолни стеатозни хепатитис, масна инфилтрација јетре са инфламацијом (оштећење хепатоцита са или без фиброзе). *NASH* може узроковати тешку фиброзу, F4, односно, *NASH* цирозу, а могућ је и развој хепатоцелуларног карцинома на подлози не-алкохолног стеатозног хепатитиса.

Ултразвучни преглед трбуха представља прву дијагностичку процедуру којом се успоставља дијагноза *NAFLD*. Серумски биомаркери и скорови, *FIB-4* и *NAFLD FS*, могу бити алтернативна процедура ултразвучном прегледу. Потребно је напоменути да за процену поодмакле фиброзе на основу серумских биомаркера, треба узети веће граничне вредности за *PWH* старије од 65 година. Кад год је то могуће, дијагностиковање *NAFLD* потребно је допунити транзитном еластографијом. Дијагноза *NASH* успоставља се биопсијом јетре и патохистолошким прегледом биоптата, где се запажају стеатоза, балонизација хепатоцита и лобуларна инфламација.

Третман *NAFLD* код *PWH* почиње разматрањем промене АРТ, у смислу успостављања метаболички неутралног терапијског режима, чиме се смањује ризик од даље прогресије метаболичког синдрома (нпр. изостављање *INSTI* и *TAF* из терапијског режима, чиме се смањује ризик од прогресије гојазности). Промена стила живота и смањење телесне тежине представљају темељ у лечењу. Дијета подразумева редукацију уноса калорија на 500 – 1.000 калорија на дан има за циљ смањење 7–10% телесне тежине. Поред наведеног, потребно је саветовати физичку активност, 150–200 мин на недељном нивоу, у 3 – 5 сеанси. Медикаментозна терапија резервисана је за *PWH* који имају *NASH*, посебно за оне који имају значајну фиброзу, $F \geq 2$ или за оне са мањим степеном фиброзе, али са већим ризиком од даље прогресије болести, јер имају дијабетес тип 2, дислипидемију, сталну високу активност серумских трансaminaза итд. и спроводи се у консултацији са хепатологом. Опције са доказаном ефикасношћу су: пиоглитазон, витамин Е и баријатријска хирургија (смањење величине желуца).

4. COVID-19 КОД ОСОБА СА ХИВ ИНФЕКЦИЈОМ

4.1. Епидемиолошке карактеристике

Особе које живе са ХИВ инфекцијом (*People living with HIV, PLWHIV*) су у сличном ризику од заражавања вирусом *SARS COV-2*, као и особе које немају ХИВ инфекцију (AI).

Није у потпуности разјашњено да ли низак ниво броја *CD4* лимфоцита и детектибилна виремија утичу на већу инциденцу *COVID-19* у популацији *PLWHIV*.

Изолација особа са *SARS COV-2*/ХИВ коинфекцијом спороводи се на исти начин као и у општој популацији, а према националној стратегији за лечење и превенцију *COVID-19*, иако *PLWHIV* који нису на успешној АРТ имају детектибилну виремију и ниво *CD4* лимфоцита мањи од 200 ћелија/ μ l, могу имати продужену позитивност *PCR SARS COV-2* у назофарингеалном брису (AI).

У Србији нема података о томе колика је учесталост *COVID-19* код потпуно вакцинисаних *PLWHIV*. Неке студије у другим земљама показују да је већа у односу на учесталост *COVID-19* код потпуно вакцинисаних особа које немају ХИВ инфекцију, што је могуће објаснити слабијом имунском реконституцијом уз АРТ код одређеног броја *PLWHIV* и последичним развојем слабијег вакциналног имунитета.

4.2. Клиничке карактеристике

Тешки облици *COVID-19* код *PLWHIV* јављају се чешће него код ХИВ негативних особа ако (AIIa):

- нису на АРТ
- је *CD4* мањи од 200 ћелија/ μ l
- је виремија детектибилна
- имају истовремено испољене мајор опортунистичке инфекције (посебно *Pneumocystis jirovecii* пнеумонију, туберкулозу плућа и ЦМВ пнеумонитис)
- имају коморбидитете (хипертензија, дијабетес, дислипидемија и др.). *PLWHIV* чешће имају поменуте коморбидитете, у поређењу са особама истих демографских особина које немају ХИВ инфекцију
- живе у лошим социолошко-економским условима

Лимфопенија и *CD4* и *CD8* цитопенија у току *COVID-19* представља разлог за разматрање профилаксе опортунистичких инфекција (ОИ), пре свега *Pneumocystis jirovecii* пнеумоније, ЦМВ ретинитиса и церебралне токсоплазмозе.

Блага и краткотрајна детектибилност ХИВ РНК у периферној крви ("blip") запажена је у току *COVID-19* код *PLWHIV*, али је непознат клинички значај те појаве.

4.3. Третман COVID-19 код PLWHIV

Дијагностиковање COVID-19 код PLWHIV спроводи се исто као и код особа у општој популацији, а према Националном протоколу за лечење COVID-19, верзија 13 (AI, ✓).

Лечење COVID-19 код PLWHIV спроводи се према важећем Националном протоколу за лечење оболелих у општој популацији (AI, ✓).

Антиретровирусни (АРВ) лекови нису ефикасни у лечењу COVID-19, иако су у почетку пандемије коришћени у ту сврху. Препоручени антивирусни, антикоагулантни, имуномодулаторни и имуносупресивни лекови у националном протоколу, нису контраиндиковани у лечењу PLWHIV. Потребно је разматрати интеракције поменутих лекова који се користе у лечењу COVID-19 са антиретровирусним лековима које PLWHIV прима (Табела 23). Такође, неопходно је наставити примену антиретровирусне терапије, прецизно и редовно, у току COVID-19. Примена АРВ лекова мора бити прилагођена код PLWHIV са тешким облицима COVID-19, који нису у могућности да гутају таблете због успостављене механичке вентилације.

Особе које живе са ХИВ инфекцијом поред регуларне примене своје антиретровирусне терапије, у току COVID-19 морају наставити са придржавањем општих и посебних мера превенције и третмана коморбидитета, коинфекција (сифилис, ХБВ, ХЦВ идр.) и опортунистичких инфекција, односно, морају имати физичку активност, конзумирати здраву храну, бити на дијети у зависности од тога које коморбидитете имају и узимати преписану терапију за коморбидитете, коинфекције и/или опортунистичке инфекције.

Превенција SARS COV-2 инфекције и тешких форми COVID-19 код PLWHIV обавља се у складу са Националним протоколом за лечење COVID-19, на исти начин као и у општој популацији (AI, ✓).

Препоручују се две стратегије превенције:

- SARS COV-2 вакцинација
 - SARS COV-2 вакцинација
 - Не постоји контраиндикација за спровођење вакцинације против SARS COV-2 инфекције особа које живе са ХИВ инфекцијом.
 - Све PLWHIV треба да приме вакцину против SARS COV-2 и то према Националном протоколу за вакцинацију COVID-19. Предност имају особе са имунодефицијенцијом ($CD4 < 350$ ћелија/ μ l). У Србији су доступне бројне вакцине и све су равноправно препоручене за примену код PLWHIV.
 - Серолошка тестирања пре вакцинације није потребно спроводити.
 - Код PLWHIV са поодмаклом и неконтролисаним ХИВ инфекцијом који имају детектибилну виремију и низак ниво CD4 лимфоцита могућ је слабији хуморални и целуларни имунски одговор после вакцинације, те су они кандидати за понављање доза вакцина ("бустер" дозе)
- Фармаколошка превенција SARS COV-2 инфекције:
 - Пасивна имунизација моноклонским антителима против SARS COV-2 може се примењивати као превенција инфекције пре контакта са вирусом ("*pre exposure prophylaxis*", PrEP) и као превенција тешких облика COVID-19 после контакта са вирусом ("*post exposure prophylaxis*", PEP), према Националном протоколу за лечење COVID-19. PLWHIV са већим ризиком за развој тешких облика (низак ниво CD4 лимфоцита, детектибилна виремија, присуство коморбидитета идр.) имају предност у спровођењу вакцинације, PrEP и PEP стратегија, против SARS COV-2 инфекције.

У случају неопходне изолације *PLWHIV* због *SARS COV-2* коинфекције и/или успостављања ванредних епидемиолошких мера у нашој земљи или неком региону (ограничење кретања становништва) од изразитог је значаја обезбедити снабдевање антиретровирусним лековима свим корисницима, како не би прекидали терапију. Саветује се да *PLWHIV* имају залихе антиретровирусних лекова, односно да реализују рецепте за више месеци унапред, како не би остали без лекова. Такође, препоручује се смањивање пацијентових посета лекарима у центрима за ХИВ инфекцију и апотекама и даје се предност телефонским консултацијама, онлајн разговорима, слањем лекова на кућну адресу и другим безконтактним пружањем услуга, односно, телемедицини и телефармацији.

4.4. Продужени COVID

Продужени *COVID* или синдром после акутног *COVID*-а (*post-acute COVID syndrome, PACS*) је синдром који се може развити код одређеног броја *PLWHIV* са *SARS COV-2* коинфекцијом. Центар за контролу болести (*Centers for Disease Control, CDC*) је *PACS* дефинисао као перзистирање или појаву нових или старих симптома после 4 недеље од почетка акутног *COVID-19*. Светска здравствена организација (СЗО) је дефинисала *PACS* као стање које се јавља 3 месеца од почетка *COVID-19* са симптомима који трају најмање 2 месеца и не могу се објаснити другим дијагнозама.

Вакцинисане *PLWHIV* имају мањи ризик за развој продуженог *COVID-19*.

Механизам развоја *PACS* су оштећење органа изазваних у току акутног *COVID-19* и перзистирање повишене концентрације инфламаторних параметара у крви (*IL-6, TN α* и *IP-10*). Особе са ХИВ инфекцијом имају више концентрације *IP-10* и *IL-6* у крви, у односу на особе које не живе са ХИВ инфекцијом, те су у већем ризику за развој *PACS* (Alla).

Манифестује се без обзира на интензитет акутног *COVID-19*, као мултиоргански синдром.

Манифестације *PACS*:

- Перзистентни симптоми – малаксалост, мишићна слабост, кратак дах, губитак чула за мирис и укус, губитак косе
- Кардиопулмонарна оштећења – цереброваскуларни догађаји, аритмије, инфламаторне болести срца, исхемијске болести срца, срчана инсуфицијенција, тромбоемболије
- Неуропсихијатријска оштећења – главобоља, промене у виду, губитак слуха, отежана покретљивост, укоченост и утрнулост екстремитета, тремор, губитак меморије, проблеми са концентрацијом, поремећај понашања и промене расположења
- Метаболички поремећаји – дијабетес *de novo*

Лечење продуженог *COVID-19* захтева мултидисциплинарни приступ тј. ангажман мултидисциплинарног тима састављеног од инфектолога, интернисте, пулмолога, реуматолога, гастроентеролога, кардиолога, неуролога, психијатра, оториноларинголога, алерголога и др. Каузална терапија, за сада, не постоји, мада су бројни лекови у фази клиничких испитивања.

Табела 23. Интеракције APB лекова са лековима који се користе у лечењу COVID-19

COVID-19 Th.	NIRT	TAF	TDF	EFV	RPV	DOR	DRV/r	DRV/c	LPV/r	RAL	DTG	BIC	MVC
bamlanivimab/ etesevimab	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
casirivimab/ imdevimab	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Molnupiravir	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
nirmatrevir/r	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Remdesivir	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Favipiravir	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
deksametazon	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Prednizon	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
metil- prednizolon	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Tocilizumab	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Baricitinib	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

NIRT – nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (abacavir, emtricitabine i lamivudine),

TAF –tenofovir alafenamide,

TDF – tenofovir disoproksil fumarate,

EFV – efavirenz,

RPV – rilpivirin,

DOR – doravirin,

DRV/r – darunavir bustovansaritonavirom,

DRV/c – darunavir bustovansakobicistatom,

LPV/r – lopinavir busdovansaritonavirom,

RAL – raltegravir,

DTG – dolutegravir,

BIC – biktegravir,

MVC –maraviroc

■ - нема клинички значајне интеракције

■ - потенцијална интеракција слабог интензитета. Најчешће није потребна било каква додатна акција, мониторинг или корекција доза лекова

■ - потенцијално клинички значајна интеракција која захтева мониторинг и корекцију дозе и/или интервала администрације антиретровирусног лека

5. ТРЕТМАН ОСОБА СА ХИВ ИНФЕКЦИЈОМ КОЈЕ ИМАЈУ ИСТОВРЕМЕНУ ИНФЕКЦИЈУ ХЕПАТОТРОПНИМ ВИРУСИМА

С обзиром на исти начин трансмисије хепатитис Б (ХБВ), хепатитис Ц (ХЦВ) и ХИВ инфекције, а имајући у виду продужетак животног века *PLWHIV* и последичног честог постојања знакова терминалне болести јетре, односно цирозе и хепатоцелуларног карцинома (ХЦЦ) код ових пацијената, неопходно је свакој *PWH* на првом прегледу урадити серолошке анализе за хепатотропне вирусе, ХБВ и ХЦВ (AIIa).

Потребно је урадити следеће анализе: *HBsAg*, анти-*HBs* антитела, анти-*HBc-IgG* антитела и анти-ХЦВ антитела. Поред наведеног, потребно је урадити и анти-ХАВ *IgG*, како би се утврдио ранији контакт са хепатитис А вирусом (ХАВ). У зависности од резултата дијагностички поступак је следећи:

- Ако су резултати свих маркера негативни, поменуте серолошке маркере треба понављати једном годишње, а код особа које имају већи ризик за стицање ових инфекција понављање треба да буде и чешће, на шест месеци (AI). Треба имати у виду да код пацијената са израженом имунодефицијенцијом резултати могу бити лажно негативни, тако да у том светлу, такође треба разматрати понављање серолошких анализа по започињању АРТ и успостављању супресије вирусне репликације и имунске реконституције.
- У случају позитивног резултата *HBsAg*, потребно је урадити *PCR* ХБВ ДНК и одредити ХБВ виремију (AIIa). Такође, код ових особа потребно је урадити и анти-делта антитела. Ако је позитиван само резултат анти-*HBc-IgG* антитела, уз негативне резултате *HBsAg* и анти-*HBs* антитела, потребно је урадити *PCR* ХБВ ДНК, поготово ако су серумске трансминазе повишених вредности, како би се искључио окултни хронични Б вирусни хепатитис (AIIa).
- Ако је позитивна серологија за ХЦВ инфекцију, потребно је урадити *PCR* ХЦВ РНК и одредити генотип вируса (AIIa).

Поред серолошких анализа, потребно је на првом прегледу особа са ХИВ инфекцијом и потом периодично понављати на 6 – 12 месеци, биохемијске анализе крви, као што су: гликемија, уреа, креатинин, гломеруларно-филтрациони однос (*GFR*), *K*, *Na*, *AST*, *ALT*, *AF*, *sgana-GT*, укупни и директни билирубин, протромбинско време, албумин, коштане маркере идр (AIIb).

Код пацијената са утврђеним хроничним хепатитисом изазваним ХБВ или ХЦВ, потребно је повремено радити скрининг за цирозу и ХЦЦ према националном протоколу за лечење хроничних вирусних хепатитиса. Израдом тих анализа на првом прегледу, а потом и њиховим периодичним понављањем на 6 – 12 месеци, пратимо структурално и функционално стање јетре, дијагностикујемо компликације терминалне болести јетре и утврђујемо постојање других коморбидитета (дијабетеса, кардиоваскуларних болести, нефропатије идр.). Особе са ХИВ и ХБВ или ХЦВ истовременом инфекцијом које имају цирозу јетре потребно је лечити од езофагеалних варикса, хепатореналног синдрома, хепатичне енцефалопатије или асцитеса, по истом терапијском принципу који се примењује код особа са цирозом које немају ХИВ инфекцију.

Вакцинација се препоручује свим *PWH* које немају анти-ХАВ *IgG*, односно, анти-*HBs*/или анти-*HBc* антитела (AI). Индуковани имунски одговор после ХБВ вакцине зависи од имунолошког и вирусолошког статуса *PWH* у тренутку вакцинације, пре свега, од броја *CD4* лимфоцита и степеном виремије. Код *PWH* са бројем *CD4* лимфоцита мањим од 200 ћелија/ μ l потребно је започети прво АРТ, а после 3 – 6 месеци дати ХБВ вакцину и тиме смањити ризик од развијања неадекватног имунског одговора. Код особа које створе недовољну концентрацију анти-*HBc* антитела, треба размотрити ревакцинацију двоструком дозом (40 μ g), 3 – 4 пута (0, 1, 2, 6 месеци).

5.1. Лечење и праћење *PWH* са истовременом ХБВ инфекцијом

Лечење *PWH* који имају истовремену хроничну ХБВ инфекцију подразумева примену антиретровирусног терапијског режима који садржи тенофовир дисопроксил фумарат (*TDF*) или тенофовир алафенамид (*TAF*), с обзиром на то да су оба облика лека, тенофовира, ефикасни и против ХИВ и против ХБВ инфекције, уз емтрицитабин (*FTC*) или ламивудин (*3TC*) (A1).

Примена *FTC* или *3TC* као једино ефикасног лека против ХБВ инфекције у терапијском режиму, код *PWH* са ХБВ коинфекцијом, није индикован, због могућности развоја резистенције (AIIa).

Ако постоји јасна контраиндикација за примену *TDF*, *TAF*, што је изузетно ретко, може се применити ентакавир, код особа који нису претходно примали *3TC* и уз успешну АРТ (B1).

Ентакавир није рутински доступан у Србији, али се у изузетним случајевима може применити.

Особе са цирозом и малим бројем *CD4* лимфоцита захтевају пажљиви клинички и лабораторијски надзор у првим месецима од започињања АРТ, како се не би превидео имунско реконститутивни инфламаторни синдром (*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS*), у току кога може доћи до расламсавања ХБВ инфекције и последичне декомпензације цирозе (AIIa,v).

Многи аутори предлажу да терапија ХБВ инфекције код *PWH* траје доживотно. Код особа код којих је неопходно променити АРТ режим и искључити нуклеозиде, *TDF*, *TAF*, *3TC*, може се опрезно прекинути ХБВ терапија, ако је дошло до *HBsAg* сероконверзије, односно негативизирања *HBsAg* и позитивизирања анти-*HBs* антитела. Међутим, код особа са цирозом, прекид ХБВ терапије није индикован, како би се избегла декомпензација цирозе изазвана рапламсавањем јетриних ензима. Биохемијске анализе крви, хепатограм, код особа са ХИВ/ХБВ истовременом инфекцијом, по започињању терапије, потребно је понављати на 3 месеца у првој години терапије, потом на 6–12 месеци. *PCR* ХБВ ДНК би требало понављати на 6 месеци у првој години терапије, потом на 12 месеци. Понављање *HBsAg* потребно је обављати једном годишње, све до негативизирања *HBsAg*. Код *PWH* који имају негативан *HBsAg* и позитивна анти-*HBc* антитела, а који су на имunosупресивној терапији, могућа је реактивација ХБВ инфекције, због чега је потребно да *TDF* или *TAF* буду саставни део АРТ. Чак и код особа са осталим серолошким маркерима који указују на ранији контакт са ХБВ, укључујући анти-*HBs*, а који примају имunosупресивну и имуномодулаторну терапију, потребно је размотрити употребу *TDF* или *TAF* у оквиру АРТ режима, како би се превенирала реактивација ХБВ инфекције.

Неопходан је стално праћење *PCR* ХБВ ДНК и *HBsAg*, код описаних пацијената, у циљу откривања реактивације ХБВ инфекције (AIIb).

5.2. Лечење и праћење *PWH* са истовременом ХЦВ инфекцијом

Све особе са ХИВ/ХЦВ истовременом инфекцијом морају да примају терапијске режиме за ХЦВ инфекцију, који су засновани на директно активним антивирусним лековима (*Direct-acting antiviral, DAA, agents*), без обзира на стадијум фиброзе јетре (A1).

С обзиром на слични успех *ДАА* терапије и њено подношење код особа са ХИВ/ХЦВ истовременом инфекцијом, у поређењу са особама са ХЦВ моноинфекцијом, индикације за лечење и избор терапијског режима у лечењу *PWH* са ХЦВ коинфекцијом је исти као код особа са моно-ХЦВ инфекцијом (види Национални протокол за лечење ХЦВ инфекције) (A1).

Терапија интерфероном и протеазним инхибиторима прве генерације (боцепревивр и телапревивр) нису више препорука, с обзиром на њихову недовољну ефикасност и изражену токсичност. Избор *DAA* лекова зависи од стадијума фиброзе јетре, генотипа (ГТ) ХЦВ, историје болести пацијента и мутација које су удружене са резистенцијом (*Resistance-Associated Substitutions, RAS*) (Табела 24).

Пре почетка анти-ХЦВ терапије је неопходно проверити интеракције између ХИВ и ХЦВ лекова, посебно између протеазних инхибитора (*Alla*) (Табела 25).

Посебан терапијски изазов представља лечење *PWH* са истовременом ХЦВ коинфекцијом, који су претходно доживели вирусолошки неуспех са протеазним и *NS5A* инхибиторима. Пре поновног започињања ХЦВ терапије потребно је урадити тест резистенције. Код особа са комплексним мутацијама *SOF+GLE/PIB+RBV*, током 12–16 недеља, може бити терапија избора. Ако неки од наведених лекова није доступан, може се применити неки од других режима, са најмање 2 *DAA* лек на које не постоји резистенција и комбиновати га са једним леком који има високу генетску баријеру, уз евентуално додавање *RBV*, при чему би трајање терапије требало продужити. За пацијенте са декомпенованом цирозом, *SOF/VEL + RBV*, у трајању од 24 недеље, једини је терапијски режим за поновно лечење код описаних пацијената, ако није могуће обавити трансплантацију јетре или је она контраиндикована.

Табела 24. Препоручени *DAA* ХЦВ терапијски режими у лечењу пацијената са ХИВ/ХЦВ коинфекцијом, изузев пацијената претходно лечених протеазним или *NS5A* инхибиторима

ГТ HCV	Терапијски режим	Трајање терапије и употреба RBV		
		Без цирозе	Компензована цироза	Декомпенована цироза СТР В/С
1 и 4	EBR/GZR		12 недеља ¹	Не препоручује се
	GLE/PIB	8 недеља	8 – 12 недеља ²	Не препоручује се
	SOF/VEL		12 недеља	12 недеља са RBV ⁹
	SOF/LDV ± RBV	8 – 12 недеља без RBV ³	12 недеља са RBV ⁴	12 недеља са RBV ⁹
2	GLE/PIB	8 недеља	8 – 12 недеља ²	Не препоручује се
	SOF/VEL		12 недеља	12 недеља са RBV ⁹
3	GLE/PIB	8 недеља ⁵	8 - 12 недеља ^{2,5}	Не препоручује се
	SOF/VEL ± RBV	12 недеља ⁶	12 недељаса RBV ⁷	12 недеља са RBV ⁹
5 и 6	GLE/PIB	8 nedelja	8 – 12 недеља ²	Не препоручује се
	SOF/LDV ± RBV	12 недеља ± RBV ⁸	12 недељаса RBV ⁴	12 недеља са RBV ⁹
	SOF/VEL		12 недеља	12 недеља са RBV ⁹

EBR – elbasvir

GLE – glekaprevir

GZR – grazoprevir

LDV – ledipasvir
 PIB – pibrentasvir
 RBV – ribavirin
 SOF – sofosbuvir
 VEL – velpatasvir
 GT – genotip

CTP B/C – Child-Turcotte-Pugh skor, klase B ili C

1. Код особа са *GT1a* и *HCV RNK < 800.000 ij/mL* и/или одсуство *NS5A RAS*, као и код особа које нису примале терапију, а имају *GT4* и *HCV RNK < 800.000 IU/mL*. Код пацијената са *GT 1b* који нису примали терапију и имају *F0 – F2* фиброзу, може се разматрати терапија у трајању од 8 недеља
2. Терапија у трајању од 8 недеља може се разматрати код пацијената који нису претходно примали терапију
3. Терапија без *RBV* у трајању од 8 недеља само код пацијената који нису претходно примали терапију, имају фиброзу *< F3* и *HCV RNK < 6 милиона ij/mL*
4. *RBV* може бити изостављен код пацијената претходно лечених и код претходно нелечених са компензованом цирозом, без *NS5A RAS*. Код особа које не подносе *RBV*, лечење може бити продужено на 24 недеље
5. Трајање терапије код *HCV GT3*, који су имали неуспех у претходном лечењу са *IFN* и *RBV ±СОФ* или *СОФ* и *РБВ*, требало би бити 16 недеља
6. У терапију већ лечених пацијената *RBV* би требало додати, осим ако су *NS5A RAS* искључене. Ако ове особе не подносе *RBV*, лечење може бити продужено на 24 недеље без *RBV*
7. Ако је *RAS* тестирање доступно и указује на одсуство *NS5A RAS Y93H*, *RBV* може бити изостављен у лечењу пацијената са компензованом цирозом који претходно нису примали терапију
8. У лечењу пацијената који су претходно примали терапију (*IFN/RBV/SOF*) потребно је додати *RBV* у трајању од 12 недеља или продужити терапију на 24 недеље без *RBV*
9. Код пацијената који не подносе *RBV*, лечење се може продужити на 24 недеље

Табела 25. Интеракција DAA са антиретровирусним лековима

Табела 25. Интеракција DAA са антиретровирусним лековима

HCV DAA	DRV/c	DRV/r	DOR	RPV	MVC	BIC	DTG	RAL	TAF	TDF	ABC	3TC/FTC
EBR/GZR	↑	↑	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
GLE/PIB	↑	↑	■	■	■	Е	■	■	■	■	■	■
SOF	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SOF/LDV	■	■	■	■	■	■	■	■	■	Е	■	■
SOF/VEL	■	■	■	■	■	■	■	■	■	Е	■	■

■ Лекови не би смели да се заједно ординирају

■ Потенцијално клинички значајна интеракција лекова, која захтева праћење и корекцију доза и интервала администрације

■ Слаба интеракција лекова. Није потребна корекција доза и интервала администрације

■ Интеракција лекова нема клинички значај

↑ интеракција лекова доводи до пораста концентрације DAA у крви

Е интеракција лекова доводи до пораста концентрације ARV лека

Примарни циљ ХЦВ терапије је стабилан вирусолошки одговор после 12 недеља терапије (*Sustained Virologic Response, SVR12*), који је дефинисан као недетектибилан ХЦВ РНК 12 недеља од завршетка терапије и најчешће одговара дефинитивном излечењу од ХЦВ инфекције (AI). Потребно је урадити крвну слику, хепатограм, ниво албумина и протромбинско време, 2 – 4 недеље од почетка терапије, код особа са израженом фиброзом јетре. Анализу ХЦВ РНК потребно је урадити по завршетку терапије и 12 – 24 недеље од завршетка терапије, како би се проценио СВП(AI). Такође, потребно је одређивати ХИВ вiremију (*PCR* ХИВ РНК) периодично, у интервалу од 3 месеца. Упркос постигнутом СВП, потребно је периодично обављати надзор *PWH* са истовременом ХЦВ инфекцијом, у смислу ХЦЦ и езофагеалних варикса. Пораст телесне тежине и промене у метаболизму глукозе и липида описани су после СВП, те је неопходна израда анализа крви и у том смислу свих *PWH* са ХЦВ ко-инфекцијом, по завршетку терапије. Особе са ХИВ инфекцијом које стекну ХЦВ инфекцију релативно скоро пре успостављања дијагнозе хепатитиса, такође, треба лечити *DAA* лековима одмах по успостављеној дијагнози. Ако није индиковано одмах лечење, потребно је урадити *PCR* ХЦВ РНК четири недеље после потврђене дијагнозе. Ако је редукција вiremије мања од 2^* лог10, неопходно је лечење по препорукама за лечење *PWH* са ХЦВ ко-инфекцијом, без цирозе. У случају да је редукција ХЦВ вiremије већа од 2^* лог10, терапија се одлаже, али је неопходно поновити *PCR* ХЦВ РНК за 12 недеља. Ако је вiremија и даље детектибилна потребно је лечити пацијента због мале вероватноће спонтаног изbacивања вируса, али ако је резултат негативан, потребно је понављати анализу ХЦВ вiremије за 24 и 48 недеља, како би потврдили спонтано изbacивање ХЦВ из организма.

5.3. Лечење и праћење *PWH* са ХДВ истовременом инфекцијом

Свим *PWH* са истовременом ХБВ инфекцијом, потребно је урадити и ХДВ антитела. Особама које имају позитивна поменути антитела, потребно је урадити ХДВ РНК, како би одредили активност болести. Код *PWH* са хроничном ХДВ истовременом инфекцијом израженом фиброзом ($\geq F2$) која траје најмање 12 месеци, потребно је размотрити лечење пегилованим интерфероном (*PEG-IFN*), уз *ART* који садржи *TDF* (AIIb).

Ефекат лечења прати се уз помоћ ХБВ -ДНК и ХДВ-РНК мерења и израдом биохемијских анализа и проценама степена фиброзе јетре. Крајњи циљ терапије је да се постигне перзистентна ХДВ РНК негативност и *HBs* сероконверзија, иако се она остварује веома ретко. Много вероватнији исход терапије је хистолошка ремисија. Код пацијената са ХДВ коинфекцијом који имају терминалну болест јетре (*End-stage liver diseases, ESLD*) или ХЦЦ, потребно је размотрити трансплантацију јетре од *HBsAg* негативног донора. Трансплантат са анти-ХБВ профилаксом после ортотопичне трансплантације јетре (*Orthotopic Liver Transplantation, OLTx*) доводи до излечења ХБВ и ХДВ инфекције.

5.4. Лечење и праћење *PWH* са ХЕВ истовременом инфекцијом

Испитивање у смислу хепатитис Е вирусне инфекције код *PWH*, потребно је спровести када су присутни знаци акутног хепатитиса, неуралгичне амиотрофије, *Guillain-Barre* синдрома, енцефалитиса или протеинурије. Тада је потребно урадити ХЕВ *IgM* и *IgG* антитела, а у случају позитивних резултата неопходно је урадити ХЕВ РНК у крви и ако је могуће у столицама (AIIb).

Лечење *RBV*, 600 мг дневно, треба разматрати у тежим формама акутне ХЕВ инфекције, екстрахепатичним манифестацијама или код особа са перзистирајућом ХЕВ репликацијом три месеца после детекције ХЕВ РНК. Лечење ХЕВ истовремене инфекције траје 12 недеља. Након завршетка терапије, потребно је урадити *PCR* ХЕВ РНК у крви и столицама. У случају да је ХЕВ РНК недетектибилан у оба материјала, *RBV* се може прекинути. Код особа код којих је ХЕВ РНК детектибилан у крви и/или столицама, терапија *RBV* се може наставити још три месеца.

6. ЛЕЧЕЊЕ ОСОБА СА ХИВ ИНФЕКЦИЈОМ КОЈЕ ИМАЈУ МАНИФЕСТНЕ ОПОРТУНИСТИЧКЕ ИНФЕКЦИЈЕ И ТУМОРЕ

Појава опортунистичких инфекција (ОИ) и тумора (ОТ) представља клинички знак прогресије имунодефицијенције код особа које живе са ХИВ инфекцијом (*PLWHIV*). Манифестација ОИ најчешће представља реактивацију ендогених инфекција. Разликујемо благе или минор ОИ и ОТ и „тешке“ или мајор. Минор ОИ и ОТ се испољавају при умереној имунодефицијенцији, када је број *CD4* лимфоцита у рангу 200 – 350 ћелија/ μL , док се мајор ОИ јављају при израженој имунодефицијенцији, када је број *CD4* < 200 ћелија/ μL и представљају за сиду индикативна стања и захтевају хоспитално лечење *PLWHIV*. У ери савремене АРТ преваленца ОИ и ОТ значајно је мања, у односу на преваленцу ОИ и ОТ у ери пре АРТ, с обзиром на имунску реконституцију која се постиже код *PLWHIV* раним започињањем антиретровирусне терапије (АИ).

На жалост, у ери савремене АРТ је велика учесталост *PLWHIV* којима се дијагноза ХИВ инфекције успоставља у терминалној фази. Поменути пацијенти се називају „касни презентери“ и имају број *CD4* лимфоцита у моменту дијагностиковања ХИВ инфекције < 350 ћелија/ μL . У Србији је међу новооткривеним *PLWHIV* преваленца „касных презентера“, последњих година, око 50%. Поменути *PLWHIV* у моменту дијагностиковања ХИВ инфекције имају манифестације бројних опортунистичких инфекција и/или тумора, често и више њих у исто време, што представља велики терапијски изазов. Третман *PLWHIV* са ОИ и ОТ подразумева: примарну и секундарну профилаксу најчешћих ОИ и лечење актуелне манифестације.

6.1. Примарна профилакса опортунистичких инфекција

Примарна профилакса је превентивна стратегија којом се спречава испољавање активне ОИ код *PLWHIV* (АИ).

Примењује се код оних особа са ХИВ инфекцијом које су у ризику за испољавање активне болести.

Критеријуми за примену примарне профилаксе су изражена имунодефицијенција (различите ОИ имају различити „праг“ броја *CD4* лимфоцита испод кога се примењује примарне профилаксе) и микробиолошки доказ о постојању латентне ОИ (АИ) (Табела 26).

Приликом доношења одлуке о примени ове превентивне стратегије потребно је узети у обзир и преваленцу појединих опортунистичких инфекција у општој популацији датог географског региона. Стратегија примарне профилаксе, као и успешан АРТ, значајно је смањила учесталост ОИ. Тако је преваленца *Pneumocytis jirovecii (carinii)* пнеумоније (PCP) код *PLWHIV* у ери пре АРТ и пре успостављања стратегије примарне профилаксе износила 70 – 80%, док најновије студије у овој области објављују преваленцу од 4 – 9%.

6.2. Лечење манифестних опортунистичких инфекција

Већина ОИ има своју каузалну терапију (Табела 26).(АИ)

Постоје поједине ОИ, као што је прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (ПМЛ) изазвана JC вирусом, за које не постоји каузална терапија. Контролу ових стања, у недостатку каузалне терапије,

може обавити успешан АРТ, доводећи до стабилне супресије ХИВ репликације и оптималне имунске реконституције, чиме се поново успоставља имунски надзор над репликацијом опортунистичког патогена (*JC* вируса) и тиме зауставља даља клиничка прогресија ПМЛ (АIIa). Такође, АРТ је успешан и у примарној профилакси одређених опортунистичких инфекција, изазивајући имунску реконституцију и повећање броја *CD4* лимфоцита, чиме спречава иницијалну појаву *CMV* инфекције, Капоши саркома, *Isospora belli* инфекције итд. Међутим, основни терапијски изазов у овој области у Србији представља недоступност лекова за третман активне болести појединих опортунистичких инфекција. Обзиром да неки антимиљробни лекови нису регистровани, а неки имају ограничену употребу само за одређену популацију пацијената, поједине ОИ не могу бити адекватно третиране код *PLWHIV* у Србији (Табела 26). Потребно је да сви уложе напор, укључујући и РФЗО, да учине доступним све неопходне лекове за опортунистичке инфекције, како би се унапредило лечење *PLWHIV* са опортунистичким инфекцијама и туморима.

6.3. Секундарна профилакса опортунистичких инфекција

Секундарна профилакса је превентивна стратегија која се примењује код *PLWHIV* који су преболели одређене опортунистичке инфекције, како би се спречили рецидиви (Табела 26) (AI).

Уводи се по завршетку индукционе терапије активне манифестације опортунистичке инфекције. С обзиром да по завршетку индукционе терапије опортунистичких инфекција, чак и по започињању АРТ, перзистира имунодефицијенција у одређеном временском периоду, постоји ризик за поновну реактивацију опортунистичке инфекције и појаву рецидива те болести. Секундарна профилакса се може прекинути, када АРТ доведе до имунске реконституције, односно када се број *CD4* лимфоцита повећа изнад 200 ћелија/ μ L.

Табела 26. Третман ОИ и ОТ код *PLWHIV*

ОИ/ОТ	Примарна профилакса и критеријум за примену	Лечење активне болести (индукциона терапија)	Секундарна профилакса и критеријум за прекид
PCP	TMP/SMX 1tbl.480mg/ dan CD4 < 200	TMP/SMX 15mg TMP/kg TT/дан, i.v., подељено у 3-4 дозе, 21 дан ± Prednizon 40mg/12h, 5 дана, потом 40mg/24h, 5 дана и 20mg/24h ако је рО2 < 10kPa или Klindamicin 4x600mg i.v. + Primaquine* 30mg/24h, p.o., 21 дан ± Prednizon по истој шеми и са истим критеријумима, као у терапијском протоколу са TMP/SMX	TMP/SMX 1tbl.480mg/ дан прекида се када је CD4 > 200
TE	TMP/SMX 1tbl.480mg/ dan CD4 < 100 i serologija pozitivna	Pyrimethamine*200mg, p.o. једнократно, потом у зависности од ТТ тежине 50 (PWH < 60kg) – 75mg (PWH > 60kg)/дан, p.o. + Sulfadiazine*1000 – 1500mg/6h + фолинска киселина 10-25mg/ дан, p.o., најмање 6 недеља; продужетак могућ у зависности од клиничке и радиолошке слике. Уз наведену терапију није потребна PCP профилакса. или Pyrimethamine* (исто као претходно) + Klindamicin 600mg/6h i.v. ili p.o + фолинска киселина најмање 6 недеља. Потребна PCP профилакса. или TMP/SMX 10mg TMP/kg TT/дан, i.v., подељено у 2 дозе. Трајање терапије исто као претходно наведено. Уз наведену терапију није потребна PCP профилакса	TMP/SMX 1tbl.480mg/ дан прекида се када је CD4 > 200
TB	INH 300mg/ дан, 6 месеци, третман LTBI CD4 < 200 тест позитиван (негативан треба понављати све до постигнуте имунске реконституције, да се искључи лажно негативан резултат због имунодефицијенције)	INH 300mg (5mg/kg TT)/дан p.o. + RMP 600mg (10mg/kg TT)/дан + PZA 15 – 25mg/ kg TT qd или подељено у 2 дозе + EMB 15 – 20mg/kg TT qd или подељено у 2 дозе. Плућна и ванплућна ТБ лечи се горе наведеном терапијом 6 месеци, с тим што после 2 месеца могу да се искључе PZA и EMB Тешке форме плућне ТБ и дисеминована ванплућна ТБ лечи се 9 месеци Екстрапулмонална ТБ са захватањем ЦНС лечи се 9 – 12 месец	Не примењује се

Cryptococcus neoformans meningitic	не примењује се	<p>Lipozomalni Amphotericin B 3-4mg/kg TT/24h, i.v. + Flucytosine* 25mg/6h p.o., најмање 14 дана или Amphotericin B deoksiholat 5mg/kg TT/24h, i.v. + Flucytosine* 25mg/6h p.o., најмање 14 дана</p> <p>шотом Консолидациона терапија: Flukonazol 800mg p.o., најмање 8 недеља после негативних тестова за C. neoformans и CST (култивација и Indian ink). Ако су резултати тестова у CST позитивни после индукционе терапије, може се доза повећати на 1200mg</p>	<p>Flukonazol 200mg прекида се после најмање годину од почетка антигљичне терапије, ако је пацијент без симптома менингитиса и ако је CD4 > 100, уз недетектибилан VL</p>
CMV retinitis	не примењује се	<p>Ganciclovir 5mg/kg TT/12h, i.v., 14 – 21 дан или Valganciclovir* 900mg/12h, p. o., 14 – 21 дан</p> <p>индукциона терапија се користи са или без интравитреусних инекција Ganciclovira, 2mg/7. дан или Foscarnet* 2,4mg/7. дан</p> <p>Алтернативни протоколи интравитреусне инекције горе наведене+ Foscarnet*60mg/8h, i.v., 14 – 21 дан или Cidofovir* 5mg/kg TT/7. дан, i.v.</p> <p>Лечење CMV езофагитиса, колитиса, пнеумонитиса користе се исти терапијски протоколи, горе наведени</p>	<p>Ganciclovir 5mg/kg/TT/24h, i.v. или Valganciclovir* 900mg/24h, p.o.</p> <p>прекида се када прође 3-6 месеци третмана, када су лезије неактивне и када је CD4 > 100</p>
MAC	не примењује се	<p>Klaritromicin 500mg/12h, p.o. + EMB 15mg/kg TT/24h, p.o. или Azitromicin 500 – 600mg/24h, p.o. + EMB 15mg/kg TT/24h</p> <p>Алтернативни протоколи неки аутори саветују додавање 3. или чак 4. лека: hinolona, Levofloksacin 500mg/24h или Moksifloksacin 400mg/24h i Amukacin 10-15mg/kg TT, i.v.</p> <p>Protokoli za Mycobacterium kansasii INH + RMP + Klaritromicin + EMB</p>	<p>примењују се терапијски протоколи прекида се по испуњењу најмање 12 месеци терапије, а да PLW HIV нема симптоме MAC инфекције и да има стабилан број CD4, више од 6 месеци, > 100</p>
CE	не примењује се	<p>Flukonazol 100mg/24h, p.o. ili i.v. Vorikonazol 200mg/24h, p.o. ili i.v.</p>	не примењује се

HHV-8 bolest (KS)	не примењује се	Благи до умерени облик (локализовано на кожи и лимфни чворови) Започети или оптимизовати АРТ Тежак облик (дисеминовани кутани и висцерални) Lipozomalni Doxorubicin, „prva linija“ Alternativa je: Vinblastin + Bleomicin Hemioterapija, uz ART Избегавати кортикостероидну терапију, чак и ако је KS IRIS манифестација	не примењује се
Isospora belli infekcija	не примењује се	TMP/SMX 160/800mg/6h, p.o. ili i.v., 10 дана	TMP/SMX 160/800mg, p.o, 3 пута недељно

PCP -Pneumocystis carinii pneumonija,
TE-Toksoplazmozni encefalitis,
TB- tuberkuloza,
CMV – citomegalovirus,
MAC-Mycobacterium avium complex,
CE – Kandida ezofagitis.,
HHV-8 – Humani herpes virus – 8,
TMP-SMX – trimetoprim/sulfometoksazol,
INH-Isoniazid,
RMP-Rifampicin,
PZA-Pirazinamid,
EMB-Etambutol,
CNS-centralni nervni sistem,
CST-cerebrospinalna tečnost

* лекови недоступни за пацијенте са сидом у Србији

Имајући у виду да је у лечењу особа које живе са ХИВ инфекцијом и које имају опортунистичке инфекције или туморе честа истовремена употреба антимицробне терапије и антиретровирусних лекова, потребно је размотрити интеракције између ових лекова, како би се спровело адекватно лечење, без нежељених ефеката и вирусолошког неуспеха (Табела 27). Посебно се то односи на интеракције између АРВ и Рифампицин.

Табела 27. Интеракције антимикробних лекова за лечење ОИ и АРВ

Антимикробни лек	3TC/FTC	TAF	TDF	EFV	RPV	DOR	DRV/r	DRV/c	LPV/r	RAL	DTG	BIC	MVC
TMP/SMX	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Klaritromicin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Flukonazol	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Vorikonazol	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
AmB	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
RMP	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Klindamicin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Valganciklovir	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ganciklovir	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Sulfadiazin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Pirimetamin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

FTC – emtricitabine,

3TC – lamivudine,

TAF –tenofovir alafenamide,

TDF – tenofovir disoproksil fumarate,

EFV – efavirenz,

RPV – rilpivirin,

DOR – doravirin,

DRV/r – darunavir bustovan sa ritonaviroм,

DRV/c – darunavir bustovan sa kobicistatom,

LPV/r – lopinavir busdovan sa ritonaviroм,

RAL – raltegravir,

DTG – dolutegravir,

BIC – biktgravir,

MVC –maraviroc,

AmB – amfotericin B

- - нема клинички значајне интеракције
- - потенцијална интеракција слабог интензитета. Најчешће није потребна било каква додатна акција, мониторинг или корекција доза лекова
- - потенцијално клинички значајна интеракција која захтева мониторинг и корекцију дозе и/или интервала администрације антиретровирусног лека
- - контраиндикована иистовремена примена

6.4. Имуноско-реконститутивно инфламаторни синдром

Синдром имунске реконституције или имуноско-реконститутивно инфламаторни синдром (*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS*) је клинички парадокс у коме се после неколико недеља до неколико месеци од почетка АРТ, јављају клинички знаци опортунистичких инфекција, опортунистичких тумора или аутоимунских болести, уз недетектибилну виремију и опоравак броја *CD4* лимфоцита и њихове функције (AI).

Описани синдром се најчешће јавља приликом започињања АРТ код „касних презентера“, односно, *PLWHIV* са израженом имунодефицијенцијом са или без клиничких знакова имунодефицијенције. Многе минор и мајор опортунистичке инфекције и тумори могу бити манифестација *IRIS*. Најчешће се у Србији, као манифестација *IRIS*, јављају плућна и ванплућна туберкулоза, криптококни менингитис, *CMV* ретинитис, херпес зостер, прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (ПМЛ), Капоши сарком и др. Често се као *IRIS* може испољити реактивација хроничне хепатитис Б вирусне (ХБВ) инфекције, тзв. „*flare*“ хепатитис, са клиничком и лабораторијском сликом акутног хепатитиса, а по опоравку може доћи до елиминације *HBs* антигена, са сероконверзијом у смислу продукције анти-*HBs* антитела. Поред ОИ и ОТ, манифестације *IRIS*, могу бити и аутоимунски феномени и синдроми, као што је нпр. синдром налик на мијастенију гравис.

Постоје две форме *IRIS*, парадоксални и разоткривени. Парадоксални *IRIS* представља погоршање симптома и знакова ОИ или ОТ, који су се пре започињања АРТ повукли уз „своју“ каузалну терапију. Разоткривени *IRIS* представља појаву симптома и знакова, до почетка АРТ неманифестне ОИ, ОТ или аутоимунског синдрома.

Лечење *IRIS* спроводи се према препорукама за лечење сваке од ОИ, ОТ или аутоимунских синдрома, уз наставак АРТ (AI). Анти-инфламаторна терапија, пре свега, системска употреба кортикостероида, може унапредити опоравак *PLWHIV*, посебно код ЦНС манифестације *IRIS*, туберкулозни менингитис и *PML*.

6.5. Започињање антиретровирусне терапије код *PLWHIV* са ОИ или ОТ

Основни принцип започињања АРТ што је пре могуће, важи и за ову групу пацијената. Тако, АРТ се започиње истовремено када се почиње и лечење ОИ, независно од тога коју ОИ *PLWHIV* има, поготову ако је особа у израженој имунодефицијенцији, *CD4* < 50 ћелија/ μ L (AIIa). Изузетак су *PLWHIV* са туберкулозом и криптококним менингитисом, којима се АРТ одлаже и треба је започети најраније две недеље од почетка примене туберкулотика, односно, четири недеље од почетка антигљивичне терапије (AIIa). С друге стране, код пацијената са ОТ, препорука је да се прво започне АРТ, а потом, у што краћем року, започети лечење малигне болести.

7. ЛЕЧЕЊЕ ДЕЦЕ И АДОЛЕСЦЕНАТА СА ХИВ ИНФЕКЦИЈОМ

Једна од најосетљивијих популација међу особама које живе са ХИВ инфекцијом је популација деце и омладине. Међутим, препорука о започињању антиретровирусне терапије (АРТ) код деце је иста као и код одраслих.

Сва деца без обзира на узраст, телесну тежину и број *CD4* лимфоцита треба да примају антиретровирусне лекове (Antiretrovirals, ARV) одмах по успостављању дијагнозе (AI).

Рани АРТ, уз рано дијагностиковање, је предуслов да се постигне оптимална имунска реконституција и спрече иреверзибилна оштећења лимфоидног, ретикуло-ендотелног и сваког другог органског система, како би се наставио правилан развој деце која живе са ХИВ инфекцијом. С обзиром на велику успешност АРТ у последњој декади, значајно се смањује број новооткривене деце са ХИВ инфекцијом, посебно у популацији новорођенчади.

Вертикална трансмисија ХИВ сведена је на 0 – 3%, у зависности од популације код које се спровела студија (AI).

Највећи изазов у лечењу деце је слаба адхеренција, због непостојања адекватне форме, односно, сирупа, раствора за оралну употребу или гранула за оралну суспензију за већину антиретровирусних лекова. Новорођенчад, али и деца предшколског узраста не могу да пију таблете, што је најчешћа доступна форма АРВ. У развијеним земљама постоје адекватне формулације за поменути узраст деце само следећих лекова: зидовудина (*AZT*), ламивудина (*3TC*), емтрицитабина (*TAF*), абакавира, тенофовира (*TDF*), невирапина (*NVP*), дарунавира (*DRV*), лопинавира са ритонавиром (*LPV/r*), ритонавира (*RTV*), долутегравира и ралтегравира. У Србији је наведени проблем још израженији. Тренутно није доступан ниједан лек у форми сирупа, који би новорођенчад и деца предшколског узраста могла са лакоћом да узимају. На Д листи нерегистрованих лекова Републичког фонда за здравствено осигурање (РФЗО) налазе се само три лека у облику сирупа, *AZT*, *3TC* и *ABC*. У ранијем периоду када је у Србији било више деце са ХИВ инфекцијом, били су доступни и *LPV/r* и *NVP*, те је могла да се направи разумна комбинација са три лека, која је у складу са препорукама релеватних институција, као што је *EACS*, Светска здравствена организација (СЗО) итд. Сада је то немогуће, јер су на Д листи само три лека из групе нуклеозида (*NRTI*), а њихово истовремено давање се не препоручује због слабије антивирусне потенције таквог терапијског режима, у односу на правилно комбиновани АРВ режим, *2NRTI* и *PI*, *1INSTI* или *1INSTI*. Поред наведеног, треба знати да је слаба адхеренција *PWH* најчешћи узрок развоја резистенције вируса на дате лекове. Свему треба додати и чињеницу да су деца и адолесценти осетљивији на токсичне и нежељене ефекте лекова, што још погоршава адхеренцију.

Општа препорука је да се новорођенчадима, уз помоћ интервентних мера надлежних институција, започне АРТ у формулацији сирупа, на основу препоручених терапијских режима из овог Водича, да се у даљем току уз помоћ апотека које издају магистралне лекове, прилагоде дозе и формулације АРВ дечијем узрасту, од формулација лекова намењених одраслим *PLWHIV* и да се, чим је то изводљиво, деца преведу на АРВ у формулацији таблета (AIIa, √).

Због свега описаног, РФЗО и Министарство здравља Републике Србије требало би да нађу начин да повећају избор АРВ доступних у адекватним формулацијама, макар и појединачним набавкама и интервентним мерама, чиме би значајно унапредили лечење деце са ХИВ инфекцијом у Србији.

Имајући у виду да су дневне дозе АРВ значајно мање у односу на одрасле пацијенте, избор АРТ код новорођенчади, предшколске деце, а и старије деце мање телесне тежине од 40 кг је веома сужен.

Препорука је да терапијски режим садржи два лека из групе нуклеозида (*Nucleosid Reverse Transcriptase Inhibitor, NRTI*) и један лек из групе протеазних инхибитора (ПИ), ненуклеозидних инхибитора реверзне транскриптазе (*NNRTI*) или инхибитора интегразе (*INSTI*) (3. лек) (Табела 28) (AI).

Табела 28. Терапијске опције за почетак АРТ код деце и адолесцената

Старост детета	ОкосницаART (2NRTI)		3. лек (PI, NNRTI, INSTI)	
	Преферирана	Алтернативна	Преферирана	Алтернативна
0 - 4 недеље	ZDV + 3TC	-	LPV/r NVP RAL	-
4 недеље - 3 године	ABC+ 3TC	ZDV + 3TC TDF + 3TC	DTG	LPV/r NVP RAL
3 - 6 година	ABC + 3TC	TDF + 3TC ZDV + 3TC	DTG	DRV/r LPV/r NVP RAL
6 - 12 година	ABC + 3TC	TDF + 3TC	DTG	DRV/r RAL
> 12 године	ABC + 3TC	TDF + 3TC	BIC DTG	DRV/r(c) RAL

LPV/r не треба укључивати у терапијски режим новорођенчета, пре навршене 2 недеље старости, осим ако постоји велика сумња на резистенцију на *NNRTI* и ако *INSTI* нису доступни у формулацији сирупа. Ако се по рођењу детета започне АРТ без *DTG*, препорука је да се у 5. недељи живота новорођенчета, који је постигао 3кг телесне тежине, обави промена 3. лека у *DTG*. Овај лек може утицати на прекомерно повећање телесне тежине. АБЦ није регистрован за децу млађу од три месеца, мада у неким релевантним водичима је наведено дозирање овог лека и за тај узраст. Ако се користи *NVP* у терапијском режиму деце старости од 2 недеље до 3 године, размотрити тројну *NRTI* окосницу, *ABC*, *3TC* и *ZDV* док се не постигне $VL < 50$ копија/*mL*. *TDF* је регистрован за децу старију од 2 године и може подспешити развој коштаных и бубрежних болести. *BIC* је прва препорука као 3. лек за почетак АРТ код одраслих *PWH*, али се може разматрати и за адолесценте млађе од 18 година. Услед слабе адхеренције адолесцената и последичне резистенције, у срединама где нису уопште доступни или нису доступни у адекватној формулацији *BIC* и *DTG*, предност у избору 3. лека има *DRV/b*, у односу на *RAL*, јер има високу генетску баријеру и вирус на њега теже развија резистенцију.

Стратегија промене АРТ код деце и адолесцената је слична стратегији промене код одраслих.

Приликом доношења одлуке о промени терапије, односно о примени друге линије АРТ, потребно је узети у обзир већу осетљивост и чешћу појаву токсичних ефеката лекова код деце, у односу на одрасле *PWH*, слабију адхеренцију код адолесцената, пораст у телесној тежини са одрастањем, доступност адекватних формулацији лекова итд. (AI).

Саветовање и подршка ХИВ експерта и мултидисциплинарног тима деце на АРТ и њихових родитеља има изузетан значај и у неким случајевима после разговора, објашњења о значају АРТ, савета о начину узимању лекова и подршке у процесу лечења, престаје потреба за променом АРТ. Разлози за промену су нежељени ефекти и вирусолошки неуспех.

Промена АРТ због токсичности лекова код супримиране деце (стабилна супресија вирусне репликације са $VL < 50$ копија/ mL), обавља се по принципу оптимизације и симплификације АРТ, како би се избегли нежељени ефекти. Промена због вирусолошког неуспеха, који се као и код одраслих *PWH*, дефинише са два узастопна резултата VL (*PCR* ХИВ РНК) > 200 копија/ mL , захтева израду генотипског теста резистенције (AI).

Промена се обавља на основу добијених мутација вируса, поменути тестом. Потребно је изабрати другу линију АРТ, која у себи садржи најмање два активна лека. И у овом случају разговор, савети и подршка деци са ХИВ инфекцијом и њиховим родитељима о правилном, редовном и прецизном узимању АРВ, често повећава адхеренцију, што побољшава ефикасност постојеће антиретровирусне терапије и тиме смањује потребу за променом АРТ, због вирусолошког неуспеха.

8. **PREEXPOSURE (PrEP) И POST EXPOSURE (PEP) ПРОФИЛАКСА**

Светска здравствена организација, односно, њен огранак *UNAIDS*, има за циљ да се до 2030. године заустави ХИВ пандемија у целом свету, уз помоћ стратегије 95 – 95 – 95, као и стратегијама *PrEP* и *PEP*. Стратегијом 95 – 95 – 95, у којој од свих људи који живе са ХИВ инфекцијом треба 95% да региструјемо, односно, дијагностикујемо и „вежемо“ за здравствени систем, потом да од свих дијагностикованих, 95% лечимо антиретровирусном терапијом (АРТ) и да од свих особа који примају АРТ, 95% има успешан АРТ, што значи да имају недетектибилан *PCR* ХИВ РНК, односно, стабилну супресију ХИВ репликације, значајно се смањује број нових случајева ХИВ инфекције, а особе које живе са ХИВ инфекцијом, имају здрав живот без прогресије у сиду. Уз претходно наведено, превентивним стратегијама *PrEP* и *PEP* се, спречава трансмисија ХИВ инфекције и смањује број новозаражених особа. Према томе, превентивне стратегије, *PrEP* и *PEP* имају изузетан јавно-друштвени значај.

Особе које немају ХИВ инфекцију, а имају висок степен ризика за стицање ХИВ инфекције, требало би да користе ХИВ лекове у смислу преконтактне превенције *PrEP* и тиме буду заштићени од стицања ХИВ инфекције до 99%. Лек који препоручује за употребу са сврхом *PrEP* је фиксна комбинација *TDF/FTC* (AI).

Овај лек се као *PrEP* може примењивати на два начина. Први начин је изворни, који се примењује од када се препоручује од стране Центра за контролу болести из Атланте (*Center for Disease Control, CDC*) 2014. године и подразумева узимање једне таблете лека *TDF/FTC* сваки дан, од стране особе које нема ХИВ инфекцију, а има континуирани ризик за стицање ХИВ инфекције, као што су брачна или ванбрачна веза са ХИВ позитивном особом, промискуитетна сексуална активност итд. Други начин је *PrEP* на захтев (*PrEP on demand*), који подразумева узимање две таблете поменутог лека најмање 2 сата, а највише 24 сата пре ризичног сексуалног контакта, а потом се узима по једна таблета 24 сата и 48 сати после прве (двоструке) дозе.

Послеконтактна профилакса (*Post Exposure Prophylaxis, PEP*) је превентивна стратегија која се примењује код особа које немају ХИВ инфекцију после јасно ризичног контакта са крвљу, спермом, вагиналном течности или цереброспиналном течношћу, зараженим ХИВ инфекцијом (AI).

Разликујемо две форме *PEP*, професионални и непрофесионални. Професионални *PEP* намењен је свим здравственим радницима, који су имали инцидентални контакт са зараженим материјалом преко коже или слузнице (хирурзи, анестезиолози, интензивисти, медицинске сестре и техничари идр.). Непрофесионални *PEP* је намењен особама после ризичног, незаштићеног сексуалног контакта са особом која живи са ХИВ инфекцијом. Препорука је да се за обе форме *PEP* користи тројна комбинација антиретровирусних лекова у периоду од 28 дана и то: *TDF/FTC + RAL*, *TDF/FTC + DTG*, *TAF/FTC/BIC* или *TAF/FTC/DRV/c*, у истим дозама и интервалима узимања (24 сата), као и у оквиру АРТ особа које живе са ХИВ инфекцијом (AI).

Посебна форма *PEP*, која би се могла дефинисати као трећа форма *PEP* је превенција вертикалне трансмисије (AI). Ова форма превенције почиње још интраутерино, тиме што мајка узима редовно АРТ. По порођају, препоручује се да дете узима у формулацији сирупа зидовудин, ламивудин и ралтегравир четири недеље. Поред наведеног, препорука је да мајка са ХИВ инфекцијом не доји новорођенче.

Примена превентивних стратегија, захтева претходно тестирање на ХИВ инфекцију и остале полно преносиве инфекције, консултације експерата из ХИВ области пре примене *PrEP* и *PEP*, преписивање АРВ лекова и стално праћење корисника од стране ХИВ експерата, епидемиолога и инфектолога, током примене ових стратегија (AIIa, √).

С обзиром на претходно наведено, ове стратегије се не могу примењивати самоиницијативно и стихијски, већ према саветима и под контролом ХИВ експерата. Такође, не могу се обављати у просторијама где се обавља лечење особа које живе са ХИВ инфекцијом, јер свака особа из ове две различите популације људи (ХИВ позитивне и ХИВ негативне особе) има права на дискрецију и право на заштиту приватности, што би могло бити нарушено приликом њиховог сусретања и боравка у заједничким просторијама. Поред наведеног, примена *PrEP* и *PEP* је захтеван и дуготрајан процес који захтева посвећеност мултидисциплинарног тима (инфектолога, епидемиолога и психолога) потенцијалним корисницима ових превентивних стратегија, што у амбулантама и одељењима где се лече особе са ХИВ инфекцијом није могуће. На крају, примена *PrEP* и *PEP* по природи делатности је у надлежности здравствених установа чија је делатност превенција, док је третман особа које живе са ХИВ инфекцијом у надлежности терцијарних здравствених установа које се баве лечењем ХИВ инфекције. Детаљан опис спровођења *PrEP* и *PEP* изложен је у другом делу овог водича (Стручно методолошко упутство за примену преекспозиционе (*PrEP*) и постекспозиционе профилаксе (*PEP*) ХИВ инфекције).

ЗАКЉУЧАК

Уместо закључка, издвојене су најважније препоруке у третману особа које живе са ХИВ инфекцијом и приказане их табеларно (Табела 35).

Табела 29. Најзначајније препоруке у третману *PLWHIV* у Србији

<ul style="list-style-type: none">Сумња на ХИВ инфекцију се успоставља позитивним ЕЛИСА тестом из првог узорка крви, а дијагноза се поставља на основу позитивног резултата ЕЛИСА теста и позитивног потврдног теста, <i>PCR</i> ХИВ РНК, у другом узорку крви (AI).
<ul style="list-style-type: none">Најзначајнији параметри на основу којих се саставља персонализовани антиретровирусни терапијски режим су: вирусолошко-имунолошки статус, присуство или одсуство коинфекција хепатотропних инфекција и коморбидитета, коришћење других лекова, али и психосоцијални статус, приврженост <i>PWH</i> лековима (адхеренција и комплијанса) и стил живота којим особа живи (AI).
<ul style="list-style-type: none">Антиретровирусна терапија (АРТ) се препоручује свим <i>PLWHIV</i>, без обзира на број <i>CD4</i> ћелија, с обзиром на то да смањује морбидитет и морталитет (AI).
<ul style="list-style-type: none">Бројна истраживања су показала да у поређењу са општом популацијом, <i>PLWHIV</i> имају већу вероватноћу да развију коморбидитете, посебно јер су изложени процесу убрзаног старења (AI). Најчешћи коморбидитети код <i>PLWHIV</i> су: дијабетес мелитус, дислипидемија, хипертензија, малигнитети који нису удружени са ХИВ инфекцијом, остеопороза, бубрежне болести, поремећаји менталног здравља и болести јетре (AI). Приликом спровођења медикаментозног лечења коморбидитета, неопходно је проверити интеракције датих лекова са антиретровирусним лековима и према томе кориговати АРТ и/или терапију коморбидитета (AI).
<ul style="list-style-type: none">Особе које живе са ХИВ инфекцијом су у сличном ризику од заражавања вирусом <i>SARS COV-2</i>, као и особе које немају ХИВ инфекцију (AI). Тешки облици ковид-19 код <i>PLWHIV</i> се јављају чешће него код ХИВ негативних особа ако (AIIa): нису на АРТ, је <i>CD4</i> мањи од 200 ћелија/μl, је вiremија детектибилна, имају истовремено испољене мајор опортунистичке инфекције (посебно <i>Pneumocystis jirovecii</i> пнеумонију, туберкулозу плућа и ЦМВ пнеумонитис), имају коморбидитете (хипертензија, дијабетес, дислипидемија и др.), при чему треба напоменути да <i>PLWHIV</i> чешће имају поменуте коморбидитете, у поређењу са особама истих демографских особина које немају ХИВ инфекцију и ако живе у лошим социолошко-економским условима. Дијагностиковање, лечење и превенција ковид-19 код <i>PLWHIV</i> спроводи се исто као и код особа у општој популацији, а према Националном протоколу за лечење ковид-19, верзија 13 (AI, ✓). Такође, потребно је проверити интеракције лекова.
<ul style="list-style-type: none">С обзиром на то да је исти начин трансмисије хепатитис Б (ХБВ), хепатитис Ц (ХЦВ) и ХИВ инфекције, а имајући у виду продужетак животног века <i>PLWHIV</i> и последичног честог постојања знакова терминалне болести јетре, односно цирозе и хепатоцелуларног карцинома (ХЦЦ) код ових пацијената, неопходно је свакој <i>PWH</i> на првом прегледу урадити серолошке анализе за хепатотропне вирусе, ХБВ и ХЦВ (AIIa). Лечење <i>PWH</i> који имају истовремену хроничну ХБВ инфекцију подразумева примену антиретровирусног терапијског режима који садржи тенофовир дисопроксил фумарат (<i>TDF</i>) или тенофовир алафенамид (<i>TAF</i>), обзиром да су оба облика лека, тенофовира, ефикасна и против ХИВ и против ХБВ инфекције, уз емтрицитабин (<i>FTC</i>) или ламивудин (<i>3TC</i>) (AI). Све особе са ХИВ/ХЦВ истовременом инфекцијом морају да примају терапијске режиме за ХЦВ инфекцију, који су засновани на <i>DAA</i>, без обзира на стадијум фиброзе јетре, уз разматрање интеракције лекова (AI).

-
- У ери савремене АРТ преваленца опортунистичких инфекција (ОИ) и опортунистичких тумора (ОТ) значајно је мања, у односу на преваленцу ОИ и ОТ у ери пре АРТ, с обзиром на имунску реконституцију која се постиже код *PLWHIV* раним започињањем антиретровирусне терапије (АИ). Основни принцип започињања АРТ што је пре могуће, важи и за *PLWHIV* са ОИ и ОТ. Тако, АРТ се започиње истовремено када се почиње и лечење ОИ, независно од тога коју ОИ *PLWHIV* има, поготову ако је особа у израженој имунодефицијенцији, $CD4 < 50$ ћелија/ μL (АIIа). Изузетак су *PLWHIV* са туберкулозом и криптококним менингитисом, којима се АРТ одлаже и треба је започети најраније две недеље од почетка примене туберкулотика, односно, четири недеље од почетка антигљивичне терапије (АIIа).
-
- Сва деца без обзира на узраст, телесну тежину и број *CD4* лимфоцита треба да примају антиретровирусне лекове (*Antiretrovirals, ARV*) одмах по успостављању дијагнозе (АИ).
-
- Светска здравствена организација, односно, њен огранак *UNAIDS*, има за циљ да се до 2030. године заустави ХИВ пандемија у целом свету, уз помоћ стратегије 95 – 95 – 95, као и стратегијама *PrEP* и *PEP* (АИ).
-
- Особе које немају ХИВ инфекцију, а имају висок степен ризика за стицање ХИВ инфекције, требало би да користе ХИВ лекове у смислу преконтактне превенције *PrEP* и тиме буду заштићени од стицања ХИВ инфекције до 99%. Лек који препоручује за употребу са сврхом *PrEP* је фиксна комбинација *TDF/FTC* (АИ).
-
- Препорука је да се за *PEP* користи тројна комбинација антиретровирусних лекова у периоду од 28 дана и то: *TDF/FTC + RAL*, *TDF/FTC + DTG*, *TDF/FTC/BIC* или *TDF/FTC + DRV/c*, у истим дозама и интервалима узимања (24 сата), као и у оквиру АРТ особа које живе са ХИВ инфекцијом (АИ).
-
- Превенција вертикалне трансмисије почиње још интраутерино, тиме што ХИВ позитивна трудница узима редовно АРТ. По порођају, препоручује се да дете узима у формулацији сирупа зидовудин, ламивудин и ралтегравир четири недеље (АИ). Поред наведеног, препорука је да мајка са ХИВ инфекцијом не доји новорођенче.
-

LITERATURA

1. EACS Guidelines version 12.0, October 2023
2. World Health Organization-WHO. Hiv Prevention, Infant Diagnosis, Antiretroviral Initiation and Monitoring Guidelines.; 2021.
3. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>. Accessed 18.02.2023.
4. <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>.
5. Fehr J, Nicca D, Langewitz W et al. Assessing a patient's readiness to start and maintain ART (Revision 2015). Available at http://www.ready4therapy.ch/pdf/cART_english.pdf
6. World Health Organization. (2022). Chronic comorbidities & coinfections among PLHIV. World Health Organization. Global HIV Programme (who.int)
7. Bonnet F, Le Marec F, Leleux O, Gerard Y, Neau D, Lazaro E, Duffau P, Caubet O, Vandenhende MA, Mercie P, Cazanave C, Dabis F. Evolution of comorbidities in people living with HIV between 2004 and 2014: cross-sectional analyses from ANRS CO3 Aquitaine cohort. *BMC Infect Dis*. 2020 Nov 16;20(1):850. doi: 10.1186/s12879-020-05593-4.
8. Chachage M. The gut-microbiome contribution to HIV-associated cardiovascular disease and metabolic disorders. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*; 2021:21:100287.
9. Roomaney RA, van Wyk B, Pillay-van Wyk V. Aging with HIV: Increased Risk of HIV Comorbidities in Older Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Feb 18;19(4):2359. doi: 10.3390/ijerph19042359.
10. Milinkovic A, Berger F, Arenas-Pinto, Mauss S. Reversible effect on lipids by switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide and back. *AIDS* 2019 33: 2387-2391 DOI:10.1097/QAD.0000000000002350
11. Powers AC. Dijabetes dugotrajno lečenje. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson LJ and Loscalzo J, editors. *Harisonovi Principi Interne Medicine*. 19 th ed. Beograd: Data Status (Serbian translation copyright); 2020:p.2401-22.
12. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022 Nov 1;45(11):2753-2786. doi: 10.2337/dci22-0034. PMID: 36148880.
13. World Health Organization. (2020) . HEARTS D: diagnosis and management of type 2 diabetes. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331710>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
14. Lalić, M.N., et al. (2012) Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje diabetes mellitusa. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije.
15. WHO. Diabetes. <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. 2023.

16. Duncan AD, Goff LM, Peters BS. Type 2 diabetes prevalence and its risk factors in HIV: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194199. pmid:29529066
17. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4255. PMID: 31504418.
18. Genest J, Mora S, Libby P. Lipoprotein Disorders and Cardiovascular Disease. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Bhatt DL, Solomon SD, editors. *Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine*, twelfth ed. Philadelphia: Elsevier; 2022;p. 502-24.
19. Morales DR and al. Health conditions in adults with HIV compared with the general population: A population-based cross-sectional analysis. *eClinicalMedicine*, 2022; 47:101392.
20. ESC/ESH preporuke za lečenje arterijske hipertenzije. Radna grupa za lečenje arterijske hipertenzije Evropskog udruženja kardiologa (ESC) i Evropskog udruženja za hipertenziju (ESH), Dostupno na: <http://uksrb.rs/uploads/1542909443.pdf>
21. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4255. PMID: 31504418.
22. Goh SSL, Lai PSM, Tan ATB, Ponnampalavanar S. Reduced bone mineral density in human immunodeficiency virus-infected individuals: a meta-analysis of its prevalence and risk factors: supplementary presentation. *Osteoporos Int* 2018, 29:1683 DOI:10.1007/s00198-018-4379-y
23. Lebbe C, Garbe C, Stratigos AJ, Harwood C, Peris K, Marmol VD, Malvey J, Zalaudek I, Hoeller C, Dummer R, Forsea AM, Kandolf-Sekulovic L, Olah J, Arenberger P, Bylaite-Bucinskiene M, Vieira R, Middleton M, Levy A, Eggermont AM, Battistella M, Spano JP, Grob JJ, Pages C; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC). *Eur J Cancer*. 2019 Jun;114:117-127. doi: 10.1016/j.ejca.2018.12.036.
24. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma *Journal of Hepatology* 2018;69:182-236 DOI:10.1016/j.jhep.2018.03.019 <https://easl.eu/publications/clinical-practice-guidelines/>
25. Behavioural Counseling Interventions to Promote a Healthy Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults with Cardiovascular Risk Factors. US Preventative Services Task Force Recommendation Statement *JAMA* 2020;324(20):2069-2075
26. KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease <https://kdigo.org/guidelines> https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
27. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis *J Hepatol* 2018 Aug;69(2):406-460. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024. Epub 2018 Apr 10

28. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. <https://easl.eu/wp-content/uploads/2020/10/EASL-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf>
29. Guaraldi G, Maurice JB, Marzolini C, Monteith K, Milic J, Tsochatzis ET, Bhagani S, Morse CG, Price JC, Ingiliz P, Lemoine M, Sebastiani G, Shiver Network. New Drugs for NASH and HIV Infection: Great Expectations for a Great Need. *Hepatology*. 2020 May;71(5):1831-1844. doi: 10.1002/hep.31177
30. Insight Start study group: Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27; 373(9):795-807 DOI:10.1056/NEJMoa1506816
31. Cohen MS, Chen YQ, McAuley M et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. *N Engl J Med* 2016; 375:830-839. DOI:10.1056/NEJMoa1600693
32. Molina JM, Squires K, Sax PE, et al for the DRIVE-FORWARD trial group. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 96-week results of a randomised, double-blind, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet HIV*. 2020;7: e16–e26. doi:10.1016/S2352-3018(19)30336-4
33. Orkin C, Squires KE, Molina JM, et al for the DRIVE-AHEAD Study Group. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Versus Efavirenz/Emtricitabine/TDF in Treatment-naive Adults with Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: Week 96 Results of the Randomized, Double-blind, Phase 3 DRIVE-AHEAD Noninferiority Trial. *Clin Infect Dis*. 2021;73: 33–42. doi:10.1093/cid/ciaa822
34. Lockman S, Brummel SS, Ziembra L, et al. Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2). *Lancet*. 2021;397(10281):1276-1292. doi:10.1016/S0140-6736(21)00314-7
35. Jarvis JN, Lawrence DS, Meya DB, et al. Single-Dose Liposomal Amphotericin B Treatment for Cryptococcal Meningitis. *New England Journal of Medicine* 2022;386:1109–1120
36. Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020;69 (No. RR-1):1–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6901a1>
37. Ambrosioni J, Blanco JL, Reyes-Urueña JM, et al. Overview of SARS-CoV-2 infection in adults living with HIV. *Lancet HIV*. 2021 May;8(5):e294-e305. doi: 10.1016/S2352-3018(21)00070-9
38. Yang X, Sun J, Patel RC, et al. Associations between HIV infection and clinical spectrum of COVID-19: a population level analysis based on US National COVID Cohort Collaborative (N3C) data. *The Lancet HIV* 2021;8:e690–e700
39. Antinori A, Cicalini S, Meschi S, et al. Humoral and Cellular Immune Response Elicited by mRNA Vaccination Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in People Living with Human Immunodeficiency Virus Receiving Antiretroviral Therapy Based on Current CD4 T-Lymphocyte Count. *Clinical Infectious Diseases* 2022:ciac238
40. PENTA Guidelines <https://penta-id.org/hiv/treatment-guidelines>

II

СТРУЧНО МЕТОДОЛОШКО УПУТСТВО за примену преекспозиционе (ПРЕП) и постекспозиционе профилаксе (ПЕП) ХИВ инфекције

Стручно методолошко упутство за примену преекспозиционе (ПрЕП) и постекспозиционе профилаксе (ПЕП) ХИВ инфекције примењује се у складу са Правилником о имунизацији и начину заштите лековима („Сл. гласник РС”, бр. 88/2017, 11/2018, 14/2018, 45/2018, 48/2018, 58/2018, 104/2018, 6/2021, 52/2021 и 66/2022).

ПРЕЕКСПОЗИЦИОНА ПРОФИЛАКСА

Дефиниција

Преекспозициона профилакса (ПрЕП) подразумева коришћење антиретровирусних лекова у циљу превенције трансмисије ХИВ-а особама које нису инфициране овим вирусом.

За ову сврху тренутно се у Србији користи фиксна комбинација два лека у једној таблети, тенофовир дизопроксил 245mg и емтрицитабин 200mg (TDF/FTC) (AI).

Остали препарати који се користе у циљу ПрЕП-а, као што су: фиксна комбинација тенофовир алафенамид 25mg и емтрицитабин 200mg (TAF/FTC) и каботегравири (CAB), дугоделујући антиретровирусни лек за интрамускуларну употребу, нису доступни у Србији.

Према досадашњим истраживањима ПрЕП смањује могућност добијања ХИВ-а за 92-100% уколико је адхеренција 88% и више.

Индикације

ПрЕП је апсолутно индикован

- За ХИВ негативне особе које су имале и наставиће да имају незаштићени анални сексуални однос.
- ХИВ негативне особе које имају сексуалне односе без кондома са особама које живе са ХИВ-ом, осим уколико је особа на антиретровирусној терапији бар годину дана и има недетектабилну виремију (*PCR HIV RNK* < 50 копија/ml) у два узорка од размаку од 6 месеци.

Уз процену индивидуалног ризика ПрЕП се препоручује за

- Интравенске кориснике наркотика
- Комерцијалне сексуалне раднице/раднике
- Трансродне жене
- Особе из области са високом преваленцијом ХИВ инфекције
- Особе које наводе да имају незаштићене сексуалне односе са већим бројем партнера непознатог ХИВ статуса
- Коришћење психоактивних супстанци пре или током секса (*chemsex*)
- Немогућност коришћења заштите током секса
- Особе са дијагнозом полно преносиве инфекције уназад годину дана
- Особе које су користиле или имале потребу за постекспозиционом профилаксом уназад годину дана

Услови за започињање ПрЕП-а (AI)

Негативан ХИВ статус и узраст изнад 18 година

ПрЕП могу добити само оне особе које имају негативан тест на ХИВ на дан прегледа, или уназад до недељу дана

Тест на ХИВ може бити ЕЛИСА комбо тест антиген/антитело или *PCR HIV RNK* тест (квалитативни или квантитативни)

Размотрити ризик од акутне ХИВ инфекције (симптоми и знаци акутног ретровиралног синдрома, ризичан сексуални однос уназад три до четири недеље)

Тестирање на хепатитис Б

HBsAg

У случају позитивности у обзир долази само свакодневни режим ПрЕП-а

Вакцинални статус, евентуално anti-HBs антитела и започињање вакцинације кад је потребно*

Тестирање на полно преносиве инфекције

Anti-HCV антитела

VDRL/TPHA тест

По могућству брисеви (фарингеални, анални, цервикални)

Nisseria Gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, HPV

Уредна бубрежна функција

Креатинин

У случају повишених вредности консултовати нефролога.

*Обавезно предложити вакцинацију против хепатитиса Б; по могућству и против HPV и хепатитиса А.

Коришћење ПрЕП-а

Постоје два начина узимања ПрЕП-а:

1. **Свакодневно** (једна таблета сваки дан у исто време за све врсте незаштићених сексуалних односа). Потребно је најмање недељу дана свакодневног узимања да се постигне довољна концентрација лекова за ПрЕП како би се постигао први ефекат профилаксе (AI).
2. **„На захтев“**: искључиво за анални секс – две таблете (као тзв. двострука доза) пре сексуалног односа најмање 2h, а највише 24h; а затим једна таблета 24h после прве двоструке дозе и још једна таблета након 48h од прве двоструке дозе. Овај начин се зове и „211“ (AIIa)*

*У случају:

- Да се током коришћења режима 211 настави са незаштићеним сексуалним односима потребно је наставити узимање по једне дозе на исти начин до 48 сати од последњег незаштићеног сексуалног односа.
- Да је од незаштићеног сексуалног односа након завршеног циклуса 211 прошло мање од 3 дана, нови циклус се може започети и наставити једном дозом.

- Да је од незаштићеног сексуалног односа прошло више од 3 дана од завршетка циклуса 211, ПрЕП циклус се мора започети поново са две дозе лека.
- Да особа није узела две дозе пре сексуалног односа, може да узме прву двоструку дозу што пре и да настави са узимањем према претходно поменутом режиму.
- Да је особа у потпуности пропустила узимање ПрЕП-а, може се обратити за ПЕП у периоду најкасније 72h од незаштићеног сексуалног односа.
- Да је особа у потпуности пропустила свакодневно узимање ПрЕП-а у трајању од 1-3 дана, наставити са узимањем по истом режиму.
- Да је особа у потпуности пропустила свакодневно узимање ПрЕП-а у трајању од 4-7 дана, започети следећи циклус са две дозе лека.
- Да је направљена пауза од коришћења ПрЕП-а дуже од месец дана, а догодио се незаштићени сексуални однос, неопходно је урадити тест на ХИВ водећи рачуна о периоду прозора.

Основне препоруке за коришћење ПрЕП-а

Основне препоруке у облику оралног *TDF/FTC*

1. ПрЕП понудити **на захтев** или **свакодневно** свим ХИВ негативним особама које имају повећан ризик од инфекције ХИВ-ом у смислу аналног секса без кондома*. Уколико особа има незаштићени анални секс два или више пута недељно треба да узима ПрЕП **свакодневно**.
2. **На захтев** или **свакодневно** ХИВ негативним особама које имају анални секс без кондома са партнером који живи са ХИВ-ом, осим ако је партнер био на АРТ најмање годину дана и налаз виремије *PCR* методом је био мањи од 50 копија/ml два пута у размаку од 6 месеци.
3. **Свакодневно** узимање треба понудити и хетеросексуалним особама чији партнери/партнерке живе са ХИВ-ом, осим ако је партнер/партнерка на АРТ најмање годину дана и којима је налаз виремије *PCR* методом мањи од 50 копија/ml, односно недетектабилан два пута у размаку од 6 месеци.
4. **Свакодневно** узимање треба понудити и особама код којих се региструје полно преносива инфекција (осим ХИВ инфекције) или код којих постоји други процењени ризик за добијање ХИВ инфекције.

Започињање

Основне препоруке

1. Уколико постоји ризик од добијања ХИВ-а путем аналног секса, ПрЕП у облику оралног *TDF-FTC* започети са две таблете два до 24 часа пре односа и наставити на сваких 24h по једна таблета до 48h од последњег ризика.
2. Уколико постоји ризик од добијања ХИВ-а путем вагиналног односа ПрЕП треба започети 7 дана раније и наставити свакодневно узимање ПрЕП-а 7 дана након последњег ризичног односа.

Добра клиничка пракса

Уколико није могуће да се ПрЕП узима 7 дана пре незаштићеног вагиналног односа, онда саветовати да прва доза буду две таблете, уз напомену да овакав начин узимања испитан само у случајевима аналног односа.

Прекид ПрЕП-а

Апсолутна индикација

Анти-ХИВ серопозитивност или позитиван *PCR* квалитативни или квантитативни тест

Релативна индикација

Нежељене ефекти ПрЕП-а

Бихевиорални проблеми (лоше придржавање режиму ПрЕП-а, коришћење психоактивних супстанци...)

Праћење примене ПрЕП-а

Током примене ПрЕП-а неопходне су контроле свака три месеца код лекара који преписује ПрЕП. На свакој контроли неопходно је урадити све анализе које је потребно урадити и при започињању ПрЕП-а (видети одељак Услови за започињање ПрЕП-а) (AI).

Потребно је да здравствени радник поново информише пацијента о:

- начинима преношење HIV инфекције
- потенцијалним интеракцијама лекова са ПрЕП-ом
- важности адхеренције
- могућности инфекција другим полно преносивим узрочницима
- симптомима акутне ХИВ инфекције.

Код жена, уколико је током коришћења ПрЕП-а било незаштићених сексуалних односа, неопходно је на контролном прегледу урадити тест на трудноћу.

Нежељени ефекти ПрЕП-а

Нежељени ефекти су ретки. Озбиљни нежељени ефекти нису забележени. Обично је то блага мучнина, пролив, главобоља и надутост који пролазе за неколико недеља. У важније нежељене појаве убраја се оштећење бубрежне функције и метаболизма костију. Због тога је неопходно праћење бубрежне функције пре и током узимања ПрЕП-а и параметара метаболизма костију код особа са коморбидитетима по потреби контроле од стране лекара специјалиста).

Интеракција са лековима

Важно је напоменути и пратити узимање лекова који могу доћи у интеракцију са ПрЕП-ом у смислу нефротоксичности: интеракција са нестероидним антиинфламаторним лековима (ибупрофен, напроксен), а највише са нестероидним антиреуматиком (диклофенак). Посаветовати се са нефрологом у случају узимања ових и других нефротоксичних лекова. Саветује се да се два сата пре и после узимања ПрЕП-а не користе лаксативи, адсорбенси и антациди (смањују апсорпцију лекова за ПрЕП).

Феминизирајући хормони (код трансродних особа - ТРО) могу смањити апсорпцију ПрЕП-а. У овим случајевима консултовати ендокринолога.

Хормонска контрацепција и ПрЕП немају интеракције.

Спровођење ПрЕП-а у систему здравствене заштите

ПрЕП у води, прописује и прати здравствени радник који је едукован за примену у складу са Стручно методолошким упутством. Прописивање лекова за ПрЕП и ПЕП обавља лекар специјалиста инфектологије и епидемиологије, водећи рачуна да се особе у потреби или на ПрЕП-у не налазе у истом простору и времену, односно да се не сусрећу са особама којима је дијагностикована ХИВ инфекција на одељењима где се лече особе инфициране ХИВ-ом.

За прописивање ПрЕП се користи шифра Z29 – Потреба за другим профилактичким мерама.

Вођење медицинске документације и евиденције

Вођење медицинске документације и евиденције о спровођењу ПрЕП-а као и показатељи су дефинисани у анексу 1 – Основна медицинска документација – картон за ПрЕП

Програмски показатељи за праћење ПрЕП-а:

1. Број тренутних (актуелних) корисника ПрЕП-а
2. Број нових корисника ПрЕП-а
3. Број корисника који су недавно користили ПрЕП међу особама код којих је недавно дијагностикована ХИВ инфекција

Име показатеља	Циљ	Дефиниција	Период извештавања	Извор података
Број тренутних (актуелних) корисника ПрЕП-а	Овим показатељем се прати колико је људи користило ПрЕП током периода извештавања	Бројилац: Број јединствених клијената који су користили ПрЕП за превенцију ХИВ инфекције најмање једном током периода извештавања ----- Именилац: НП*	Годишње	Извештаји здравствених установа које спроводе профилаксу
Број нових корисника ПрЕП-а	Овим показатељем се прати колико је људи први пут користило ПрЕП током периода извештавања	Бројилац: Број јединствених клијената који су користили ПрЕП за превенцију ХИВ инфекције по први пут током извештајног периода ----- Именилац: НП*	Годишње	Извештаји здравствених установа које спроводе профилаксу
Недавно коришћење ПрЕП-а међу особама којима је новодијагностикована НИВ инфекција	Овај показатељ мери колико особа се инфицирало ХИВ-ом током коришћења ПрЕП-а (код колико особа које су биле на ПрЕП-у је дошло до ХИВ сероконверзије)	Бројилац: број људи који су користили ПрЕП бар једном у 12 месеци пре постављања дијагнозе НИВ инфекције, и који су имали најмање један <i>follow up</i> тест на ХИВ ----- Именилац: број новодијагностикованих случајева ХИВ инфекције током извештајног периода	Годишње	Извештаји здравствених установа које спроводе профилаксу

*није примењиво

ПОСТЕКСПОЗИЦИОНА ПРОФИЛАКСА

Постекспозициона профилакса (ПЕП) ХИВ инфекције је профилакса након доказане или потенцијалне изложености ХИВ-у и подразумева узимање антиретровирусних (АРВ) лекова како би се спречила инфекција особа које нису инфициране ХИВ-ом (АИ).

ПЕП треба користити само у хитним ситуацијама. Није намењен за редовну употребу од стране особа које могу бити често изложени ХИВ-у. ПЕП није намењен да замени редовну употребу других метода превенције ХИВ-а, као што је редовна употреба кондома током сексуалног односа, коришћење стерилног прибора за ињектирање или профилакса пре излагања (ПрЕП).

ПрЕП се разликује од ПЕП-а по томе што људи који користе ПрЕП и који су у ризику од ХИВ-а свакодневно у дужем временском интервалу узимају одређени лек за ХИВ како би спречили инфекцију вирусом ХИВ-а.

АРВ лекови су прописани за профилаксу након излагања после професионалне изложености ХИВ-у здравствених радника од раних 1990-их. Током протекле три деценије, проширено је пружање профилаксе након излагања које није у вези са радним местом, укључујући изложеност током сексуалног односа без кондома или у случају пуцања кондома током односа (ризичан сексуални однос), ињектирања дрога и сексуалног злостављања.

ПРОФЕСИОНАЛНИ ПЕП се односи на све медицинске раднике и помоћне раднике у здравству који имају контакт преко коже или слузокоже са особом инфицираном ХИВ-ом. Свака здравствена установа мора да има јасно истакнута упутства за деловање у случају повреде свих особа које раде у здравственим установама. Ризик код здравствених радника за добијање ХИВ инфекције након експозиције крви ХИВ позитивне особе преко коже је 0,03% а преко слузокоже 0,09%. Овај ризик је заиста екстремно мали у односу на друге крвно преносиве болести.

НЕПРОФЕСИОНАЛНИ ПЕП се односи на особе које су најчешће сексуалним путем али и преко нестерилних игала дошле у контакт са особом инфицираном ХИВ-ом. Ова профилакса се односи на:

- особу која је имала ризичан сексуални однос са особом која има ХИВ инфекцију и не узима терапију редовно или се не лечи уопште
- особу која је силована
- особу која користи нестерилни прибор за ињектирање дрога
- повреде иглом преко коже и слузокоже настале пружајући било какву помоћ особама које су инфициране ХИВ-ом (волонтери у центрима за збрињавање избеглица, миграната, незбринутих лица, бескућника и сл).

ПРОЦЕНА ПОДОБНОСТИ

Да ли је експозиција ризична за трансмисију ХИВ инфекције процењује се на основу врсте телесне течности, начина и озбиљности експозиције.

Приликом доношења одлуке о неопходности ПЕП морају се узети у обзир следеће чињенице:

1. ХИВ статус извора (да ли је извор заиста инфициран ХИВ-ом);
2. ХИВ статус изложене особе;
3. Стадијум инфекције, степен виремије и резистенција на АРВ лекове уколико се поуздано зна да је извор инфициран ХИВ-ом;
4. Здравствено стање изложене особе, укључујући и гравидитет, дојење;
5. Потенцијална токсичност лекова.

ПЕП треба понудити и започети што је раније могуће за све особе које су имале изложеност са могућношћу за пренос ХИВ-а, најраније после 4 сата а пожељно у року до 72 сата у следећим ситуацијама:

Препоручује се брзо тестирање особе која је извор инфекције на HIV, HBV, HCV (ако је то могуће и ако је ХИВ статус непознат).

Излагање које не захтева ПЕП укључује:

- када је изложена особа већ ХИВ позитивна;
- када се утврди да је извор ХИВ негативан и није у периоду прозора; и
- када је у питању излагање телесним течностима које не представљају значајан ризик: сузе, пљувачка без крви, урин и зној.

У случајевима који не захтевају примену ПЕП-а, изложену особу треба саветовати о смањењу будућих ризика, саветовати започињање ПрЕП-а уколико су ризици чести. Иако тестирање на ХИВ није потребно, може се обезбедити ако то жели изложена особа.

ЛЕКОВИ ЗА ПЕП

Режими ХИВ ПЕП са два АРВ лека су ефикасни, али се препоручују режими са три лека. ПЕП за НИВ се узима сваки дан током 28 дана, увек у исто време (А1).

АРВ режими за ПЕП – одрасли и адолесценти:

TDF/FTC+ Raltegravir 1200mg (2 tablete od 600mg) – једном дневно

TDF/FTC + Dolutegravir 50mg – једном дневно

TAF/FTC/BIC – једном дневно

TAF/FTC/DRV/c – једном дневно

ПЕП за новорођенчад изложену ХИВ-у

За новорођенчад која су перипартално изложена ХИВ-у препоручују се два режима профилаксе у односу на висину ризика (А1):

1. зидовудин током 2-6 недеља

- за новорођенчад са ниским ризиком од трансмисије (мајка редовно узима терапију бар 10 недеља и има недетектабилну виремију у бар два узорка у размаку од 4 недеље)

2. зидовудин, ламивудин и ралтегравир/невирапин током 2-6 недеља

- за новорођенчад са високим ризиком од трансмисије (мајка не узима терапију или има детектабилну виремију или има недетектабилну виремију краће од 4 недеље)

ХИВ позитивним мајкама дојење се забрањује без обзира на виремију и антиретровирусну терапију.

Интеракције са другим лековима које особа користи, проверити на сајту: <https://www.hiv-druginteractions.org/>

СПРОВОЂЕЊЕ ПЕП-а У СИСТЕМУ ЗДРАВСТВЕНЕ ЗАШТИТЕ

ПЕП уводи, прописује и прати здравствени радник који је едукован за примену у складу са Стручно методолошким упутством. Прописивање лекова за ПрЕП и ПЕП обавља лекар специјалиста инфектологије и епидемиологије. Као и у случају ПрЕП-а, ПЕП се не може обављати у амбулантама и одељењима где се лече особе које живе са ХИВ инфекцијом (*Person Living With HIV, PLWHIV*). Потребно је формирати просторије у постојећим здравственим установама или у новим установама са здравственом делатношћу, где ће едуковани тим састављен од епидемиолога, инфектолога и психолога у потпуности моћи да се посвети превентивним стратегијама, ПрЕП-у и ПЕП-у.

Запрописивање ПЕП-а се користи шифра Z20.6 – Контакт изложеност вирус хумане имунодефицијенције (ХИВ).

ПРАЋЕЊЕ

У току спровођења ПЕП неопходно је праћење здравственог стања, као и мониторинг одређених лабораторијских анализа, сходно потенцијалној токсичности лекова.

- ХИВ серологија + ХБВ и ХЦВ серологија, тест на трудноћу (жене) у року од 48 сати од изложености и тестирање на СПИ ако је потребно
- Поновна процена индикације ПЕП од стране ХИВ стручњака у року од 48–72 сата
- Процена подношљивости ПЕП режима
- Трансаминазе, ХЦВ *PCR* и ХЦВ серологија месец дана након изложености ако је извор особа ХЦВ позитивна (уочена или сумња)
- Праћење ХИВ серологије: после две недеље од изложености, обавезно на крају ПЕП-а (након 28 дана) и поновити 6–8 недеља касније, као и 6 месеци након изложености.
- Новорођенчету изложеном ХИВ-у се одмах по рођењу ради *PCRHIVRNK* тест, док се серолошки ХИВ тест обавезно ради са навршених 18 месеци живота.

Напомена: Уколико је могуће, пожељно је урадити *PCRHIVRNK* тест након завршеног ПЕП-а. Резултат *PCR* теста је конклузиван.

ПОСЕБНЕ НАПОМЕНЕ ЗА ОСОБЕ НА ПЕП-у

Здравствене раднике и друге особе који су на ПЕП неопходно је саветовати да не буду даваоци крви, семене течности или ткива и органа током 6–8 недеља од експозиције, као и о примени адекватне заштите при сексуалним односима, како би се избегла секундарна трансмисија током периода праћења. Треба информисати кориснике којима су прописани АРВ лекови у циљу ПЕП о њиховој токсичности и могућим интеракцијама са другим лековима.

Женама експонираним у периоду лактације саветује се престанак дојења због могуће трансмисије на дете, као и штетног дејства АРВ лекова.

Након завршеног ПЕП-а особама код којих је он индикован понудити ПрЕП.

НЕЖЕЉЕНИ ЕФЕКТИ ПЕП-а

Лекови за HIV који се користе за ПЕП могу изазвати нежељене ефекте.

- *TDF/FTC*: ретко може изазвати мучнину, надутост, дијареју
- Raltegravir, Dolutegravir, Biktegravir: главобоља, промена расположења, мучнина, вртоглавице
- Darunavir/Kobicistat: мучнина, дијареја (обратити пажњу на бројне интеракције).

МОНИТОРИНГ ПРОФЕСИОНАЛНЕ ЕКСПОЗИЦИЈЕ И ВОЂЕЊЕ ЕВИДЕНЦИЈЕ/ ДОКУМЕНТАЦИЈЕ

Вођење медицинске документације и евиденције о спровођењу ПЕП-а су дефинисани у анексу 2 – Основна медицинска документација – картон за ПЕП

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021.
2. European AIDS Clinical Society (EACS). EACS Guidelines Version 11.1; October 2022.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Monitoring HIV pre-exposure prophylaxis programmes in the EU/EEA – July 2022. Stockholm: ECDC; 2022.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm: ECDC; 2018. Public health guidance on HIV, hepatitis B and C testing in the EU/EEA – An integrated approach. 2018;
5. Centres for Disease Control and Prevention: US Public Health Service: Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States – 2021 update, a clinical practice guideline.

Анекс 1. Картон за ПрЕП

PRAĆENJE

Datum kontrole	Alergija ili kontraindikacija na neki od lekova iz režima	HIV test (rezultat)	HIV eksp. u poslednje 4 nedelje (da/ne)	Znaci akutne HIV infekcije (da/ne)	Testiranje na Hep B (da/ne) i rezultat	Vakcinalni status Hep B (vak/ nevakc)	Test na Hep C (da/ne) i rezultat	Test na sifilis i rezultat	Test na _____ (druge PPI) i rezultat	Bubrežna funkcija (vrednost kreatinina u serumu)	Način uzimanja: Svakodn. (S) ili Na zahtev (NZ):	Napomene: <i>(ako klijent uzima kreatin ili dr. dodatke... Ili neke lekove svakodnevno) dr. napomene</i>

* Šifra se gradi od prvog i trećeg slova imena, prvog i trećeg slova prezimena, meseca rođenja (u dve cifre), godine rođenja (u četiri cifre) i oznake za pol (M, Ž); ukoliko je osoba transrodna, to se dodatno evidentira uz šifru dodavanjem oznake T.

Šifra klijenta:

1i	3i	1p	3p	m	m	g	g	g	g	M/Z

 T: _____ (da/ne)

Napomena: Slova se pisu engleskim alfabetom, što znači da naša slova prelaze u alfabeti i to: ć,č - u - c; dž - u - d; š - u - s; ž - u - z.

Karton pre-ekspozicione profilakse (PrEP) za HIV

Broj u protokolu _____

Ustanova _____

Lekar _____

Datum _____

Prezime _____ Ime _____ Šifra* _____

Pol: m ž Starost _____ Državljanstvo: srpsko drugo (navesti) _____

Matični broj | | | | | | | | | | | | | | | | | | ili broj pasoša za strane državljane _____

Rod: m ž Transrodan muškarac Transrodna žena drugo (navesti) _____

Telefon ili mejl _____ Prebivalište (minimum grad/opština) _____

Klijent se samoidentifikuje kao: MMS OKID RS drugo (navesti) _____

nije relevantno nepoznato (osoba ne želi da odgovori)

Datum HIV negativnog rezultata testa:

Ag/Ab _____

PCR _____

HIV ekspozicija u poslednje 4 nedelje:

Da

Ne

Znaci akutne HIV infekcije:

Da

Ne

Poznata alergija ili kontraindikacija na neki od lekova iz PrEP režima:

Da: _____ (upisati)

Ne

Dijagnostifikovan HEP B:

Da

Ne

Dijagnostifikovana HTA:

Da

Ne

Da li prvi put koristi PrEP:

Da

Ne

Vrednost kreatinina u serumu:

Dijagnostifikovan HEP C:

Da

Ne

Dijagnostifikovan dijabetes:

Da

Ne

Ako Ne, kada je poslednji put korišćen?

Datum analize:

Dijagnostifikovan sifilis:

Da

Ne

Dijagnostifikovana bubrežna bolest bilo kog tipa:

Da

Ne

Da li klijent želi da koristi PrEP:

Svakodnevno

Na zahtev

Još se nije odlučio/ne zna

Ukoliko je Da - kada?

Datum poslednjeg testiranja na sifilis:

Kompletno vakcinisan protiv HEP B - tri doze:

Da

Ne

Ne zna

PrEP odobren:

Da

Ne

Rezultat poslednjeg testiranja na sifilis:

+ -

PrEP propisan:

Da

Ne

Kombinacija ARV lekova za PrEP:

Druge PPI - _____
(upisati datum testiranja i rezultat testa):

Datum propisivanja prvi put:

Анекс 2. Картон за ПЕП

PRAĆENJE

Nedelja posle ekspozicije	Datum kontrole	Alergija ili kontraindikacija na neki od lekova iz režima	HIV test (rezultat) – pozitivan/negativan	Napomena (ukoliko je neki dr. rez. testa pozitivan i sl.)
2 nedelje				
6 nedelja				
12 nedelja				
6 meseci				

* Šifra se gradi od prvog i trećeg slova imena, prvog i trećeg slova prezimena, meseca rođenja (u dve cifre), godine rođenja (u četiri cifre) i oznake za pol (M, Ž); ukoliko je osoba transrodna, to se dodatno evidentira uz šifru dodavanjem oznake T.

Šifra klijenta:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

 T: _____ (da/ne)
1i 3i 1p 3p m m g g g g M/Z

Napomena: Slova se pisu engleskim alfabetom, što znači da naša slova prelaze u alfabeti i to: ć,č - u - c; dž - u - d; š - u - s; ž - u - z.

Datum završetka PEP-a _____

Primedbe/važna zapažanja

Potpis lekara

Karton post-ekspozicione profilakse (PEP) za HIV

Broj u protokolu _____

Ustanova _____

Lekar _____

Datum _____

Prezime _____ Ime _____ Šifra* _____

Pol: m ž Starost _____ Državljanstvo: srpsko drugo (navesti) _____

Matični broj ili broj pasoša za strane državljane _____

Rod: m ž Transrodan muškarac Transrodna žena drugo (navesti) _____

Prebivalište (minimum grad/opština) _____

Telefon ili mejl _____ Zanimanje (ukoliko je profesionalna izloženost) _____

Potvrđena ekspozicija HIV virusu u poslednja 72h:

- +
 -
 Nepoznato

Rezultat HIV testa rezervoara:

- +
 -
 Nepoznato

Kompletno vakcinisan protiv HEP B - tri doze:

- Da
 Ne
 Ne zna/nepoznato

Da li prvi put koristi PEP?

- Da
 Ne

Ako Ne, kada je poslednji put korišćena PEP?

Vrsta ekspozicije:

- Profesionalna
 Rizičan sex odnos
 Nesterilan pribor za injektiranje

Rezultat HEP B testa rezervoara:

- +
 -
 Nepoznato

Trudnoća u vreme ekspozicije HIV-u:

- Da _____
 Ne

PEP odobren:

- Da
 Ne

PEP odobren:

- Da
 Ne

Vrsta telesne tečnosti:

- Krv
 Telesna tečnost sa primesama sveže krvi
 Potencijalno zaražena telesna tečnost: sperma, vaginalni sekret
 Druge telesne tečnosti (cerebrospinalna, sinovijalna, pleuralna, peritonealna, perikardijalna amnionska)
 Direktni kontakt sa koncentrovanim virusom (u laboratoriji)

Rezultat HEP C testa rezervoara:

- +
 -
 Nepoznato

Dijagnostifikovano oboljenje koje može uticati na odluku o uzimanju PEP-a:

- Da
 Ne

Poznata alergija ili kontraindikacija na neki od lekova iz PEP režima:

- Da: _____ (upisati)
 Ne

Rezultat inicijalnog HIV testiranja do 72h od ekspozicije:

- Da _____
 Ne

Ukoliko je odgovor Da upisati Dg:

Propisana hemoprofilaksa (upisati lekove):

Količina telesne tečnosti (kod profesionalne izloženosti):

- Velika
 Mala
 U tragovima

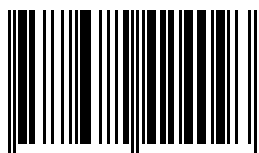
Datum propisivanja:



Република Србиј
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Национални водич
добре клиничке праксе
**Лечење особа које живе са
ХИВ инфекцијом**

ISBN 978-86-82424-09-3



9 788682 424093